

UA/17820/02/02  
big 10.02.2020

## SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

### 1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Bosentan Accord 62.5 mg film-coated tablets

### 2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 62.5 mg of bosentan (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

### 3 PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet:

Light orange, round, approximately 6.20mm in diameter, biconvex, film-coated tablet debossed with "IB1" on one side and plain on other side.

### 4 CLINICAL PARTICULARS

#### 4.1 Therapeutic indications

Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) to improve exercise capacity and symptoms in patients with WHO functional class III. Efficacy has been shown in:

- Primary (idiopathic and heritable) pulmonary arterial hypertension
- Pulmonary arterial hypertension secondary to scleroderma without significant interstitial pulmonary disease
- Pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's physiology

2

Some improvements have also been shown in patients with pulmonary arterial hypertension WHO functional class II (see section 5.1).

Bosentan tablets are also indicated to reduce the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis and ongoing digital ulcer disease (see section 5.1).

## 4.2 Posology and method of administration

### Method of administration

Tablets are to be taken orally morning and evening, with or without food. The film-coated tablets are to be swallowed with water.

### Posology

#### Pulmonary arterial hypertension

Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of pulmonary arterial hypertension.

#### Adults

In adult patients, bosentan treatment should be initiated at a dose of 62.5 mg twice daily for 4 weeks and then increased to the maintenance dose of 125 mg twice daily. The same recommendations apply to re-introduction of bosentan after treatment interruption (see section 4.4).

#### Paediatric population

Paediatric pharmacokinetic data have shown that bosentan plasma concentrations in children with PAH aged from 1 year to 15 years were on average lower than in adult patients and were not increased by increasing the dose of bosentan tablets above 2 mg/kg body weight or by increasing the dosing frequency from twice daily to three times daily (see section 5.2). Increasing the dosing frequency will likely not result in additional clinical benefit.

Based on these pharmacokinetic results, higher doses are unlikely to be more effective, and greater adverse reaction rates cannot formally be excluded in young children if the dose is increased. When used in children 2 years and older, the recommended starting and maintenance dose is therefore 2 mg/kg morning and evening.

No clinical study has been conducted to compare the efficacy/safety ratio of 2 mg/kg to 4 mg/kg body weight twice daily in children.

There is only limited clinical experience in paediatric patients under 2 years of age.

#### Management in case of clinical deterioration of PAH

In the case of clinical deterioration (e.g., decrease in 6-minute walk test distance

by at least 10% compared with pre-treatment measurement) despite bosentan treatment for at least 8 weeks (target dose for at least 4 weeks), alternative therapies should be considered. However, some patients who show no response after 8 weeks of treatment with bosentan may respond favourably after an additional 4 to 8 weeks of treatment.

In the case of late clinical deterioration despite treatment with bosentan (i.e., after several months of treatment), the treatment should be re-assessed. Some patients not responding well to 125 mg twice daily of bosentan may slightly improve their exercise capacity when the dose is increased to 250 mg twice daily. A careful benefit/risk assessment should be made, taking into consideration that the liver toxicity is dose dependent (see sections 4.4 and 5.1).

#### Discontinuation of treatment

There is limited experience with abrupt discontinuation of bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. No evidence for acute rebound has been observed. However, to avoid the possible occurrence of harmful clinical deterioration due to potential rebound effect, gradual dose reduction (halving the dose for 3 to 7 days) should be considered. Intensified monitoring is recommended during the discontinuation period.

If the decision to withdraw bosentan is taken, it should be done gradually while an alternative therapy is introduced.

#### Systemic sclerosis with ongoing digital ulcer disease

Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of systemic sclerosis.

#### Adult

Bosentan tablets treatment should be initiated at a dose of 62.5 mg twice daily for 4 weeks and then increased to the maintenance dose of 125 mg twice daily. The same recommendations apply to re-introduction of bosentan after treatment interruption (see section 4.4).

Controlled clinical study experience in this indication is limited to 6 months (see section 5.1).

The patient's response to treatment and need for continued therapy should be re-evaluated on a regular basis. A careful benefit/risk assessment should be made, taking into consideration the liver toxicity of bosentan (see sections 4.4 and 4.8).

#### Paediatric population

There are no data on the safety and efficacy in patients under the age of 18 years. Pharmacokinetic data are not available for bosentan tablets in young children with this disease.

#### Special populations

##### Patients with hepatic impairment

No dose adjustment is needed in patients with mild hepatic impairment (i.e., Child-

4

Pugh class A) (see section 5.2). Bosentan are contraindicated in patients with moderate to severe liver dysfunction (see sections 4.3, 4.4 and 5.2).

Patients with renal impairment

No dose adjustment is required in patients with renal impairment. No dose adjustment is required in patients undergoing dialysis (see section 5.2).

Elderly population

No dose adjustment is required in patients over the age of 65 years.

### 4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1
- Moderate to severe hepatic impairment, i.e., Child-Pugh class B or C (see section 5.2)
- Baseline values of liver aminotransferases, i.e., aspartate aminotransferases (AST) and/or alanine aminotransferases (ALT), greater than 3 times the upper limit of normal (see section 4.4)
- Concomitant use of cyclosporine A (see section 4.5)
- Pregnancy (see sections 4.4 and 4.6)
- Women of child-bearing potential who are not using reliable methods of contraception (see sections 4.4, 4.5 and 4.6)

### 4.4 Special warnings and precautions for use

The efficacy of bosentan has not been established in patients with severe pulmonary arterial hypertension. Transfer to a therapy that is recommended at the severe stage of the disease (e.g., epoprostenol) should be considered if the clinical condition deteriorates (see section 4.2).

The benefit/risk balance of bosentan has not been established in patients with WHO class I functional status of pulmonary arterial hypertension.

Bosentan should only be initiated if the systemic systolic blood pressure is higher than 85 mmHg.

Bosentan tablets has not been shown to have a beneficial effect on the healing of existing digital ulcers.

Liver function

5

Elevations in liver aminotransferases, i.e., aspartate and alanine aminotransferases (AST and/or ALT), associated with bosentan are dose dependent. Liver enzyme changes typically occur within the first 26 weeks of treatment but may also occur late in treatment (see section 4.8). These increases may be partly due to competitive inhibition of the elimination of bile salts from hepatocytes but other mechanisms, which have not been clearly established, are probably also involved in the occurrence of liver dysfunction. The accumulation of bosentan in hepatocytes leading to cytolysis with potentially severe damage of the liver, or an immunological mechanism, are not excluded. Liver dysfunction risk may also be increased when medicinal products that are inhibitors of the bile salt export pump, e.g., rifampicin, glibenclamide and cyclosporine A (see sections 4.3 and 4.5), are co-administered with bosentan, but limited data are available.

**Liver aminotransferase levels must be measured prior to initiation of treatment and subsequently at monthly intervals for the duration of treatment with bosentan tablets. In addition, liver aminotransferase levels must be measured 2 weeks after any dose increase.**

#### **Recommendations in case of ALT/AST elevations**

##### **ALT/AST levels**

##### **Treatment and monitoring recommendations**

> 3 and  $\leq 5 \times$  ULN      The result should be confirmed by a second liver test; if confirmed, a decision should be made on an individual basis to continue bosentan tablets, possibly at a reduced dose, or to stop bosentan tablets administration (see section 4.2). Monitoring of aminotransferase levels should be continued at least every 2 weeks. If the aminotransferase levels return to pre-treatment values continuing or re-introducing bosentan tablets according to the conditions described below should be considered.

> 5 and  $\leq 8 \times$  ULN      The result should be confirmed by a second liver test; if confirmed, treatment should be stopped and aminotransferase levels monitored at least every 2 weeks. If the aminotransferase levels return to pre-treatment values re-introducing bosentan tablets according to the conditions described below should be considered.

> 8  $\times$  ULN      Treatment must be stopped and re-introduction of bosentan tablets is not to be considered.

**In the case of associated clinical symptoms of liver injury, i.e., nausea, vomiting, fever, abdominal pain, jaundice, unusual lethargy or fatigue, flu-like syndrome (arthralgia, myalgia, fever), treatment must be stopped and re-introduction of bosentan tablets is not to be considered.**

#### **Re-introduction of treatment**

Re-introduction of treatment with bosentan tablets should only be considered if the potential benefits of treatment with bosentan tablets outweigh the potential risks and when liver aminotransferase levels are within pre-treatment values. The advice of a hepatologist is recommended. Re-introduction must follow the guidelines detailed in section 4.2. **Aminotransferase levels must then be checked within 3 days after re-**

**introduction, then again after a further 2 weeks, and thereafter according to the recommendations above.**

ULN = Upper Limit of Normal

#### Haemoglobin concentration

Treatment with bosentan has been associated with dose-related decreases in haemoglobin concentration (see section 4.8). In placebo-controlled studies, bosentan-related decreases in haemoglobin concentration were not progressive, and stabilised after the first 4–12 weeks of treatment. It is recommended that haemoglobin concentrations be checked prior to initiation of treatment, every month during the first 4 months, and quarterly thereafter. If a clinically relevant decrease in haemoglobin concentration occurs, further evaluation and investigation should be undertaken to determine the cause and need for specific treatment. In the post-marketing period, cases of anaemia requiring red blood cell transfusion have been reported (see section 4.8).

#### Women of child-bearing potential

As bosentan tablets may render hormonal contraceptives ineffective, and taking into account the risk that pulmonary hypertension deteriorates with pregnancy as well as the teratogenic effects observed in animals:

- Bosentan treatment must not be initiated in women of child-bearing potential unless they practise reliable contraception and the result of the pre-treatment pregnancy test is negative..
- Hormonal contraceptives cannot be the sole method of contraception during treatment with bosentan
- Monthly pregnancy tests are recommended during treatment to allow early detection of pregnancy

For further information see sections 4.5 and 4.6.

#### Pulmonary veno-occlusive disease

Cases of pulmonary oedema have been reported with vasodilators (mainly prostacyclins) when used in patients with pulmonary veno-occlusive disease. Consequently, should signs of pulmonary oedema occur when bosentan is administered in patients with PAH, the possibility of associated veno-occlusive disease should be considered. In the post-marketing period there have been rare reports of pulmonary oedema in patients treated with bosentan who had a suspected diagnosis of pulmonary veno-occlusive disease.

#### Pulmonary arterial hypertension patients with concomitant left ventricular failure

2

No specific study has been performed in patients with pulmonary hypertension and concomitant left ventricular dysfunction. However, 1,611 patients (804 bosentan- and 807 placebo-treated patients) with severe chronic heart failure (CHF) were treated for a mean duration of 1.5 years in a placebo- controlled study (study AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). In this study there was an increased incidence of hospitalisation due to CHF during the first 4–8 weeks of treatment with bosentan, which could have been the result of fluid retention. In this study, fluid retention was manifested by early weight gain, decreased haemoglobin concentration and increased incidence of leg oedema. At the end of this study, there was no difference in overall hospitalisations for heart failure nor in mortality between bosentan- and placebo-treated patients. Consequently, it is recommended that patients be monitored for signs of fluid retention (e.g., weight gain), especially if they concomitantly suffer from severe systolic dysfunction. Should this occur, starting treatment with diuretics is recommended, or the dose of existing diuretics should be increased. Treatment with diuretics should be considered in patients with evidence of fluid retention before the start of treatment with bosentan.

#### Pulmonary arterial hypertension associated with HIV infection

There is limited clinical study experience with the use of bosentan in patients with PAH associated with HIV infection, treated with antiretroviral medicinal products (see section 5.1). An interaction study between bosentan and lopinavir+ritonavir in healthy subjects showed increased plasma concentrations of bosentan, with the maximum level during the first 4 days of treatment (see section 4.5). When treatment with bosentan is initiated in patients who require ritonavir-boosted protease inhibitors, the patient's tolerability of bosentan should be closely monitored with special attention, at the beginning of the initiation phase, to the risk of hypotension and to liver function tests. An increased long-term risk of hepatic toxicity and haematological adverse events cannot be excluded when bosentan is used in combination with antiretroviral medicinal products. Due to the potential for interactions related to the inducing effect of bosentan on CYP450 (see section 4.5), which could affect the efficacy of antiretroviral therapy, these patients should also be monitored carefully regarding their HIV infection.

#### Pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Safety and tolerability of bosentan was investigated in an exploratory, uncontrolled 12-week study in 11 patients with pulmonary hypertension secondary to severe COPD (stage III of GOLD classification). An increase in minute ventilation and a decrease in oxygen saturation were observed, and the most frequent adverse event was dyspnoea, which resolved with discontinuation of bosentan.

#### Concomitant use with other medicinal products

Concomitant use of bosentan and cyclosporine A is contraindicated (see sections 4.3 and 4.5).

Concomitant use of bosentan with glibenclamide, fluconazole and rifampicin is not recommended. For further details please refer to section 4.5.

Concomitant administration of both a CYP3A4 inhibitor and a CYP2C9 inhibitor with bosentan should be avoided (see section 4.5).

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Bosentan is an inducer of the cytochrome P450 (CYP) isoenzymes CYP2C9 and CYP3A4. In vitro data also suggest an induction of CYP2C19. Consequently, plasma concentrations of substances metabolised by these isoenzymes will be decreased when bosentan is co-administered. The possibility of altered efficacy of medicinal products metabolised by these isoenzymes should be considered. The dosage of these products may need to be adjusted after initiation, dose change or discontinuation of concomitant bosentan treatment.

Bosentan is metabolised by CYP2C9 and CYP3A4. Inhibition of these isoenzymes may increase the plasma concentration of bosentan (see ketoconazole). The influence of CYP2C9 inhibitors on bosentan concentration has not been studied. The combination should be used with caution.

Fluconazole and other inhibitors of both CYP2C9 and CYP3A4: Concomitant administration with fluconazole, which inhibits mainly CYP2C9, but to some extent also CYP3A4, could lead to large increases in plasma concentrations of bosentan. The combination is not recommended. For the same reason, concomitant administration of both a potent CYP3A4 inhibitor (such as ketoconazole, itraconazole or ritonavir) and a CYP2C9 inhibitor (such as voriconazole) with bosentan is not recommended.

Cyclosporine A: co-administration of bosentan and cyclosporine A (a calcineurin inhibitor) is contraindicated (see section 4.3). Indeed, when co-administered, initial trough concentrations of bosentan were approximately 30-fold higher than those measured after bosentan alone. At steady state, bosentan plasma concentrations were 3- to 4-fold higher than with bosentan alone. The mechanism of this interaction is most likely inhibition of transport protein-mediated uptake of bosentan into hepatocytes by cyclosporine. The blood concentrations of cyclosporine A (a CYP3A4 substrate) decreased by approximately 50%. This is most likely due to induction of CYP3A4 by bosentan.

Tacrolimus, sirolimus: co-administration of tacrolimus or sirolimus and bosentan has not been studied in man but co-administration of tacrolimus or sirolimus and bosentan may result in increased plasma concentrations of bosentan in analogy to co-administration with cyclosporine A. Concomitant bosentan may reduce the plasma concentrations of tacrolimus and sirolimus. Therefore, concomitant use of bosentan and tacrolimus or sirolimus is not advisable. Patients in need of the combination

should be closely monitored for adverse events related to bosentan and for tacrolimus and sirolimus blood concentrations.

Glibenclamide: co-administration of bosentan 125 mg twice daily for 5 days decreased the plasma concentrations of glibenclamide (a CYP3A4 substrate) by 40%, with potential significant decrease of the hypoglycaemic effect. The plasma concentrations of bosentan were also decreased by 29%. In addition, an increased incidence of elevated aminotransferases was observed in patients receiving concomitant therapy. Both glibenclamide and bosentan inhibit the bile salt export pump, which could explain the elevated aminotransferases. This combination should not be used. No drug-drug interaction data are available with the other sulfonylureas.

Rifampicin: co-administration in 9 healthy subjects for 7 days of bosentan 125 mg twice daily with rifampicin, a potent inducer of CYP2C9 and CYP3A4, decreased the plasma concentrations of bosentan by 58%, and this decrease could achieve almost 90% in an individual case. As a result, a significantly reduced effect of bosentan is expected when it is co-administered with rifampicin. Concomitant use of rifampicin and Tracleer is not recommended. Data on other CYP3A4 inducers, e.g., carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and St. John's wort are lacking, but their concomitant administration is expected to lead to reduced systemic exposure to bosentan. A clinically significant reduction of efficacy cannot be excluded.

Lopinavir+ritonavir (and other ritonavir-boosted protease inhibitors): co-administration of bosentan

125 mg twice daily and lopinavir+ritonavir 400+100 mg twice daily for 9.5 days in healthy volunteers resulted in initial trough plasma concentrations of bosentan that were approximately 48-fold higher than those measured after bosentan administered alone. On day 9, plasma concentrations of bosentan were approximately 5-fold higher than with bosentan administered alone. Inhibition by ritonavir of transport protein-mediated uptake into hepatocytes and of CYP3A4, thereby reducing the clearance of bosentan, most likely causes this interaction. When administered concomitantly with lopinavir+ritonavir, or other ritonavir-boosted protease inhibitors, the patient's tolerability of bosentan should be monitored.

After co-administration of bosentan for 9.5 days, the plasma exposures of lopinavir and ritonavir decreased to a clinically non significant extent (by approximately 14% and 17%, respectively). However, full induction by bosentan might not have been reached and a further decrease of protease inhibitors cannot be excluded. Appropriate monitoring of the HIV therapy is recommended. Similar effects would be expected with other ritonavir-boosted protease inhibitors (see section 4.4).

Other antiretroviral agents: no specific recommendation can be made with regard to other available antiretroviral agents due to the lack of data. Due to the marked hepatotoxicity of nevirapine, which could add to bosentan liver toxicity, this combination is not recommended.

Hormonal contraceptives: co-administration of bosentan 125 mg twice daily for 7 days with a single dose of oral contraceptive containing norethisterone 1 mg + ethinyl estradiol 35 mcg decreased the AUC of norethisterone and ethinyl estradiol

by 14% and 31%, respectively. However, decreases in exposure were as much as 56% and 66%, respectively, in individual subjects. Therefore, hormone-based contraceptives alone, regardless of the route of administration (i.e., oral, injectable, transdermal or implantable forms), are not considered as reliable methods of contraception (see sections 4.4 and 4.6).

**Warfarin:** co-administration of bosentan 500 mg twice daily for 6 days decreased the plasma concentrations of both S-warfarin (a CYP2C9 substrate) and R-warfarin (a CYP3A4 substrate) by 29% and 38%, respectively. Clinical experience with concomitant administration of bosentan with warfarin in patients with pulmonary arterial hypertension did not result in clinically relevant changes in International Normalized Ratio (INR) or warfarin dose (baseline versus end of the clinical studies). In addition, the frequency of changes in warfarin dose during the studies due to changes in INR or due to adverse events was similar among bosentan- and placebo-treated patients. No dose adjustment is needed for warfarin and similar oral anticoagulant agents when bosentan is initiated, but intensified monitoring of INR is recommended, especially during bosentan initiation and the up-titration period.

**Simvastatin:** co-administration of bosentan 125 mg twice daily for 5 days decreased the plasma concentrations of simvastatin (a CYP3A4 substrate) and its active  $\beta$ -hydroxy acid metabolite by 34% and 46%, respectively. The plasma concentrations of bosentan were not affected by concomitant simvastatin. Monitoring of cholesterol levels and subsequent dosage adjustment should be considered.

**Ketoconazole:** co-administration for 6 days of bosentan 62.5 mg twice daily with ketoconazole, a potent CYP3A4 inhibitor, increased the plasma concentrations of bosentan approximately 2-fold. No dose adjustment of bosentan is considered necessary. Although not demonstrated through in vivo studies, similar increases in bosentan plasma concentrations are expected with the other potent CYP3A4 inhibitors (such as itraconazole or ritonavir). However, when combined with a CYP3A4 inhibitor, patients who are poor metabolisers of CYP2C9 are at risk of increases in bosentan plasma concentrations that may be of higher magnitude, thus leading to potential harmful adverse events.

**Epoprostenol:** limited data obtained from a study (AC-052-356 [BREATHE-3]) in which 10 paediatric patients received the combination of bosentan and epoprostenol indicate that after both single- and multiple-dose administration, the  $C_{max}$  and AUC values of bosentan were similar in patients with or without continuous infusion of epoprostenol (see section 5.1).

**Sildenafil:** co-administration of bosentan 125 mg twice daily (steady state) with sildenafil 80 mg three times a day (at steady state) concomitantly administered during 6 days in healthy volunteers resulted in a 63% decrease in the sildenafil AUC and a 50% increase in the bosentan AUC. Caution is recommended in the case of co-administration.

**Digoxin:** co-administration for 7 days of bosentan 500 mg twice daily with digoxin decreased the AUC,  $C_{max}$  and  $C_{min}$  of digoxin by 12%, 9% and 23%, respectively. The mechanism for this interaction may be induction of P-glycoprotein. This interaction is unlikely to be of clinical relevance.

*Tadalafil*: Bosentan (125 mg twice daily) reduced tadalafil (40 mg once per day) systemic exposure by 42% and  $C_{max}$  by 27% following multiple dose co-administration. Tadalafil did not affect the exposure (AUC and  $C_{max}$ ) of bosentan or its metabolites.

Paediatric population:

Interaction studies have only been performed in adults.

#### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

##### Pregnancy

Studies in animals have shown reproductive toxicity (teratogenicity, embryotoxicity, see section 5.3). There are no reliable data on the use of bosentan in pregnant women. The potential risk for humans is still unknown. Bosentan is contraindicated in pregnancy (see section 4.3).

##### Use in women of child-bearing potential

Before the initiation of bosentan treatment in women of child-bearing potential, the absence of pregnancy should be checked, appropriate advice on reliable methods of contraception provided, and reliable contraception initiated. Patients and prescribers must be aware that due to potential pharmacokinetic interactions, bosentan may render hormonal contraceptives ineffective (see section 4.5). Therefore, women of child-bearing potential must not use hormonal contraceptives (including oral, injectable, transdermal or implantable forms) as the sole method of contraception but must use an additional or an alternative reliable method of contraception. If there is any doubt about what contraceptive advice should be given to the individual patient, consultation with a gynaecologist is recommended. Because of possible hormonal contraception failure during bosentan treatment, and also bearing in mind the risk that pulmonary hypertension severely deteriorates with pregnancy, monthly pregnancy tests during treatment with bosentan are recommended to allow early detection of pregnancy.

##### Breast-feeding

It is not known whether bosentan is excreted into human breast milk. Breast-feeding is not recommended during treatment with bosentan.

##### Fertility

Fertility studies in rats showed no effects on sperm parameters or fertility (see section 5.3). In a study investigating the effects of Bosentan on testicular function in male PAH patients, 8 out of 24 patients showed a decreased sperm concentration from baseline of at least 42% after 3 or 6 months of treatment with Bosentan. Based on these findings and preclinical data, it cannot be excluded that bosentan may have a detrimental effect on spermatogenesis in men. In male children, a long-term impact on fertility after treatment with bosentan cannot be excluded.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

No specific studies have been conducted to assess the direct effect of bosentan on the

ability to drive and use machines. However, bosentan may induce hypotension, with symptoms of dizziness, blurred vision or syncope that could affect the ability to drive or use machines.

#### 4.8 Undesirable effects

In 20 placebo-controlled studies, conducted in a variety of therapeutic indications, a total of 2,486 patients were treated with bosentan at daily doses ranging from 100 mg to 2000 mg and 1,838 patients were treated with placebo. The mean treatment duration was 45 weeks. Adverse reactions were defined as events occurring in at least 1% of patients on bosentan and at a frequency at least 0.5% more than on placebo. The most frequent adverse reactions are headache (11.5%), oedema/fluid retention (13.2%), abnormal liver function test (10.9%) and anaemia/haemoglobin decrease (9.9%).

Treatment with bosentan has been associated with dose-dependent elevations in liver aminotransferases and decreases in haemoglobin concentration (see section 4.4, Special warnings and precautions for use).

Adverse reactions observed in 20 placebo-controlled studies and post-marketing experience with bosentan are ranked according to frequency using the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. No clinically relevant differences in adverse reactions were observed between the overall dataset and the approved indications.

| System organ class                   | Frequency   | Adverse reaction   |
|--------------------------------------|-------------|--|
| Blood and lymphatic system disorders | Common      | Anaemia, haemoglobin decrease, (see section 4.4)                                   |
|                                      | Not known   | Anaemia or haemoglobin decreases requiring red blood cell transfusion <sup>1</sup> |
|                                      | Uncommon    | Thrombocytopenia <sup>1</sup>  |
|                                      | Uncommon    | Neutropenia, leukopenia <sup>1</sup>   |
| Immune system disorders              | Common      | Hypersensitivity reactions (including dermatitis, pruritus and rash) <sup>2</sup>  |
|                                      | Rare        | Anaphylaxis and/or angioedema <sup>1</sup>   |
| Nervous system disorders             | Very common | Headache <sup>3</sup> ,  |
|                                      | Common      | Syncope <sup>1,4</sup>   |
| Cardiac disorders                    | Common      | Palpitations <sup>1,4</sup>  |
| Vascular disorders                   | Common      | Flushing   |

|  |             |  |
|--|-------------|--|
|  | Common      | Hypotension <sup>1,4</sup>   |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders      | Common      | Nasal congestion   |
| Gastrointestinal disorders                           | Common      | Gastrooesophageal reflux disease<br>Diarrhoea  |
| Hepatobiliary disorders                              | Very common | Abnormal liver function test, (see section 4.4)  |
|  | Uncommon    | Aminotransferase elevations associated with hepatitis (including possible exacerbation of underlying hepatitis) and/or jaundice <sup>1</sup> (see section 4.4) |
|  | Rare        | Liver cirrhosis, liver failure <sup>1</sup>  |
| Skin and subcutaneous disorders                      | Common      | Erythema   |
| General disorders and administration site conditions | Very common | Oedema, fluid retention <sup>5</sup>   |
| Eye disorder   | Not known   | Blurred vision   |

<sup>1</sup>Data derived from post-marketing experience, frequencies based on statistical modelling of placebo-controlled clinical trial data.

<sup>2</sup>Hypersensitivity reactions were reported in 9.9% of patients on bosentan and 9.1% of patients on placebo.

<sup>3</sup>Headache was reported in 11.5% of patients on bosentan and 9.8% of patients on placebo.

<sup>4</sup>These types of reactions can also be related to the underlying disease.

<sup>5</sup>Oedema or fluid retention was reported in 13.2% of patients on bosentan and 10.9% of patients on placebo.

In the post-marketing period rare cases of unexplained hepatic cirrhosis were reported after prolonged therapy with bosentan in patients with multiple co-morbidities and therapies with medicinal products. There have also been rare reports of liver failure. These cases reinforce the importance of strict adherence to the monthly schedule for monitoring of liver function for the duration of treatment with bosentan (see section 4.4).

### Paediatric population

#### Uncontrolled studies in paediatric patients with PAH (AC-052-356 [BREATHE-3]; AC-052-365 [FUTURE 1])

The safety profile in this population (BREATHE-3: n = 19, bosentan 2 mg/kg twice daily; treatment duration 12 weeks; FUTURE 1: n = 36, bosentan 2 mg/kg twice daily for 4 weeks followed by 4 mg/kg twice daily; treatment duration 12 weeks) was similar to that observed in the pivotal trials in adult patients with PAH. In BREATHE-3, the most frequent adverse reactions were flushing (21%), headache, and abnormal liver function test (each 16%). In FUTURE 1, the most frequent adverse reactions were infections (33%) and abdominal pain/discomfort (19%). There were no cases of liver enzyme elevations in the FUTURE 1 study.

## Laboratory abnormalities

### Liver test abnormalities

In the clinical programme, dose-dependent elevations in liver aminotransferases generally occurred within the first 26 weeks of treatment, usually developed gradually, and were mainly asymptomatic. In the post-marketing period rare cases of liver cirrhosis and liver failure have been reported.

The mechanism of this adverse effect is unclear. These elevations in aminotransferases may reverse spontaneously while continuing treatment with the maintenance dose of bosentan after dose reduction, but interruption or cessation may be necessary (see section 4.4).

In the 20 integrated placebo-controlled studies, elevations in liver aminotransferases  $\geq 3$  times the upper limit of normal (ULN) were observed in 11.2% of the bosentan-treated patients as compared to 2.4% of the placebo-treated patients. Elevations to  $\geq 8 \times$  ULN were seen in 3.6% of the bosentan-treated patients and 0.4% of the placebo-treated patients. Elevations in aminotransferases were associated with elevated bilirubin ( $\geq 2 \times$  ULN) without evidence of biliary obstruction in 0.2% (5 patients) on bosentan and 0.3% (6 patients) on placebo.

### Haemoglobin

A decrease in haemoglobin concentration to below 10 g/dL from baseline was reported in 8.0% of bosentan-treated patients and 3.9% of placebo-treated patients (see section 4.4).

In the pooled analysis of 100 PAH children from uncontrolled paediatric studies FUTURE 1/2 and FUTURE 3/Extension, a decrease in haemoglobin concentration from baseline to below 10 g/dL was reported in 10.0% of patients. There was no decrease to below 8 g/dL.

In the FUTURE-4 study, 6 out of 13 bosentan-treated neonates with PPHN experienced a decrease in haemoglobin from within the reference range at baseline to below the lower limit of normal during the treatment.

## Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme, at: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard) or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

## **4.9 Overdose**

Bosentan has been administered as a single dose of up to 2400 mg to healthy subjects and up to

2000 mg/day for 2 months in patients with a disease other than pulmonary hypertension. The most common adverse reaction was headache of mild to moderate intensity.

Massive overdose may result in pronounced hypotension requiring active cardiovascular support. In the post-marketing period there was one reported overdose of 10,000 mg of bosentan taken by an adolescent male patient. He had symptoms of nausea, vomiting, hypotension, dizziness, sweating and blurred vision. He recovered completely within 24 hours with blood pressure support. Note: bosentan is not removed through dialysis.

## 5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: other antihypertensives, ATC code: C02KX01

#### Mechanism of action

Bosentan is a dual endothelin receptor antagonist (ERA) with affinity for both endothelin A and B (ETA and ETB) receptors. Bosentan decreases both pulmonary and systemic vascular resistance resulting in increased cardiac output without increasing heart rate.

The neurohormone endothelin-1 (ET-1) is one of the most potent vasoconstrictors known and can also promote fibrosis, cell proliferation, cardiac hypertrophy and remodelling, and is pro-inflammatory. These effects are mediated by endothelin binding to ETA and ETB receptors located in the endothelium and vascular smooth muscle cells. ET-1 concentrations in tissues and plasma are increased in several cardiovascular disorders and connective tissue diseases, including pulmonary arterial hypertension, scleroderma, acute and chronic heart failure, myocardial ischaemia, systemic hypertension and atherosclerosis, suggesting a pathogenic role of ET-1 in these diseases. In pulmonary arterial hypertension and heart failure, in the absence of endothelin receptor antagonism, elevated ET-1 concentrations are strongly correlated with the severity and prognosis of these diseases.

Bosentan competes with the binding of ET-1 and other ET peptides to both ETA and ETB receptors, with a slightly higher affinity for ETA receptors (Ki = 4.1–43 nanomolar) than for ETB receptors (Ki = 38–730 nanomolar). Bosentan specifically antagonises ET receptors and does not bind to other receptors.

#### Efficacy

##### Animal models

In animal models of pulmonary hypertension, chronic oral administration of bosentan reduced pulmonary vascular resistance and reversed pulmonary vascular and right ventricular hypertrophy. In an animal model of pulmonary fibrosis, bosentan reduced collagen deposition in the lungs.

#### Efficacy in adult patients with pulmonary arterial hypertension

Two randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled studies have been conducted in 32 (study AC-052-351) and 213 (study AC-052-352 [BREATHE-1]) adult patients with WHO functional class III–IV pulmonary arterial hypertension (primary pulmonary hypertension or pulmonary hypertension secondary mainly to scleroderma). After 4 weeks of bosentan 62.5 mg twice daily, the maintenance doses studied in these studies were 125 mg twice daily in AC-052-351, and 125 mg twice daily and 250 mg twice daily in AC-052-352.

Bosentan was added to patients' current therapy, which could include a combination of anticoagulants, vasodilators (e.g., calcium channel blockers), diuretics, oxygen and digoxin, but not epoprostenol. Control was placebo plus current therapy.

The primary endpoint for each study was change in 6-minute walk distance at 12 weeks for the first study and 16 weeks for the second study. In both studies, treatment with bosentan resulted in significant increases in exercise capacity. The placebo-corrected increases in walk distance compared to baseline were 76 metres ( $p = 0.02$ ; t-test) and 44 metres ( $p = 0.0002$ ; Mann-Whitney U test) at the primary endpoint of each study, respectively. The differences between the two groups, 125 mg twice daily and 250 mg twice daily, were not statistically significant but there was a trend towards improved exercise capacity in the group treated with 250 mg twice daily.

The improvement in walk distance was apparent after 4 weeks of treatment, was clearly evident after 8 weeks of treatment and was maintained for up to 28 weeks of double-blind treatment in a subset of the patient population.

In a retrospective responder analysis based on change in walking distance, WHO functional class and dyspnoea of the 95 patients randomised to bosentan 125 mg twice daily in the placebo-controlled studies, it was found that at week 8, 66 patients had improved, 22 were stable and 7 had deteriorated. Of the 22 patients stable at week 8, 6 improved at week 12/16 and 4 deteriorated compared with baseline. Of the 7 patients who deteriorated at week 8, 3 improved at week 12/16 and 4 deteriorated compared with baseline.

Invasive haemodynamic parameters were assessed in the first study only. Treatment with bosentan led to a significant increase in cardiac index associated with a significant reduction in pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance and mean right atrial pressure.

A reduction in symptoms of pulmonary arterial hypertension was observed with bosentan treatment. Dyspnoea measurement during walk tests showed an improvement in bosentan-treated patients. In the AC-052-352 study, 92% of the 213 patients were classified at baseline as WHO functional class III and 8% as class IV. Treatment with bosentan led to a WHO functional class improvement in 42.4% of patients (placebo 30.4%). The overall change in WHO functional class during both studies was significantly better among bosentan-treated patients as compared with placebo-treated patients. Treatment with bosentan was associated with a significant reduction in the rate of clinical worsening compared with placebo at 28 weeks (10.7% vs 37.1%, respectively;  $p = 0.0015$ ).

In a randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled study (AC-052-364 [EARLY]), 185 PAH patients in WHO functional class II (mean baseline 6-minute walk distance of 435 metres) received bosentan 62.5 mg twice daily for 4 weeks followed by 125 mg twice daily (n = 93), or placebo (n = 92) for 6 months. Enrolled patients were PAH-treatment-naïve (n = 156) or on a stable dose of sildenafil (n = 29). The co-primary endpoints were percentage change from baseline in pulmonary vascular resistance (PVR) and change from baseline in 6-minute walk distance to Month 6 versus placebo. The table below illustrates the pre-specified protocol analyses.

|                           | PVR (dyn.sec/cm <sup>5</sup> ) |                 | 6-Minute Walk Distance (m) |                 |
|---------------------------|--------------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
|                           | Placebo (n=88)                 | Bosentan (n=80) | Placebo (n=91)             | Bosentan (n=86) |
| Baseline (BL); mean (SD)  | 802 (365)                      | 851 (535)       | 431 (92)                   | 443 (83)        |
| Change from BL; mean (SD) | 128 (465)                      | -69 (475)       | -8 (79)                    | 11 (74)         |
| Treatment effect          | -22.6%                         |                 | 19                         |                 |
| 95% CL                    | -34, -10                       |                 | -4, 42                     |                 |
| P-value                   | < 0.0001                       |                 | 0.0758                     |                 |

PVR = pulmonary vascular resistance

Treatment with bosentan was associated with a reduction in the rate of clinical worsening, defined as a composite of symptomatic progression, hospitalisation for PAH and death, compared with placebo (proportional risk reduction 77%, 95% CI 20%–94%, p = 0.0114). The treatment effect was driven by improvement in the component symptomatic progression. There was one hospitalisation related to PAH worsening in the bosentan group and three hospitalisations in the placebo group. Only one death occurred in each treatment group during the 6-month double-blind study period, therefore no conclusion can be drawn on survival.

Long-term data were generated from all 173 patients who were treated with bosentan in the controlled phase and/or were switched from placebo to bosentan in the open-label extension phase of the EARLY study. The mean duration of exposure to bosentan treatment was 3.6 ± 1.8 years (up to 6.1 years), with 73% of patients treated for at least 3 years and 62% for at least 4 years. Patients could receive additional PAH treatment as required in the open-label extension. The majority of patients were diagnosed with idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension (61%). Overall, 78% of patients remained in WHO functional class II. Kaplan-Meier estimates of survival were 90% and 85% at 3 and 4 years after the start of treatment, respectively. At the same timepoints, 88% and 79% of patients remained free from PAH worsening (defined as all-cause death, lung transplantation, atrial septostomy or start of intravenous or subcutaneous prostanoid treatment). The relative contributions of previous placebo treatment in the double-blind phase and of other medications started during the open-label extension period are unknown.

In a prospective, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study (AC-052-405 [BREATHE-5]), patients with pulmonary arterial hypertension WHO functional class III and Eisenmenger physiology associated with congenital heart disease received bosentan 62.5 mg twice daily for 4 weeks, then 125 mg twice daily for a further 12 weeks (n = 37, of whom 31 had a predominantly right to left, bidirectional shunt). The primary objective was to show that bosentan did not worsen hypoxaemia. After 16 weeks, the mean oxygen saturation was increased in the bosentan group by 1.0% (95% CI -0.7%–2.8%) as compared to the placebo group (n = 17 patients), showing that bosentan did not worsen hypoxaemia. The mean pulmonary vascular resistance was significantly reduced in the bosentan group (with a

predominant effect observed in the subgroup of patients with bidirectional intracardiac shunt). After 16 weeks, the mean placebo-corrected increase in 6-minute walk distance was 53 metres (p = 0.0079), reflecting improvement in exercise capacity. Twenty-six patients continued to receive bosentan in the 24-week open-label extension phase (AC-052-409) of the BREATHE-5 study (mean duration of treatment = 24.4 ± 2.0 weeks) and, in general, efficacy was maintained

An open-label, non-comparative study (AC-052-362[BREATHE-4]) was performed in 16 patients with WHO functional class III PAH associated with HIV infection. Patients were treated with bosentan 62.5 mg twice daily for 4 weeks followed by 125 mg twice daily for a further 12 weeks. After 16 weeks' treatment, there were significant improvements from baseline in exercise capacity: the mean increase in 6-minute walk distance was 91.4 metres from 332.6 metres on average at baseline (p < 0.001). No formal conclusion can be drawn regarding the effects of bosentan on antiretroviral drug efficacy (see also section 4.4).

There are no studies to demonstrate beneficial effects of bosentan treatment on survival. However, long-term vital status was recorded for all 235 patients who were treated with bosentan in the two pivotal placebo-controlled studies (AC-052-351 and AC-052-352) and/or their two uncontrolled, open-label extensions. The mean duration of exposure to bosentan was 1.9 years ± 0.7 years (min: 0.1 years; max: 3.3 years) and patients were observed for a mean of 2.0 ± 0.6 years. The majority of patients were diagnosed as primary pulmonary hypertension (72%) and were in WHO functional class III (84%). In this total population, Kaplan-Meier estimates of survival were 93% and 84% 1 and 2 years after the start of treatment with bosentan, respectively. Survival estimates were lower in the subgroup of patients with PAH secondary to systemic sclerosis. The estimates may have been influenced by the initiation of epoprostenol treatment in 43/235 patients.

Study performed in children with pulmonary arterial hypertension  
BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan has been evaluated in an open-label non-controlled study in 19 paediatric patients with pulmonary arterial hypertension 3 to 15 years. This study was primarily designed as a pharmacokinetic study (see section 5.2). Patients had primary pulmonary hypertension (10 patients) or pulmonary arterial hypertension related to congenital heart diseases (9 patients) and were in WHO functional class II (n = 15 patients, 79%) or class III (n = 4 patients, 21%) at baseline. Patients were divided into and dosed according to three body-weight groups for 12 weeks. Half of the patients in each group were already being treated with intravenous epoprostenol and the dose of epoprostenol remained constant for the duration of the study.

Haemodynamics were measured in 17 patients. The mean increase from baseline in cardiac index was 0.5 L/min/m<sup>2</sup>, the mean decrease in mean pulmonary arterial pressure was 8 mmHg, and the mean decrease in PVR was 389 dyn·sec·cm<sup>-5</sup>. These haemodynamic improvements from baseline were similar with or without co-administration of epoprostenol. Changes in exercise test parameters at week 12 from baseline were highly variable and none were significant.

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

FUTURE 1 was an open-label, uncontrolled study that was conducted with the dispersible tablet formulation of bosentan administered at a maintenance dose of 4 mg/kg twice daily to 36 patients from 2 to 11 years of age. It was primarily designed as a pharmacokinetic study (see section 5.2). At baseline, patients had idiopathic (31

patients [86%]) or familial (5 patients [14%]) PAH, and were in WHO functional class II (n = 23 patients, 64%) or class III (n = 13 patients, 36%). In the FUTURE 1 study, the median exposure to study treatment was 13.1 weeks (range: 8.4 to 21.1). 33 of these patients were provided with continued treatment with bosentan dispersible tablets at a dose of 4 mg/kg twice daily in the FUTURE 2 uncontrolled extension phase for a median overall treatment duration of 2.3 years (range: 0.2 to 5.0 years). At baseline in FUTURE 1, 9 patients were taking epoprostenol. 9 patients were newly initiated on PAH-specific medication during the study. The Kaplan-Meier event-free estimate for worsening of PAH (death, lung transplantation, or hospitalisation for PAH worsening) at 2 years was 78.9%. The Kaplan-Meier estimate of overall survival at 2 years was 91.2%.

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

In this open-label randomised study with the bosentan 32 mg dispersible tablet formulation, 64 children with stable PAH from 3 months to 11 years of age were randomised to 24 weeks bosentan treatment 2 mg/kg twice daily (n = 33) or 2 mg/kg three times daily (n = 31). 43 (67.2%) were  $\geq 2$  years to 11 years old, 15 (23.4%) were between 1 and 2 years old, and 6 (9.4%) were between 3 months and 1 year old. The study was primarily designed as a pharmacokinetic study (see section 5.2) and efficacy endpoints were only exploratory. The aetiology of PAH, according to Dana Point classification, included idiopathic PAH (46%), heritable PAH (3%), associated PAH after corrective cardiac surgery (38%), and PAH-CHD associated with systemic-to-pulmonary shunts, including Eisenmenger syndrome (13%). Patients were in WHO functional class I (n = 19 patients, 29%), class II (n = 27 patients, 42%) or class III (n = 18 patients, 28%) at start of study treatment. At study entry, patients were treated with PAH medications (most frequently PDE-5 inhibitor [sildenafil] alone [35.9%], bosentan alone [10.9%], and a combination of bosentan, iloprost, and sildenafil in 10.9% of patients) and continued their PAH treatment during the study.

At study start, less than half of the patients included (45.3% = 29/64) had bosentan treatment alone not combined with other PAH-medication. 40.6% (26/64) remained on bosentan monotherapy during the 24 weeks of study treatment without experiencing PAH worsening. The analysis on the global population included (64 patients) showed that the majority had remained at least stable (i.e., without deterioration) based on non-paediatric-specific WHO functional class assessment (97% twice daily, 100% three times daily) and physicians' global clinical impression (94% twice daily, 93% three times daily) during the treatment period. The Kaplan-Meier event-free estimate for worsening of PAH (death, lung transplantation, or hospitalisation for PAH worsening) at 24 weeks was 96.9% and 96.7% in the twice daily and three times daily groups, respectively.

There was no evidence of any clinical benefit with 2 mg/kg three times daily as compared to 2 mg/kg twice daily dosing.

Study performed in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN):

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

This was a double-blind, placebo-controlled, randomised study in pre-term or term neonates (gestational age 36–42 weeks) with PPHN. Patients with suboptimal response to inhaled nitric oxide (iNO) despite at least 4 hours of continuous treatment were treated with bosentan dispersible tablets at 2 mg/kg twice daily (N = 13) or placebo (N = 8) via nasogastric tube as add-on therapy on top of iNO until complete

weaning of iNO or until treatment failure (defined as need for extra-corporeal membrane oxygenation [ECMO] or initiation of alternative pulmonary vasodilator) and for a maximum of 14 days.

The median exposure to study treatment was 4.5 (range: 0.5–10.0) days in the bosentan group and 4.0 (range: 2.5–6.5) days in the placebo group.

The results did not indicate an additional benefit of bosentan in this population:

- The median time to complete weaning from iNO was 3.7 days (95% CLs 1.17, 6.95) on bosentan and 2.9 days (95% CLs 1.26, 4.23) on placebo (p = 0.34).
- The median time to complete weaning from mechanical ventilation was 10.8 days (95% CLs 3.21, 12.21 days) on bosentan and 8.6 days (95% CLs 3.71, 9.66 days) on placebo (p = 0.24).
- One patient in the bosentan group had treatment failure (need for ECMO as per protocol definition), which was declared based on increasing Oxigenation Index values within 8 h after the first study drug dose. This patient recovered within the 60-day follow-up period.

#### Combination with epoprostenol

The combination of bosentan and epoprostenol has been investigated in two studies: AC-052-355 (BREATHE-2) and AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 was a multi-centre, randomised, double-blind, parallel-group study of bosentan versus placebo in 33 patients with severe pulmonary arterial hypertension who were receiving concomitant epoprostenol therapy. AC-052-356 was an open-label, non-controlled study; 10 of the 19 paediatric patients were on concomitant bosentan and epoprostenol therapy during the 12-week study. The safety profile of the combination was not different from the one expected with each component and the combination therapy was well tolerated in children and adults. The clinical benefit of the combination has not been demonstrated.

#### Systemic sclerosis with digital ulcer disease

Two randomised, double-blind, multi-centre, placebo-controlled studies have been conducted in 122 (study AC-052-401 [RAPIDS-1]) and 190 (study AC-052-331 [RAPIDS-2]) adult patients with systemic sclerosis and digital ulcer disease (either ongoing digital ulcers or a history of digital ulcers within the previous year). In study AC-052-331, patients had to have at least one digital ulcer of recent onset, and across the two studies 85% of patients had ongoing digital ulcer disease at baseline. After 4 weeks of bosentan 62.5 mg twice daily, the maintenance dose studied in both these studies was 125 mg twice daily. The duration of double-blind therapy was 16 weeks in study AC-052-401, and 24 weeks in study AC-052-331.

Background treatments for systemic sclerosis and digital ulcers were permitted if they remained constant for at least 1 month prior to the start of treatment and during the double-blind study period.

The number of new digital ulcers from baseline to study endpoint was a primary endpoint in both studies. Treatment with bosentan resulted in fewer new digital ulcers for the duration of therapy, compared with placebo. In study AC-052-401, during 16 weeks of double-blind therapy, patients in the bosentan group developed a mean of 1.4 new digital ulcers vs 2.7 new digital ulcers in the placebo group (p = 0.0042). In study AC-052-331, during 24 weeks of double-blind therapy, the corresponding figures were 1.9 vs 2.7 new digital ulcers, respectively (p = 0.0351). In both studies, patients on bosentan were less likely to

develop multiple new digital ulcers during the study and took longer to develop each successive new digital ulcer than did those on placebo. The effect of bosentan on reduction of the number of new digital ulcers was more pronounced in patients with multiple digital ulcers.

No effect of bosentan on time to healing of digital ulcers was observed in either study.

**5.2 Pharmacokinetic properties**

The pharmacokinetics of bosentan have mainly been documented in healthy subjects. Limited data in patients show that the exposure to bosentan in adult pulmonary arterial hypertension patients is approximately 2-fold greater than in healthy adult subjects.

In healthy subjects, bosentan displays dose- and time-dependent pharmacokinetics. Clearance and volume of distribution decrease with increased intravenous doses and increase with time. After oral administration, the systemic exposure is proportional to dose up to 500 mg. At higher oral doses, C<sub>max</sub> and AUC increase less than proportionally to the dose.

Absorption

In healthy subjects, the absolute bioavailability of bosentan is approximately 50% and is not affected by food. The maximum plasma concentrations are attained within 3–5 hours.

Distribution

Bosentan is highly bound (> 98%) to plasma proteins, mainly albumin. Bosentan does not penetrate into erythrocytes.

A volume of distribution (V<sub>ss</sub>) of about 18 litres was determined after an intravenous dose of 250 mg.

Biotransformation and elimination

After a single intravenous dose of 250 mg, the clearance was 8.2 L/h. The terminal elimination half- life (t<sub>1/2</sub>) is 5.4 hours.

Upon multiple dosing, plasma concentrations of bosentan decrease gradually to 50%–65% of those seen after single dose administration. This decrease is probably due to auto-induction of metabolising liver enzymes. Steady-state conditions are reached within 3–5 days.

Bosentan is eliminated by biliary excretion following metabolism in the liver by the cytochrome P450 isoenzymes, CYP2C9 and CYP3A4. Less than 3% of an administered oral dose is recovered in urine.

Bosentan forms three metabolites and only one of these is pharmacologically active. This metabolite is mainly excreted unchanged via the bile. In adult patients, the exposure to the active metabolite is greater than in healthy subjects. In patients with evidence of the presence of cholestasis, the exposure to the active metabolite may be increased.

Bosentan is an inducer of CYP2C9 and CYP3A4 and possibly also of CYP2C19 and the P-glycoprotein. In vitro, bosentan inhibits the bile salt export pump in hepatocyte cultures.

In vitro data demonstrated that bosentan had no relevant inhibitory effect on the CYP isoenzymes tested (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Consequently, bosentan is not expected to increase the plasma concentrations of medicinal products metabolised by these isoenzymes.

#### Pharmacokinetics in special populations

Based on the investigated range of each variable, it is not expected that the pharmacokinetics of bosentan will be influenced by gender, body weight, race, or age in the adult population to any relevant extent. No pharmacokinetic data are available in children under 2 years.

#### Children

Pharmacokinetics were studied in paediatric patients in 4 clinical studies (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 and FUTURE-4 see section 5.1). Due to limited data in children below 2 years of age, pharmacokinetics remain not well characterised in this age category.

Study AC-052-356 [BREATH-3] evaluated the pharmacokinetics of single and multiple oral doses of the film-coated tablet formulation of bosentan in 19 children aged from 3 to 15 years with pulmonary arterial hypertension (PAH) who were dosed on the basis of body weight 2mg/kg twice daily. In this study the exposure to bosentan decreased with time in a manner consistent with the known auto-induction properties of bosentan. The mean AUC (CV%) values of bosentan in paediatric patients treated with 31.25, 62.5 or 125 mg twice daily were 3,496 (49), 5,428 (79), and 6,124 (27) ng·h/mL, respectively, and were lower than the value of 8,149 (47) ng·h/mL observed in adult patients with PAH receiving 125 mg twice daily. At steady state, the systemic exposures in paediatric patients weighing 10–20 kg, 20–40 kg and > 40 kg were 43%, 67% and 75%, respectively, of the adult systemic exposure.

In study AC-052-365 [FUTURE 1], 36 PAH children aged from 2 to 11 years. No dose proportionality was observed as steady-state bosentan plasma concentrations were similar at oral doses of 2 and 4 mg/kg. ( $AUC_{\tau}$  was 3,577 ng·h/mL for 2 mg/kg twice daily and 3,371 ng·h/mL for 4 mg/kg twice daily, respectively). The average exposure to bosentan in these paediatric patients was about half the exposure in adult patients at the 125 mg twice daily maintenance dose but showed a large overlap with the exposures in adults.

In study AC-052-373 [FUTURE 3], using dispersible tablets, the exposure to bosentan in the patients treated with 2 mg/kg twice daily was comparable to that in the FUTURE 1 study. In the overall population (n = 31), 2 mg/kg twice daily resulted in a daily exposure of 8,535 ng·h/mL;  $AUC_{\tau}$  was 4,268 ng·h/mL (CV: 61%). In patients between 3 months and 2 years, the daily exposure was 7,879 ng·h/mL;  $AUC_{\tau}$  was 3,939 ng·h/mL (CV: 72%). In patients between 3 months and 1 year (n=2),  $AUC_{\tau}$  was 5,914 ng·h/mL (CV: 85%) and in patients between 1 and 2 years (n=7),  $AUC_{\tau}$  was 3,507 ng·h/mL (CV: 70%). In the patients above 2 years (n = 22) the daily exposure was 8,820 ng·h/mL;  $AUC_{\tau}$  was 4,410 ng·h/mL (CV: 58%).

Dosing bosentan 2 mg/kg three times daily did not increase exposure, daily exposure was 7,275 ng·h/mL (CV: 83%, n = 27)

Based on the findings in studies BREATHE-3 and FUTURE 1 and FUTURE 3, it appears that the exposure to bosentan reaches a plateau at lower doses in paediatric patients than in adults, and that doses higher than 2 mg/kg twice daily will not result in greater exposure to bosentan in paediatric patients.

In study AC-052-391 [FUTURE 4] conducted in neonates, bosentan concentrations increased slowly and continuously over the first dosing interval, resulting in low exposure (AUC<sub>0-12</sub> in whole blood: 164 ng·h/mL, n = 11). At steady-state, AUC<sub>τ</sub> was 6,165 ng·h/mL (CV: 133%, n = 7), which is similar to the exposure observed in adult PAH patients receiving 125 mg twice daily and taking into account a blood/plasma distribution ratio of 0.6.

The consequences of these findings regarding hepatotoxicity are unknown. Gender and the concomitant use of intravenous epoprostenol had no significant effect on the pharmacokinetics of bosentan.

#### Hepatic impairment

In patients with mildly impaired liver function (Child-Pugh class A) no relevant changes in the pharmacokinetics have been observed. The steady-state AUC of bosentan was 9% higher and the AUC of the active metabolite, Ro 48-5033, was 33% higher in patients with mild hepatic impairment than in healthy volunteers.

The impact of moderately impaired liver function (Child-Pugh class B) on the pharmacokinetics of bosentan and its primary metabolite Ro 48-5033 was investigated in a study including 5 patients with pulmonary hypertension associated with portal hypertension and Child-Pugh class B hepatic impairment, and 3 patients with pulmonary arterial hypertension from other causes and normal liver function. In the patients with Child-Pugh class B liver impairment, the mean (95% CI) steady-state AUC of bosentan was 360 (212-613) ng·h/mL, i.e., 4.7 times higher, and the mean (95% CI) AUC of the active metabolite Ro 48-5033 was 106 (58.4-192) ng·h/mL, i.e., 12.4 times higher than in the patients with normal liver function (bosentan: mean [95% CI] AUC : 76.1 [9.07-638] ng·h/mL; Ro 48-5033: mean [95% CI] AUC 8.57 [1.28-57.2] ng·h/ml). Though the number of patients included was limited and with high variability, these data indicate a marked increase in the exposure to bosentan and its primary metabolite Ro 48-5033 in patients with moderate liver function impairment (Child-Pugh class B).

The pharmacokinetics of bosentan have not been studied in patients with Child-Pugh class C hepatic impairment. Bosentan is contra-indicated in patients with moderate to severe hepatic impairment, i.e., Child-Pugh class B or C (see section 4.3).

#### Renal impairment

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance 15–30 mL/min), plasma concentrations of bosentan decreased by approximately 10%. Plasma concentrations of bosentan metabolites increased about 2-fold in these patients as compared to subjects with normal renal function. No dose adjustment is required in patients with renal impairment. There is no specific clinical experience in patients undergoing dialysis. Based on physicochemical properties and the high degree of protein binding, bosentan is not expected to be removed from the circulation by dialysis to any significant extent (see section 4.2).

### 5.3 Preclinical safety data

A 2-year carcinogenicity study in mice showed an increased combined incidence of hepatocellular adenomas and carcinomas in males, but not in females, at plasma concentrations about 2 to 4 times the plasma concentrations achieved at the therapeutic dose in humans. In rats, oral administration of bosentan for 2 years produced a small, significant increase in the combined incidence of thyroid follicular cell adenomas and carcinomas in males, but not in females, at plasma concentrations about 9 to 14 times the plasma concentrations achieved at the therapeutic dose in humans. Bosentan was negative in tests for genotoxicity. There was evidence of a mild thyroid hormonal imbalance induced by bosentan in rats. However, there was no evidence of bosentan affecting thyroid function (thyroxine, TSH) in humans.

The effect of bosentan on mitochondrial function is unknown.

Bosentan has been shown to be teratogenic in rats at plasma levels higher than 1.5 times the plasma concentrations achieved at the therapeutic dose in humans. Teratogenic effects, including malformations of the head and face and of the major vessels, were dose dependent. The similarities of the pattern of malformations observed with other ET receptor antagonists and in ET knock-out mice indicate a class effect. Appropriate precautions must be taken for women of child-bearing potential (see sections 4.3, 4.4 and 4.6).

Development of testicular tubular atrophy and impaired fertility has been linked with chronic administration of endothelin receptor antagonists in rodents.

In fertility studies in male and female rats at plasma concentrations 21 and 43 times, respectively, the expected therapeutic level in humans, no effects on sperm count, motility and viability, or on mating performance or fertility were observed, nor was there any adverse effect on the development of the pre-implantation embryo or on implantation.

Slightly increased incidence of testicular tubular atrophy was observed in rats given bosentan orally at doses as low as 125 mg/kg/day (about 4 times the maximum recommended human dose [MRHD] and the lowest doses tested) for two years but not at doses as high as 1500 mg/kg/day (about 50 times the MRHD) for 6 months. In a juvenile rat toxicity study, where rats were treated from Day 4 post partum up to adulthood, decreased absolute weights of testes and epididymides, and reduced number of sperm in epididymides were observed after weaning. The NOAEL was 21 times (at Day 21 post partum) and 2.3 times (Day 69 post partum) the human therapeutic exposure, respectively.

However, no effects on general development, growth, sensory, cognitive function and reproductive performance were detected at 7 (males) and 19 (females) times the human therapeutic exposure at Day 21 post partum. At adult age (Day 69 post partum) no effects of bosentan were detected at 1.3 (males) and 2.6 (females) times the therapeutic exposure in children with PAH

## 6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of excipients

Tablet core:

Maize starch  
Pregelatinised starch (maize)  
Sodium starch glycolate (type A)  
Povidone  
Magnesium stearate

Film coat:

Hypromellose  
Triacetin  
Talc  
Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide yellow (E172)  
Iron oxide red (E172)

**6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

**6.3 Shelf life**

3 years

**6.4 Special precautions for storage**

Aluminum-aluminium blisters

This medicinal product does not require any special storage condition.

PVC/PE/PVDC-aluminium blisters

Do not store above 30 °C.

**6.5 Nature and contents of container**

Aluminium-aluminium blister and PVC/PE/PVDC-aluminium blisters containing 14 film-coated tablets.

Bosentan Accord 62.5 mg film-coated tablets are available in cartons containing 14, 56 or 112 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

**6.6 Special precautions for disposal**

No special requirements for disposal.

**7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Accord Healthcare Limited

Sage House,

319 Pinner Road,

North Harrow,

Middlesex, HA1 4HF

United Kingdom.

**8 MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

PL 20075/0382

**9 DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

08/12/2014

**10 DATE OF REVISION OF THE TEXT**

23/02/2018

UA/17820/02/01  
lip 10.01.2020

27

## 1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Босентан Аккорд 62.5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою

## 2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 62.5 мг босентану (у вигляді моногідрату).

Повний список допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

## 3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою:

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

## 4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

### 4.1 Терапевтичні показання

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

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

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

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

### 4.2 Спосіб застосування та дози

#### Спосіб застосування

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

#### Дозування

#### Легенева артеріальна гіпертензія

Лікування препаратом повинен розпочинати та проводити тільки лікар, який має досвід лікування легеневої артеріальної гіпертензії.

#### Дорослі пацієнти

У дорослих пацієнтів лікування Босентаном слід починати з дози 62.5 мг 2 рази на добу

28

протягом 4 тижнів, а потім підвищувати до підтримуючої дози 125 мг 2 рази на добу. Такі ж рекомендації стосуються і повторного застосування Босентану після припинення лікування (див. розділ 4.4).

#### Пацієнти дитячого віку

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

Ґрунтуючись на даних фармакокінетичних досліджень, більш високі дози навряд чи будуть більш ефективними і при підвищенні дозування не може бути виключена вища частота побічних реакцій у маленьких дітей. При застосуванні для дітей віком від 2 років, рекомендована початкова і підтримуюча доза складає 2 мг/кг вранці і ввечері.

Жодних досліджень порівняння співвідношення ефективність/безпека для дозувань 2 – 4 мг/кг маси тіла 2 рази на добу не проводили.

Існує тільки обмежений клінічний досвід у педіатричних пацієнтів віком до 2 років.

#### *Застосування у випадку погіршення клінічного перебігу клінічного погіршення ЛАГ*

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

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

#### *Припинення лікування препаратом*

Існує обмежений досвід раптового припинення прийому Босентану у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією. Жодних доказових даних щодо гострого ефекту рикошету немає. Однак, для уникнення можливого виникнення несприятливого погіршення клінічної картини внаслідок потенційного «ефекту рикошету», слід розглянути можливість поступового зменшення дози (зменшення дози вдвічі протягом 3-7 днів). Впродовж періоду припинення лікування препаратом рекомендується здійснювати інтенсивний моніторинг. У випадку прийняття рішення про припинення лікування препаратом його потрібно здійснювати поступово, розпочинаючи в цей час альтернативну терапію.

#### Системний склероз з активним виразковим ураженням пальців

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

Дорослі пацієнти

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

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

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

Пацієнти дитячого віку

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

Фармакокінетичні дані для босентану у дітей раннього віку відсутні.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти із порушенням функції печінки

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

Пацієнти з порушенням функції нирок

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

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів віком від 65 років корекція дози не потрібна.

**4.3 Протипоказання**

- Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, що зазначені у розділі 6.1.
- Печінкова недостатність помірного або тяжкого ступеня, тобто клас В або С за шкалою Чайлд-П'ю (див. розділ 5.2)
- Підвищення вихідних рівнів печінкових амінотрансфераз, тобто аспаратамінотрансферази (АСТ) та/або аланінамінотрансферази (АЛТ), більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми (ВМН) (див. розділ 4.4)
- Одночасне застосування циклоспорину А (див. розділ 4.5)
- Вагітність (див. розділи 4.4 та 4.6)
- Жінки дітородного віку, які не використовують надійні засоби контрацепції (див. розділи 4.4, 4.5 і 4.6)

**4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні**

Ефективність Босентану не була встановлена у пацієнтів із тяжкою легеневою артеріальною гіпертензією. При погіршенні клінічного стану слід розглянути доцільність переходу до терапії, яка рекомендована при тяжкому ступені захворювання (наприклад, епопростенол)

(див. розділ 4.2).

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

Для босентану не було виявлено корисного ефекту у загоєнні вже існуючих виразок пальців.

**Функція печінки**

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

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

**Рекомендації у випадку підвищення АЛТ/АСТ**

| <b>Рівні АЛТ/АСТ</b> | <b>Рекомендації щодо лікування та контролю</b>   |
|----------------------|--|
| > 3 та ≤ 5 × ВМН     | Результат повинен бути підтверджений повторним тестом на визначення печінкових ферментів; у випадку підтвердження слід приймати індивідуальне рішення щодо того, чи продовжувати застосування препарату, можливо в нижчій дозі, чи припинити його застосування (див. розділ 4.2). Моніторинг рівнів амінотрансфераз повинен продовжуватися принаймні кожні 2 тижні. Якщо рівні амінотрансфераз повертаються до показників, які були перед лікуванням, тоді потрібно розглянути можливість продовжити або відновити лікування препаратом відповідно до умов, описаних нижче |
| > 5 та ≤ 8 × ВМН     | Результат повинен бути підтверджений повторним тестом на визначення печінкових ферментів; у випадку підтвердження потрібно припинити лікування препаратом та здійснювати моніторинг рівнів амінотрансфераз принаймні кожні 2 тижні. Якщо рівні амінотрансфераз повертаються до показників, які були перед лікуванням, тоді потрібно розглянути можливість відновити лікування препаратом відповідно до умов, описаних нижче.   |
| > 8 × ВМН            | Лікування слід припинити без розгляду можливості його відновлення.   |

**У випадку супутніх клінічних симптомів ураження печінки, тобто нудоти,**

блювання, гарячки, болю у животі, жовтяниці, незвичної млявості або втомлюваності, грипоподібного синдрому (артралгії, міалгії, підвищення температури тіла), **лікування слід припинити без розгляду можливості його відновлення.**

#### Відновлення лікування препаратом

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

ВМН = верхня межа норми

#### Концентрація гемоглобіну

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

#### Жінки дітородного віку

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

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

Додаткову інформацію див. у розділах 4.5 та 4.6.

#### Венооклюзивне захворювання легень

У пацієнтів з венооклюзивним захворюванням легень при застосуванні вазодилаторів (переважно простациклінів) повідомляли про випадки набряку легень. зв'язку з цим при появі ознак набряку легень при застосуванні босентану в пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією потрібно розглянути ймовірність наявності асоційованого венооклюзивного захворювання. У післяреєстраційному періоді застосування препарату були рідкісні повідомлення про випадки набряку легень у пацієнтів, які застосовували

босентан та у яких була підозра на венооклюзивне захворювання легень.

#### Пацієнти із легеневою артеріальною гіпертензією та супутньою лівошлуночковою недостатністю

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

#### Легенева артеріальна гіпертензія, асоційована з ВІЛ-інфекцією

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

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

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

### Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами

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

Докладнішу інформацію див. у розділі 4.5.

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

### **4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії**

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

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

#### *Флуконазол та інші інгібітори як CYP2C9, так і CYP3A4*

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

#### *Циклоспорин А*

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

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

#### *Такролімус, сиролімус*

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

Одночасне застосування босентану може знижувати концентрації в плазмі крові такролімусу і сиролімусу. Тому одночасне застосування босентану і такролімусу або

сиролімусу не рекомендується. У пацієнтів, у яких застосування такої комбінації є необхідним, повинен здійснюватися ретельний моніторинг на предмет небажаних явищ, пов'язаних із босентаном, та концентрації в крові такролімусу і сиролімусу.

#### *Глібенкламід*

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

#### *Рифампіцин*

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

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

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

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

#### *Інші антиретровірусні препарати*

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

*Гормональні контрацептиви*

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

*Варфарин*

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

*Симвастатин*

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

*Кетоконазол*

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

*Епопростенол*

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

*Силденафіл*

Одночасне застосування босентану у дозі 125 мг 2 рази на добу (рівноважний стан) із силденафілом у дозі 80 мг 3 рази на добу (рівноважний стан) протягом 6 днів у здорових

добровольців призводило до зниження AUC силденафілу на 63 % і збільшення AUC босентану на 50 %. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні цих препаратів.

#### *Дигоксин*

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

#### *Тадалафіл*

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

#### *Пацієнти дитячого віку*

Дослідження взаємодії проводили тільки у дорослих пацієнтів.

### **4.6 Фертильність, застосування під час вагітності та годування груддю.**

#### Вагітність

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

#### Застосування жінкам дітородного віку

Перед початком лікування препаратом Босентан у жінок дітородного віку повинна бути підтверджена відсутність вагітності, повинна бути проведена належна консультація щодо надійних методів контрацепції та повинно бути розпочате користування надійними методами контрацепції. Пацієнтки та лікарі, які призначають цей препарат, повинні враховувати те, що у зв'язку із потенційною фармакокінетичною взаємодією босентан може спричиняти неефективність гормональних контрацептивів (див. розділ 4.5). Тому жінки дітородного віку не повинні застосовувати гормональні контрацептиви (у тому числі оральні, ін'єкційні, трансдермальні або імплантаційні форми) в якості єдиного методу контрацепції, а повинні використовувати додаткові або альтернативні надійні методи контрацепції. У випадку виникнення будь-якого сумніву щодо того, яка порада щодо методу контрацепції повинна бути дана окремій пацієнтці, для консультації рекомендується залучення гінеколога. Враховуючи можливу неефективність гормональних контрацептивів під час лікування препаратом, а також ризик того, що перебіг легеневої артеріальної гіпертензії значною мірою погіршується під час вагітності, рекомендується щомісяця проводити тести на вагітність упродовж лікування препаратом з метою раннього виявлення вагітності.

#### Період годування груддю

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

## Фертильність

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

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

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

### **4.8 Побічні реакції.**

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

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

Лікування босентаном супроводжувалося дозозалежним підвищенням рівнів печінкових амінотрансфераз та зниженням концентрації гемоглобіну (див. розділ 4.4, Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні).

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

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

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

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

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

#### Пацієнти дитячого віку

#### Неконтрольовані дослідження у пацієнтів дитячого віку з ЛАГ (AC-052-356 [BREATHE-3]; AC-052365 [FUTURE 1])

Профіль безпеки у цій групі пацієнтів (BREATHE-3: n = 19, босентан 2 мг/кг 2 рази на добу; тривалість лікування - до 12 тижнів; FUTURE 1: n = 36, босентан 2 мг/кг 2 рази на добу протягом 4 тижнів з подальшим дозуванням 4 мг/кг 2 рази на добу; тривалість лікування - до 12 тижнів) був аналогічний тому, що був отриманий у базових дослідженнях серед дорослих пацієнтів із ЛАГ. У рамках дослідження BREATHE-3, найчастішими небажаними реакціями були гіперемія (21 %), головний біль, і відхилення від норми результатів печінкових функціональних тестів (частота кожної з цих небажаних реакцій – по 16 %). У рамках дослідження FUTURE 1, найчастішими побічними реакціями були інфекції (33 %) і біль у животі/дисконфорт (19 %). У ході дослідження FUTURE 1 не спостерігалось випадків підвищення рівня печінкових ферментів.

#### Відхилення лабораторних показників від норми

#### Відхилення печінкової проби

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

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

У рамках 20 інтегрованих плацебо-контрольованих досліджень підвищення рівнів печінкових амінотрансфераз у  $\geq 3$  рази від ВМН спостерігалось у 11,2 % пацієнтів, які отримували босентан, порівняно із 2,4 % пацієнтів, які отримували плацебо. Випадки підвищення до  $\geq 8 \times$  ВМН спостерігалися у 3,6 % пацієнтів, які застосовували босентан, та

40

у 0,4 % пацієнтів, які отримували плацебо. Підвищення рівнів амінотрансфераз було пов'язано із підвищенням рівня білірубіну ( $\geq 2 \times$  ВМН) без ознак біліарної обструкції у 0,2 % (5 пацієнтів), які отримували босентан і 0,3 % (6 пацієнтів), які отримували плацебо.

#### Гемоглобін

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

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

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

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Вони дозволяють проводити безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик щодо препарату. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою схеми жовтої картки, за посиланням: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard).

### 4.9 Передозування

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

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

## 5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

### 5.1 Фармакодинаміка

Фармакотерапевтична група: Інші антигіпертензивні засоби, код АТХ: C02KX01

#### Механізм дії

Босентан – це подвійний антагоніст рецепторів до ендотеліну з афінністю до обох типів

41

рецепторів до ендотеліну – А і В (ET<sub>A</sub> і ET<sub>B</sub>). Босентан знижує як легеневий, так і системний судинний опір, що призводить до збільшення серцевого викиду без збільшення частоти серцевих скорочень.

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

Босентан конкурує з ET-1 та іншими ET-пептидами за зв'язування як з рецепторами ET<sub>A</sub>, так і з рецепторами ET<sub>B</sub>, із дещо вищою афінністю до рецепторів ET<sub>A</sub> (K<sub>i</sub> = 4,1–43 нМ) порівняно з афінністю до рецепторів ET<sub>B</sub> (K<sub>i</sub> = 38–730 нМ). Босентан є специфічним антагоністом ET-рецепторів та не зв'язується з іншими рецепторами.

### Ефективність

#### Моделі тварин

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

#### Ефективність у дорослих пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією

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

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

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

толерантності до фізичного навантаження у групі пацієнтів, які отримували босентан у дозі 250 мг 2 рази на добу.

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

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

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

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

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

|  | ЛСО (дин.сек/см <sup>5</sup> ) |                 | Пройдена відстань впродовж 6-хвилинної ходьби (м) |                 |
|--|--------------------------------|-----------------|---|-----------------|
|  | Плацебо (n=88)                 | Босентан (n=80) | Плацебо (n=91)                                    | Босентан (n=86) |

|  |           |           |          |          |
|--|-----------|-----------|----------|----------|
| Вихідний рівень (BL);<br>середнє значення<br>(стандартне відхилення)                 | 802 (365) | 851 (535) | 431 (92) | 443 (83) |
| Зміна порівняно з<br>вихідним рівнем;<br>середнє значення<br>(стандартне відхилення) | 128 (465) | -69 (475) | -8 (79)  | 11 (74)  |
| Ефект від лікування  | -22.6%    |           | 19       |          |
| 95% ДІ   | -34, -10  |           | -4, 42   |          |
| p-значення   | < 0.0001  |           | 0,0758   |          |

ЛСО = легеневий судинний опір

Лікування босентаном було пов'язане зі зниженням рівня погіршення клінічної картини, що визначається як поєднання прогресування симптомів, госпіталізації з приводу легеневої артеріальної гіпертензії та летальних випадків, порівняно з плацебо (пропорційне зниження ризику на 77 %, 95 % ДІ 20–94 %,  $p = 0,0114$ ). Ефект від лікування був визначений покращенням такого компонента, як прогресування симптомів. У групі босентану був один випадок госпіталізації, пов'язаний із погіршенням перебігу легеневої артеріальної гіпертензії, у групі плацебо – три випадки госпіталізації. У кожній із груп лікування впродовж 6 місяців подвійного сліпого дослідження було зафіксовано тільки по одному летальному випадку, у зв'язку з чим не можна зробити жодних висновків щодо виживаності.

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

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

У проспективному багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (AC-052-405 [5]) пацієнти із легеневою артеріальною гіпертензією III функціонального класу і синдромом Ейзенменгера, пов'язаним із вродженою вадою серця, отримували босентан у дозі 62,5 мг 2 рази на добу протягом 4 тижнів, потім по 125 мг 2 рази на добу протягом наступних 12 тижнів ( $n = 37$ , з яких у 31 пацієнта був двобічний шунт із переважним скиданням крові справа наліво). Основною метою дослідження був доказ того, що босентан не погіршує гіпоксемію. Через 16 тижнів середня насиченість киснем у групі босентану збільшилася на 1,0 % (95% ДІ -0,7 %-2,8 %) порівняно з групою плацебо ( $n = 17$  пацієнтів), що свідчить про те, що босентан не погіршував гіпоксемію. У групі босентану відзначалось значуще зниження середнього легеневого судинного опору (при цьому ефект переважно спостерігався у підгрупі пацієнтів

із двобічним внутрішньосерцевим шунтом). Через 16 тижнів середнє плацебо-кориговане збільшення пройденої відстані впродовж 6 хвилин становило 53 метри ( $p = 0,0079$ ), що свідчить про підвищення здатності переносити фізичні навантаження. 26 пацієнтів продовжували отримувати босентан у рамках 24-тижневої відкритої розширеної фази (АС-052-409) дослідження BREATHE-5 (середня тривалість лікування =  $24,4 \pm 2,0$  тижні), зазвичай ефективність підтримувалась.

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

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

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

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

Гемодинамічні показники вимірювали у 17 пацієнтів. Середнє збільшення серцевого індексу порівняно з вихідним рівнем становило  $0,5$  л/хв/м<sup>2</sup>, середнє зниження середнього легеневого артеріального тиску – 8 мм рт. ст., а середнє зниження легеневого судинного опору –  $389$  дин.сек·см<sup>-5</sup>. Такі покращення гемодинамічних показників порівняно з вихідним рівнем були подібними між пацієнтами, незалежно від того, чи застосовували вони одночасно епопростенол. Зміни в результатах тестів із фізичним навантаженням на 12 тижні порівняно з вихідним рівнем були високо варіабельними, і жодна із змін не була значущою.

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

FUTURE 1 являло собою відкрите контрольоване дослідження, у рамках якого босентан застосовували у формі диспергованих таблеток у підтримуючій дозі 4 мг/кг два рази на добу в 36 пацієнтів віком 2–11 років. Дане дослідження головним чином було спроектоване як фармакокінетичне дослідження (див. розділ 5.2). На вихідному рівні у пацієнтів була ідіопатична (31 пацієнт, 86 %) або сімейна (5 пацієнтів, 14 %) легенева артеріальна гіпертензія та був визначений II (n = 23 пацієнти, 64 %) або III (n = 13 пацієнтів, 36 %) функціональний клас за класифікацією BOO3. У дослідженні FUTURE 1 медіана тривалості досліджуваного лікування становила 13,1 тижня (діапазон: 8,4–21,1). 33 з цих пацієнтів отримували безперервне лікування босентаном у формі подрібнюваних таблеток у дозі 4 мг/кг два рази на добу в рамках неконтрольованої розширеної фази дослідження FUTURE 2 з медіаною загальної тривалості лікування 2,3 року (діапазон: 0,2–5,0 років). На вихідному рівні дослідження FUTURE 1 епопростенол приймали 9 пацієнтів. Впродовж дослідження у 9 пацієнтів була розпочата нова специфічна медикаментозна терапія з приводу легеневої артеріальної гіпертензії. Проаналізований за Капланом–Майером період перебігу легеневої артеріальної гіпертензії без погіршення клінічної картини (летальний наслідок, потреба в трансплантації легень або госпіталізація з приводу погіршення клінічної картини легеневої артеріальної гіпертензії) впродовж 2 років був відзначений у 78,9 %. Проаналізоване за Капланом–Майером загальне виживання впродовж 2 років було відзначене у 91,2 % пацієнтів.

FUTURE 3 (AC-052-373)

У цьому відкритому рандомізованому дослідженні із застосуванням босентану у формі диспергованих таблеток по 32 мг 64 дитини зі стабільною легеневою артеріальною гіпертензією віком від 3 місяців до 11 років були рандомізовані для лікування босентаном впродовж 24 тижнів у дозі 2 мг/кг два рази на добу (n = 33) або в дозі 2 мг/кг три рази на добу (n = 31). 43 (67,2 %) дитини були віком від 2 до 11 років, 15 (23,4 %) дітей – від 1 до 2 років і 6 (9,4 %) дітей – від 3 місяців до 1 року. Дане дослідження головним чином було спроектоване як фармакокінетичне дослідження (див. Розділ 5.2), і кінцеві точки щодо ефективності були тільки пошуковими. За етіологією, відповідно до класифікації Дана Поінт, легенева артеріальна гіпертензія була ідіопатичною (46 %), спадковою (3 %), асоційованою з корекційним хірургічним втручанням на серці (38 %) та асоційованою із вродженою вадою серця з наявністю системно-легеневих шунтів, включаючи синдром Ейзенменгера (13 %). На початку лікування у рамках дослідження у пацієнтів був визначений I (n = 19 пацієнтів, 29 %), II (n = 27 пацієнтів, 42 %) або III (n = 18 пацієнтів, 28 %) функціональний клас за класифікацією BOO3. На момент включення у дослідження пацієнти отримували медикаментозну терапію з приводу легеневої артеріальної гіпертензії (найчастіше – інгібітор фосфодіестерази-5 (силденафіл) як монотерапію (35,9 %), босентан як монотерапію (10,9 %) та комбінацію босентану, ілопросту та силденафілу (10,9 %)), яку вони продовжували отримувати впродовж дослідження.

На початку дослідження менше половини включених у дослідження пацієнтів (45,3 % = 29/64) отримували тільки босентан як монотерапію (без комбінації з іншими препаратами) для лікування легеневої артеріальної гіпертензії. 40,6 % (26/64) пацієнтів застосовували лише босентан у вигляді монотерапії протягом 24 тижнів дослідження, не відчуючи погіршення ЛАГ. Аналіз загальної популяції включених пацієнтів (64 пацієнти) показав, що у більшості пацієнтів стан залишався принаймні стабільним (тобто не відзначалося погіршення стану) на підставі оцінки непедіатричного специфічного функціонального класу за класифікацією BOO3 (97 % у групі, яка отримувала препарат 2 рази на добу, 100 % у групі, яка отримувала препарат 3 рази на добу) та загальної клінічної лікарської оцінки (94 % у групі, яка отримувала препарат два рази на добу, 93 % у групі, яка отримувала

препарат 3 рази на добу), які були проведені впродовж періоду лікування. Проаналізований за Капланом–Майєром період перебігу легеневої артеріальної гіпертензії без погіршення клінічної картини (летальний наслідок, потреба в трансплантації легень або госпіталізація з приводу погіршення клінічної картини легеневої артеріальної гіпертензії) впродовж 24 тижнів був відзначений у 96,9 % та 96,7 % у групі, яка отримувала препарат 2 рази на добу, та у групі, яка отримувала препарат 3 рази на добу відповідно.

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

Дослідження, проведене серед новонароджених з персистою легеневою артеріальною гіпертензією новонароджених

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

Це було подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження у недоношених або доношених новонароджених (гестаційний вік 36-42 тижні) із ПЛГН. Пацієнти, у яких відзначалась субоптимальна відповідь на інгаляційний оксид азоту, незважаючи на безперервне лікування принаймні впродовж 4 годин, отримували лікування босентаном у формі диспергованих таблеток у дозі 2 мг/кг два рази на добу (n = 13) або плацебо (n = 8) через назогастральний зонд як додаткову терапію до інгаляційного оксиду азоту до повного відлучення від інгаляційного оксиду азоту або до констатації неефективності лікування (що визначалось як потреба в екстракорпоральній мембранній оксигенації [ЕСМО] або в ініціації застосування альтернативного легеневого вазодилататора) та максимально впродовж 14 днів.

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

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

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

#### Комбінація з епопростенолом

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

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

### Системний склероз із виразковим ураженням пальців

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

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

Первинною кінцевою точкою в обох дослідженнях була кількість нових виразок пальців від початку до закінчення дослідження. Лікування босентаном обумовлювало меншу кількість нових виразок пальців протягом періоду лікування порівняно з плацебо. У дослідженні AC-052-401 протягом 16 тижнів подвійного сліпого лікування в пацієнтів у групі прийому босентану виникло в середньому по 1,4 нових виразок пальців порівняно з 2,7 нових виразок пальців у групі плацебо ( $p = 0,0042$ ). У дослідженні AC-052-331 протягом 24 тижнів подвійного сліпого лікування відповідні цифри становили 1,9 і 2,7 нових виразок пальців ( $p = 0,0351$ ). В обох дослідженнях пацієнти, які отримували босентан, мали менший ризик розвитку множинних нових виразок пальців протягом дослідження, і у них був триваліший період до виникнення кожної наступної нової виразки пальців, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. Ефект босентану щодо зменшення кількості нових виразок пальців був більший у пацієнтів із множинними виразками пальців.

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

### 5.2 Фармакокінетика

Фармакокінетика босентану в основному досліджувалася у здорових добровольців. Обмежені дані, отримані у пацієнтів, свідчать, що експозиція босентану в дорослих пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією приблизно у 2 рази більша, ніж у здорових дорослих добровольців.

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

### Всмоктування

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

Розподіл

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

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

Метаболізм і виведення

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

При багаторазовому застосуванні концентрація босентану в плазмі крові знижується поступово до 50–65 % порівняно з тією, що спостерігається після однократового застосування. Таке зниження концентрації можливо зумовлене автоіндукцією метаболізуючих печінкових ферментів. Рівноважний стан досягається через 3–5 днів. Босентан виводиться з жовчю після метаболізму в печінці за участю ізоферментів CYP2C9 та CYP3A4 цитохрому P450. Менш ніж 3 % прийнятої пероральної дози виявляється у сечі. Внаслідок метаболізму босентану утворюються три метаболіти, тільки один з яких є фармакологічно активним. Цей метаболіт головним чином виводиться у незміненому вигляді із жовчю. У дорослих пацієнтів експозиція активного метаболіту є вищою порівняно зі здоровими дорослими добровольцями. У пацієнтів з наявністю холестазу експозиція активного метаболіту може збільшуватися.

Босентан є індуктором CYP2C9 і CYP3A4 і, можливо, також CYP2C19 та P-глікопротеїну.

Результати досліджень в умовах *in vitro* свідчать, що босентану не притаманний інгібуючий ефект на досліджувані ізоферменти CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). У зв'язку з цим вважається, що босентан не призводить до збільшення концентрації в плазмі крові лікарських засобів, які метаболізуються за участю цих ізоферментів

Фармакокінетичні дані в особливих категоріях пацієнтів

На підставі отриманих діапазонів значень для кожного параметру передбачається, що фармакокінетичні показники босентану в дорослих значущо не залежать від статі, маси тіла, расової приналежності або віку. Фармакокінетичні дані у дітей віком до 2 років відсутні.

Діти

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

У дослідженні AC-052-356 [BREATH-3] оцінювали фармакокінетику одноразових та багаторазових пероральних доз препарату Босентан у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою у 19 дітей віком від 3 до 15 років із легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ), яким було призначено дозу з розрахунку маси тіла 2 мг/кг 2 рази на добу. У цьому

дослідженні вплив босентану зменшувався з часом відповідно до відомих властивостей аутоіндукції босентану. Середнє значення AUC (CV%) босентану у дітей, які отримували препарат у дозах 31.25, 62.5 або 125 мг 2 рази на добу, становило 3,496 (49) нг·год/мл, 5,428 (79) нг·год/мл і 6,124 (27) нг·год/мл відповідно, і було нижче, ніж значення 8,149 (47) нг·год/мл, що спостерігалось у дорослих пацієнтів з ЛАГ при дозуванні препарату 125 мг 2 рази на добу. У рівноважному стані системна експозиція у пацієнтів дитячого віку з масою тіла 10-20 кг, 20-40 кг і > 40 кг становив 43 %, 67 % і 75 % відповідно порівняно зі системною експозицією у дорослих.

У дослідженні AC-052-365 [FUTURE1] брали участь 36 дітей із ЛАГ віком від 2 до 11 років.

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

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

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

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

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

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

Порушення функції печінки

У пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого ступеня (клас А за класифікацією Чайлда-П'ю) не спостерігалось значущих змін фармакокінетики. При рівноважному стані

50

значення AUC босентану було на 9 % вище, а значення AUC активного метаболіту Ro 48-5033 – на 33 % вище у пацієнтів із порушеннями функції печінки легкого ступеня порівняно зі здоровими добровольцями.

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

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

#### Ниркова недостатність

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

### 5.3 Доклінічних дані з безпеки

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

Вплив босентану на функцію мітохондрій невідомий.

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

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

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

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

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

## **6. Фармацевтичні характеристики**

### **6.1 Перелік допоміжних речовин**

#### Ядро таблетки:

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

#### Плівкове покриття:

гіпромелоза  
триацетин

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

**6.2 Несумісність**

Не застосовано.

**6.3 Термін придатності**

3 роки

**6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні**

Блістери з алюмінієвої фольги  
Даний препарат не вимагає особливих умов зберігання.

ПВХ/ПЕ/ПВДХ-блістери з алюмінієвої фольги  
Зберігати при температурі не вище 30 °С.

**6.5 Тип і вміст упаковки**

Блістер з алюмінієвої фольги і ПВХ/ПЕ/ПВДХ-блістери з алюмінієвої фольги, що містять 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Таблетки Босентан Аккорд 62.5 мг, вкриті плівковою оболонкою, випускаються в картонних пачках, що містять 14, 56 або 112 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Можуть бути доступні не всі розміри упаковки.

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

Немає жодних особливих вимог до утилізації препарату.

**7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ**

Аккорд Хелскеа Лімітед  
Сейдж Хаус,  
319 Піннер Роуд,  
Норз Херроу, Міддлсекс,  
HA1 4HF,  
Велика Британія

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

PL 20075/0382

**9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**  
08/12/2014

**10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ**  
23/02/2018

*Цей документ перекладено на українську мову  
перекладачем Веларчн Івди Вржтнївсною*

UA/17820/02/02  
вип 10.01.2020 74

## Переклад Інструкції для медичного застосування лікарського засобу: інформація для пацієнта, що затверджений для подальшого маркетингу

Босентан Аккорд 62.5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
Босентан Аккорд 125 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
Босентан

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

- Зберігайте цю інструкцію. Можливо, Вам доведеться прочитати її ще раз.
- Якщо у вас виникнуть будь-які додаткові запитання, зверніться до лікаря або фармацевта.
- Цей препарат було призначено лише Вам. Не передавайте його іншим особам. Це може зашкодити їм, навіть якщо симптоми їх хвороби є такими ж, як і у Вас.
- Якщо у Вас виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до Вашого лікаря або фармацевта. До них належать будь-які можливі побічні ефекти, не перераховані в цій інструкції. Див. розділ 4.

**Яка інформація міститься в цій інструкції:**

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

### 1. Що являє собою Босентан Аккорд і для чого він застосовується

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

Босентан Аккорд застосовується для лікування:

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

Босентан Аккорд застосовується для лікування пацієнтів із III класом легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) для поліпшення фізичної працездатності (здатності здійснювати фізичну активність) і симптомів. "Клас" відображає тяжкість захворювання: "Клас III" передбачає помітне обмеження фізичної активності. Деякі поліпшення також були показані у пацієнтів із ЛАГ II класу. "Клас II" передбачає незначне обмеження фізичної активності. ЛАГ, для якої показаний Босентан Аккорд, може бути:

- первинною (без визначеної причини або сімейною);
- викликаною склеродермією (також називається системним склерозом, захворюванням, при якому відбувається аномальний ріст сполучної тканини, що тримає шкіру та інші органи);
- викликаною внутрішніми (вродженими) вадами серця із шунтами (аномальними відгалуженнями судин), що викликають аномальний потік крові через серце і легені.

- **Виразки кінцівок:** (виразки на пальцях рук і ніг) у дорослих пацієнтів зі станом, який називається склеродермією. Босентан зменшує кількість нових виразок пальців рук і ніг.

### 2. Що вам потрібно знати, перш ніж приймати Босентан Аккорд

**Не приймайте Босентан Аккорд**

- якщо у Вас алергія на босентан або будь-які інші компоненти цього препарату (перераховані в розділі 6)
- якщо у Вас є проблеми з печінкою (зверніться до лікаря)
- якщо Ви вагітні, або можете завагітніти,

тому що не використовуєте надійні методи контрацепції. Будь ласка, ознайомтеся із інформацією в розділах "Контрацептиви" та "Інші лікарські засоби і Босентан Аккорд".

- якщо Ви приймаєте циклоспорин А (ліки, що застосовуються після трансплантації або для лікування псоріазу)

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

**Попередження та запобіжні заходи**

Проконсультуйтеся зі своїм лікарем або фармацевтом, перш ніж приймати Босентан Аккорд.

**Аналізи, які Ваш лікар повинен зробити перед початком лікування**

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

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

**Аналізи, які Ваш лікар повинен зробити під час лікування**

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

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

**Аналізи крові для перевірки функції печінки:**

Вони будуть проводитися щомісяця протягом усього періоду лікування препаратом Босентан Аккорд. Після збільшення дози додатковий аналіз буде виконано через 2 тижні.

**Аналізи крові на анемію**

Вони будуть проводитися щомісяця протягом перших 4 місяців лікування, а потім кожні 3 місяці після цього, оскільки пацієнти, які застосовують Босентан Аккорд, можуть мати анемію.

Якщо ці результати є аномальними, Ваш лікар може прийняти рішення щодо зниження дози або припинення лікування препаратом Босентан Аккорд та провести подальші аналізи для вивчення причини.

Діти і підлітки. Наявний лише обмежений клінічний досвід лікування дітей з легеневою артеріальною гіпертензією віком до 2 років. Босентан Аккорд не рекомендується пацієнтам дитячого віку з системним склерозом і активним виразковим ураженням пальців. Див. розділ 3. Як приймати Босентан Аккорд

**Інші лікарські засоби і Босентан Аккорд**

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

- циклоспорин А (препарат, що застосовується після трансплантації і для лікування псоріазу), який не можна застосовувати разом з Босентан Аккорд.
- Сиролімус або такролімус, які є лікарськими засобами, що застосовуються після трансплантації, оскільки вони не рекомендуються для застосування разом із препаратом Босентан Аккорд.
- Глібенкламід (засіб для лікування діабету), рифампіцин (засіб для лікування туберкульозу), флуконазол і кетоконазол (протигрибкові засоби), невірапін (засіб для лікування ВІЛ), оскільки ці ліки не рекомендується застосовувати разом із препаратом Босентан Аккорд.
- Інші лікарські засоби для лікування ВІЛ-інфекції, які можуть вимагати спеціального контролю при використанні разом із препаратом Босентан Аккорд
- Гормональні контрацептиви, які є неефективними як єдиний метод контрацепції, під час прийому препарату Босентан Аккорд. Всередині упаковки Босентан Аккорд Ви знайдете пам'ятку для пацієнта, яку ви повинні уважно прочитати. Ваш лікар та/або гінеколог призначить контрацепцію, яка підходить саме Вам.
- Інші препарати для лікування легеневої гіпертензії: силденафіл і тадалафіл;
- варфарин (засіб, що перешкоджає зсіданню крові);
- симвастатин (застосовується для лікування гіперхолестеринемії).

### Керування автотранспортом та робота з іншими механізмами

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

### Вагітність, період годування груддю і фертильність

Жінки репродуктивного віку

Не приймайте Босентан Аккорд, якщо Ви вагітні або плануєте завагітніти.

### Тести на вагітність

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

### Контрацепція

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

Якщо Ви вагітні або годуєте груддю, або вважаєте, що можете бути вагітні або плануєте мати дитину, зверніться до лікаря або фармацевта за порадою, перед початком прийому препарату.

### Годування груддю

Якщо ви годуєте дитину груддю, негайно **повідомте про це свого лікаря**. Вам рекомендовано припинити годування груддю, якщо Ви застосовуєте Босентан Аккорд, тому що невідомо, чи потрапляє цей препарат в грудне молоко.

### Фертильність

Дослідження фертильності у тварин не показали жодного впливу на параметри сперми або фертильність.

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

## 3. Як приймати Босентан Аккорд

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

### Прийом препарату Босентан Аккорд з їжею та напоями

Босентан Аккорд можна приймати під час прийому їжі або окремо.

### Рекомендована доза

#### Дорослі

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

### **Застосування у дітей і підлітків**

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

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

Якщо Ви відчуваєте, що дія препарату Босентан Аккорд є занадто сильною або занадтою слабкою, проконсультуйтеся з лікарем, щоб дізнатися, чи потрібно змінити дозування.

### **Як приймати Босентан Аккорд**

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

### **Якщо Ви приймаєте більшу дозу Босентан Аккорд, ніж повинні**

Якщо Ви приймаєте більше таблеток, ніж вам було призначено, негайно зверніться до лікаря.

### **Якщо Ви забудете прийняти Босентан Аккорд**

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

### **Якщо Ви припините лікування препаратом Босентан Аккорд**

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

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

## **4. Можливі побічні ефекти**

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

Найтяжчими побічними ефектами від прийому Босентан Аккорд є

- Порушена функція печінки, яка може з'явитися більше ніж у 1 із 10 осіб
  - Анемія (малокрів'я), яка може з'явитися у 1 з 10 осіб. При анемії іноді може знадобитися переливання крові
- Ваші показники печінки і крові будуть контролюватися під час лікування препаратом Босентан Аккорд (див. розділ 2). Важливо, щоб ці аналізи проводилися згідно із рекомендаціями Вашого лікаря.

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

- нудота (позиви до блювання)
- блювання
- лихоманка (підвищена температура)
- біль у шлунку (животі)
- жовтяниця (пожовтіння вашої шкіри або білків очей)
- сеча темного кольору
- свербіж шкіри
- млявість або втомлюваність (незвичайна втома або виснаження)
- грипоподібний синдром (біль у суглобах та м'язах із гарячкою)

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

Босентан Аккорд Інші побічні ефекти:

**Дуже поширені (можуть з'являтися більше ніж у 1 із 10 осіб):**

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

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

- Почервоніння обличчя або шкіри
- Реакції гіперчутливості (включаючи запалення шкіри, свербіж і висипання)
- Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (кислотний рефлюкс)
- Діарея
- Синкопе (непритомність)
- Пальпітація (швидке серцебиття або аритмія)
- Низький кров'яний тиск
- Закладеність носа

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

- Тромбоцитопенія (низька кількість тромбоцитів у крові)
- Нейтропенія/лейкопенія (низька кількість лейкоцитів)
- Підвищені функціональні проби печінки при гепатиті (запалення печінки), включаючи можливе загострення вже існуючого гепатиту та/або жовтяниці (пожовтіння шкіри або білків очей)

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

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

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

**Побічні ефекти у дітей і підлітків**

Побічні ефекти, про які повідомляли у дітей, які отримували Босентан Аккорд, були такими ж, як і у дорослих.

**Повідомлення про побічні ефекти**

Якщо у Вас з'являться будь-які побічні ефекти, проконсультуйтеся з Вашим лікарем або фармацевтом. До них належать будь-які можливі побічні ефекти, не перераховані в цій інструкції. Повідомляючи про побічні ефекти, Ви можете допомогти надати додаткову інформацію про безпеку цього препарату.

Для Великобританії - Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо через схему жовтої картки, за адресою: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard) або ви можете знайти жовту картку Агентства Великобританії з контролю обороту ліків та медичних товарів (MHRA) в Google Play і Apple App Store.

Для Мальти - Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо через систему ADR Reporting Сайт: [www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal](http://www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal)

**5. Як зберігати Босентан Аккорд**

Зберігайте цей препарат в недоступному для дітей місці. Не застосовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, який вказаний на упаковці і на блістері після "ПРИДАТНИЙ ДО". Термін придатності визначається останнім днем того місяця.

Блістери з алюмінієвої фольги  
Даний препарат не вимагає особливих умов зберігання.  
ПВХ/ПЕ/ПВДХ-блістери з алюмінієвої фольги зберігайте при температурі не вище 30 °С.

Не викидайте препарат через стічні води або у побутові відходи. Дізнайтеся у свого фармацевта, як викинути ліки, які Ви більше не застосовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

**6. Вміст упаковки та інша інформація**

**Який склад препарату Босентан Аккорд**

- Босентан Аккорд 62.5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою: Діючою речовиною є босентан у вигляді моногідрату. Кожна таблетка містить 62.5 мг босентану (у вигляді моногідрату).
- Босентан Аккорд 125 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою: Діючою речовиною є босентан у

вигляді моногідрату. Кожна таблетка містить 125 мг босентану (у вигляді моногідрату).

**Іншими компонентами** в ядрі таблетки є крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон і магнію стеарат. Плівкове покриття містить гіпромелозу, триацетин, тальк, титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий (E172) і заліза оксид червоний (E172).

#### **Як виглядає Босентан Аккорд і вміст упаковки**

Таблетки Босентан Аккорд 62.5 мг, вкриті плівковою оболонкою, світло-оранжеві, круглі, приблизно 6,20 мм в діаметрі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з гравіюванням "IB1" з одного боку і плоскі з іншого.

Таблетки Босентан Аккорд 125 мг, вкриті плівковою оболонкою, світло-оранжеві, круглі, приблизно 11,00 мм довжиною, 5,00 мм шириною, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з гравіюванням "IB2" з одного боку і плоскі з іншого.

Таблетки Босентан Аккорд 62.5 мг, вкриті плівковою оболонкою, упаковані в блістери з алюмінієвої фольги та ПВХ/ПЕ/ПВДХ-блістери з алюмінієвої фольги, що містять 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Упаковки містять 14, 56 або 112 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Таблетки Босентан Аккорд 125 мг, вкриті плівковою оболонкою, упаковані в блістери з алюмінієвої фольги та ПВХ/ПЕ/ПВДХ-блістери з алюмінієвої фольги, що містять 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Упаковки містять 56 або 112 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Можуть бути доступні не всі розміри упаковки.

#### **Власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб та виробник**

##### **Власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб:**

Велика Британія  
Аккорд Хелскеа Лімітед  
Сейдж Хаус,  
319 Піннер Роуд,  
Норз Херроу, Міддлсекс,  
HA1 4HF,  
Велика Британія

##### **Ірландія**

Аккорд Хелскеа Ірландія Лімітед,  
Свро Хауз  
Свро Бізнес Парк  
Літл Айленд  
Корк, T 45 K857,  
Ірландія

##### **Виробник:**

Аккорд Хелскеа Лімітед  
Перший поверх,  
Сейдж Хаус,  
319 Піннер Роуд,  
Норз Херроу,  
Міддлсекс HA1 4HF,  
Велика Британія

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

Дата останнього перегляду цієї інструкції - 03.2019 року.

На макет також наносяться технічні позначки та вказівки виробника, що стосуються логотипу, штрих-коду

INP001  
10 1947 2 693421

(693421) Дата: 26/02/2019

Цей документ перекладено на українську мову  
перекладачем Бешарян Ануш Арутюнівною [Signature]

**Переклад тексту листка вкладиша, що затверджений для подальшого маркетування**

**Важливі попередження безпеки для пацієнтів, які приймають препарат Босентан Аккорд (Босентан)**

Ця пам'ятка містить важливу інформацію про препарат Босентан Аккорд. Будь ласка, уважно прочитайте цю пам'ятку перед початком лікування препаратом Босентан Аккорд.

Ваше ім'я \_\_\_\_\_

Лікар, який призначає препарат: \_\_\_\_\_

Якщо у вас виникли питання щодо препарату Босентан Аккорд, зверніться до лікаря.

Аккорд Хелскеа Лімітед/Аккорд Хелскеа Ірландія Лтд

**Контрацепція**

Чи ви використовуєте або приймаєте контрацептиви в даний час? Так  Ні

Якщо Так, напишіть назви тут: \_\_\_\_\_

Візьміть цю пам'ятку до свого лікаря або гінеколога при наступному відвідуванні, і він / вона зможе порадити вам, чи потрібно використовувати додаткові або альтернативні методи контрацепції.

*На листку вкладишу також наносяться технічні позначки та вказівки виробника, що стосуються логотипу*

**Аналіз крові для перевірки функції печінки**

У деяких пацієнтів, які приймали Босентан Аккорд, були виявлені ненормовані функціональні проби печінки. Під час лікування препаратом Босентан Аккорд ваш лікар повинен організувати регулярні аналізи крові для перевірки змін функції печінки.

**Не забувайте здавати аналіз крові для перевірки функції печінки щомісяця.**

**Після збільшення дози додатковий аналіз буде зроблений через 2 тижні.**

Дата першого щомісячного тесту:

Ваш щомісячний графік аналізу крові для перевірки функції печінки:

- Січень
- Лютий
- Березень
- Квітень
- Травень
- Червень
- Липень
- Серпень
- Вересень
- Жовтень
- Листопад
- Грудень

**Якщо ви жінка репродуктивного віку, уважно прочитайте цю сторінку**

**Вагітність**

Босентан Аккорд може завдати шкоди розвитку плода. Тому, ви не повинні приймати Босентан Аккорд, якщо ви вагітні, і ви також не повинні планувати вагітність в період прийому Босентан Аккорд. Більш того, якщо ви страждаєте легеневою гіпертензією, настання вагітності може сильно погіршити симптоми вашого захворювання, Якщо ви підозрюєте, що можете завагітніти, зверніться до лікаря або гінеколога.

**Контрацепція**

Протизаплідні засоби, засновані на гормонах, такі як оральні контрацептиви або протизаплідні таблетки, гормональні ін'єкції, імплантати або протизаплідні шкірні пластири, не можуть надійно запобігти вагітності у жінок, що приймають Босентан Аккорд. Ви повинні використовувати бар'єрну форму контролю над народжуваністю - наприклад, презерватив, діафрагму або вагінальну губку - на додаток до будь-якого з цих видів гормонального контролю над народжуваністю. Обов'язково обговоріть будь які питання, які можуть виникнути у вас, з вашим лікарем або гінекологом- заповніть дані на зворотному боці цієї пам'ятки і віднесіть її до свого лікаря або гінеколога при наступному відвідуванні. Ви повинні проводити тест на вагітність до початку прийому Босентан Аккорд і щомісяця під час лікування, навіть якщо ви гадаєте, що ви не вагітні.

Дата першого щомісячного тесту:

*Цей документ перекладено на українську мову  
перекладачем Ветеринар Анжелі Вружюнівською*

UA/17820/01/01  
вип 10.01.2020 62

## Переклад Інструкції для медичного застосування лікарського засобу: інформація для пацієнта, що маркетується та планується до ввозу на територію України

Босентан Аккорд 62.5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
Босентан Аккорд 125 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
Босентан

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

- Зберігайте цю інструкцію. Можливо, Вам доведеться прочитати її ще раз.
- Якщо у вас виникнуть будь-які додаткові запитання, зверніться до лікаря або фармацевта.
- Цей препарат було призначено лише Вам. Не передавайте його іншим особам. Це може зашкодити їм, навіть якщо симптоми їх хвороби є такими ж, як і у Вас.
- Якщо у Вас виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до Вашого лікаря або фармацевта. До них належать будь-які можливі побічні ефекти, не перераховані в цій інструкції. Див. розділ 4.

**Яка інформація міститься в цій інструкції:**

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

### 1. Що являє собою Босентан Аккорд і для чого він застосовується

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

Босентан Аккорд застосовується для лікування:

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

Босентан Аккорд застосовується для лікування пацієнтів із III класом легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) для поліпшення фізичної працездатності (здатності здійснювати фізичну активність) і симптомів. "Клас" відображає тяжкість захворювання: "Клас III" передбачає помітне обмеження фізичної активності. Деякі поліпшення також були показані у пацієнтів із ЛАГ II класу. "Клас II" передбачає незначне обмеження фізичної активності. ЛАГ, для якої показаний Босентан Аккорд, може бути:

- первинною (без визначеної причини або сімейною);
- викликаною склеродермією (також називається системним склерозом, захворюванням, при якому відбувається аномальний ріст сполучної тканини, що тримає шкіру та інші органи);
- викликаною внутрішніми (вродженими) вадами серця із шунтами (аномальними відгалуженнями судин), що викликають аномальний потік крові через серце і легені.

- **Виразки кінцівок:** (виразки на пальцях рук і ніг) у дорослих пацієнтів зі станом, який називається склеродермією. Босентан зменшує кількість нових виразок пальців рук і ніг.

### 2. Що вам потрібно знати, перш ніж приймати Босентан Аккорд

**Не приймайте Босентан Аккорд**

- якщо у Вас алергія на босентан або будь-які інші компоненти цього препарату (перераховані в

розділі 6)

- якщо у Вас є проблеми з печінкою (зверніться до лікаря)
- якщо Ви вагітні, або можете завагітніти,

тому що не використовуєте надійні методи контрацепції. Будь ласка, ознайомтеся із інформацією в розділах "Контрацептиви" та "Інші лікарські засоби і Босентан Аккорд".

- якщо Ви приймаєте циклоспорин А (ліки, що застосовуються після трансплантації або для лікування псоріазу)

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

**Попередження та запобіжні заходи**

Проконсультуйтеся зі своїм лікарем або фармацевтом, перш ніж приймати Босентан Аккорд.

**Аналізи, які Ваш лікар повинен зробити перед початком лікування**

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

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

**Аналізи, які Ваш лікар повинен зробити під час лікування**

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

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

**Аналізи крові для перевірки функції печінки:**

Вони будуть проводитися щомісяця протягом усього періоду лікування препаратом Босентан Аккорд. Після збільшення дози додатковий аналіз буде виконано через 2 тижні.

**Аналізи крові на анемію**

Вони будуть проводитися щомісяця протягом перших 4 місяців лікування, а потім кожні 3 місяці після цього, оскільки пацієнти, які застосовують Босентан Аккорд, можуть мати анемію.

Якщо ці результати є аномальними, Ваш лікар може прийняти рішення щодо зниження дози або припинення лікування препаратом Босентан Аккорд та провести подальші аналізи для вивчення причини.

Діти і підлітки. Наявний лише обмежений клінічний досвід лікування дітей з легеневою артеріальною гіпертензією віком до 2 років. Босентан Аккорд не рекомендується пацієнтам дитячого віку з системним склерозом і активним виразковим ураженням пальців. Див. розділ 3. Як приймати Босентан Аккорд

**Інші лікарські засоби і Босентан Аккорд**

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

- циклоспорин А (препарат, що застосовується після трансплантації і для лікування псоріазу), який не можна застосовувати разом з Босентан Аккорд.
- Сиролімус або такролімус, які є лікарськими засобами, що застосовуються після трансплантації, оскільки вони не рекомендуються для застосування разом із препаратом Босентан Аккорд.
- Глібенкламід (засіб для лікування діабету), рифампіцин (засіб для лікування туберкульозу), флуконазол і кетоконазол (протигрибкові засоби), невірапін (засіб для лікування ВІЛ), оскільки ці ліки не рекомендується застосовувати разом із препаратом Босентан Аккорд.
- Інші лікарські засоби для лікування ВІЛ-інфекції, які можуть вимагати спеціального контролю при

використанні разом із препаратом Босентан Аккорд

- Гормональні контрацептиви, які є неефективними як єдиний метод контрацепції, під час прийому препарату Босентан Аккорд. Всередині упаковки Босентан Аккорд Ви знайдете пам'ятку для пацієнта, яку ви повинні уважно прочитати. Ваш лікар та/або гінеколог призначить контрацепцію, яка підходить саме Вам.
- Інші препарати для лікування легеневої гіпертензії: силденафіл і тадалафіл;
- варфарин (засіб, що перешкоджає зсіданню крові);
- симвастатин (застосовується для лікування гіперхолестеринемії).

**Керування автотранспортом та робота з іншими механізмами**

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

**Вагітність, період годування груддю і фертильність**

Жінки репродуктивного віку

Не приймайте Босентан Аккорд, якщо Ви вагітні або плануєте завагітніти.

**Тести на вагітність**

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

**Контрацепція**

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

Якщо Ви вагітні або годуєте груддю, або вважаєте, що можете бути вагітні або плануєте мати дитину, зверніться до лікаря або фармацевта за порадою, перед початком прийому препарату.

**Годування груддю**

Якщо ви годуєте дитину груддю, негайно **повідомте про це свого лікаря**. Вам рекомендовано припинити годування груддю, якщо Ви застосовуєте Босентан Аккорд, тому що невідомо, чи потрапляє цей препарат в грудне молоко.

**Фертильність**

Дослідження фертильності у тварин не показали жодного впливу на параметри сперми або фертильність. Якщо Ви чоловік, який приймає босентан, можливо, що цей препарат може зменшити кількість сперматозоїдів. Не можна виключити, що це може вплинути на Вашу здатність стати батьком. Проконсультуйтеся з Вашим лікарем, якщо у Вас є будь-які запитання або сумніви з цього приводу.

**3. Як приймати Босентан Аккорд**

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

65

**Приєм препарату Босентан Аккорд з їжею та напоями**

Босентан Аккорд можна приймати під час прийому їжі або окремо.

**Рекомендована доза**

**Дорослі**

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



### Застосування у дітей і підлітків

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

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

Якщо Ви відчуваєте, що дія препарату Босентан Аккорд є занадто сильною або занадтою слабкою, проконсультуйтеся з лікарем, щоб дізнатися, чи потрібно змінити дозування.

### Як приймати Босентан Аккорд

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

### Якщо Ви приймаєте більшу дозу Босентан Аккорд, ніж повинні

Якщо Ви приймаєте більше таблеток, ніж вам було призначено, негайно зверніться до лікаря.

### Якщо Ви забудете прийняти Босентан Аккорд

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

### Якщо Ви припините лікування препаратом Босентан Аккорд

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

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

## 4. Можливі побічні ефекти

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

Найтяжчими побічними ефектами від прийому Босентан Аккорд є

Порушена функція печінки, яка може з'явитися більше ніж у 1 із 10 осіб

- Анемія (малокрів'я), яка може з'явитися у 1 з 10 осіб. При анемії іноді може знадобитися переливання крові

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

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

- нудота (позиви до блювання)
- блювання
- лихоманка (підвищена температура)
- біль у шлунку (животі)
- жовтяниця (пожовтіння вашої шкіри або білків очей)
- сеча темного кольору
- свербіж шкіри
- млявість або втомлюваність (незвичайна втома або виснаження)
- грипоподібний синдром (біль у суглобах та м'язах із гарячкою)

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

Босентан Аккорд Інші побічні ефекти:

**Дуже поширені** (можуть з'являтися більше ніж у 1 із 10 осіб):

- Головний біль

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

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

- Почервоніння обличчя або шкіри
- Реакції гіперчутливості (включаючи запалення шкіри, свербіж і висипання)
- Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (кислотний рефлюкс)
- Діарея
- Синкопе (непритомність)
- Пальпітація (швидке серцебиття або аритмія)
- Низький кров'яний тиск
- Закладеність носа

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

- Тромбоцитопенія (низька кількість тромбоцитів у крові)
- Нейтропенія/лейкопенія (низька кількість лейкоцитів)
- Підвищені функціональні проби печінки при гепатиті (запалення печінки), включаючи можливе загострення вже існуючого гепатиту та/або жовтяниці (пожовтіння шкіри або білків очей)

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

- Анафілаксія (загальна алергічна реакція), ангіоневротичний набряк (набряк, найчастіше навколо очей, уст, язика або горла)
- Цироз (рубцювання) печінки, печінкова недостатність (тяжке порушення функції печінки)

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

**Побічні ефекти у дітей і підлітків**

Побічні ефекти, про які повідомляли у дітей, які отримували Босентан Аккорд, були такими ж, як і у дорослих.

**Повідомлення про побічні ефекти**

Якщо у Вас з'являться будь-які побічні ефекти, проконсультуйтеся з Вашим лікарем або фармацевтом. До них належать будь-які можливі побічні ефекти, не перераховані в цій інструкції. Повідомляючи про побічні ефекти, Ви можете допомогти надати додаткову інформацію про безпеку цього препарату.

Для Великобританії - Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо через схему жовтої картки, за адресою: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard) або ви можете знайти жовту картку Агентства Великобританії з контролю обороту ліків та медичних товарів (MHRA) в Google Play і Apple App Store.

Для Мальти - Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо через систему ADR Reporting Сайт: [www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal](http://www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal)

**5. Як зберігати Босентан Аккорд**

Зберігайте цей препарат в недоступному для дітей місці.  
Не застосовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, який вказаний на упаковці і на блістері після "ПРИДАТНИЙ ДО". Термін придатності визначається останнім днем того місяця.

Блістери з алюмінієвої фольги  
Даний препарат не вимагає особливих умов зберігання.  
ПВХ/ПЕ/ПВДХ-блістери з алюмінієвої фольги зберігайте при температурі не вище 30 °С.

Не викидайте препарат через стічні води або у побутові відходи. Дізнайтеся у свого фармацевта, як викинути ліки, які Ви більше не застосовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

**6. Вміст упаковки та інша інформація**

Який склад препарату Босентан Аккорд

- **Босентан Аккорд 62.5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою:** Діючою речовиною є босентан у вигляді моногідрату. Кожна таблетка містить 62.5 мг босентану (у вигляді моногідрату).
- **Босентан Аккорд 125 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою:** Діючою речовиною є босентан у вигляді моногідрату. Кожна таблетка містить 125 мг босентану (у вигляді моногідрату).

**Іншими компонентами** в ядрі таблетки є крохмаль кукурудзяний, крохмаль прежелатинізований, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон і магнію стеарат. Плівкове покриття містить гіпромелозу, триацетин, тальк, титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий (E172) і заліза оксид червоний (E172).

**Як виглядає Босентан Аккорд і вміст упаковки**

Таблетки Босентан Аккорд 62.5 мг, вкриті плівковою оболонкою, світло-оранжеві, круглі, приблизно 6,20 мм в діаметрі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з гравіюванням "IB1" з одного боку і плоскі з іншого.

Таблетки Босентан Аккорд 125 мг, вкриті плівковою оболонкою, світло-оранжеві, круглі, приблизно 11,00 мм довжиною, 5,00 мм шириною, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з гравіюванням "IB2" з одного боку і плоскі з іншого.

Таблетки Босентан Аккорд 62.5 мг, вкриті плівковою оболонкою, упаковані в блістери з алюмінієвої фольги та ПВХ/ПЕ/ПВДХ-блістери з алюмінієвої фольги, що містять 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Упаковки містять 14, 56 або 112 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Таблетки Босентан Аккорд 125 мг, вкриті плівковою оболонкою, упаковані в блістери з алюмінієвої фольги та ПВХ/ПЕ/ПВДХ-блістери з алюмінієвої фольги, що містять 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Упаковки містять 56 або 112 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Можуть бути доступні не всі розміри упаковки.

**Власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб та виробник**

**Власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб:**

Аккорд Хелскеа Лімітед  
Сейдж Хаус,  
319 Піннер Роуд,  
Норз Херроу,  
Міддлсекс, HA1 4HF,  
Велика Британія.

**Виробник:**

Аккорд Хелскеа Лімітед  
Перший поверх,  
Сейдж Хаус,  
319 Піннер Роуд,  
Норз Херроу,  
Міддлсекс HA1 4HF,  
Велика Британія

Дата останнього перегляду цієї інструкції - 02.2018 року.

*На макет також наносяться технічні позначки та вказівки виробника, що стосуються логотипу, штрих-коду*

INP001  
10 1947 1 682083  
(682083) Дата: 14/03/2018

*Цей документ перекладено на українську мову  
перекладачем Бемарин Анди Вруччавною*

**Переклад тексту листка вкладиша, що маркетується та планується до ввозу на територію України**

**Важливі попередження безпеки для пацієнтів, які приймають препарат Босентан Аккорд (Босентан)**

Ця пам'ятка містить важливу інформацію про препарат Босентан Аккорд. Будь ласка, уважно прочитайте цю пам'ятку перед початком лікування препаратом Босентан Аккорд.

Ваше ім'я \_\_\_\_\_

Лікар, який призначає

препарат: \_\_\_\_\_

Якщо у вас виникли питання щодо препарату Босентан Аккорд, зверніться до лікаря.

Аккорд Хелскеа Лімітед

**Контрацепція**

Чи ви використовуєте або приймаєте контрацептиви в даний час? Так  Ні

Якщо Так, напишіть назви тут: \_\_\_\_\_

Візьміть цю пам'ятку до свого лікаря або гінеколога при наступному відвідуванні, і він / вона зможе порадити вам, чи потрібно використовувати додаткові або альтернативні методи контрацепції.

*На листку вкладишу також наносяться технічні позначки та вказівки виробника, що стосуються логотипу*

**Аналіз крові для перевірки функції печінки**

У деяких пацієнтів, які приймали Босентан Аккорд, були виявлені ненормовані функціональні проби печінки. Під час лікування препаратом Босентан Аккорд ваш лікар повинен організувати регулярні аналізи крові для перевірки змін функції печінки.

**Не забувайте здавати аналіз крові для перевірки функції печінки щомісяця.**

**Після збільшення дози додатковий аналіз буде зроблений через 2 тижні.**

Дата першого щомісячного тесту:

Ваш щомісячний графік аналізу крові для перевірки функції печінки:

Січень

Лютий

Березень

Квітень

Травень

Червень

Липень

Серпень

Вересень

Жовтень

Листопад

Грудень

**Якщо ви жінка репродуктивного віку, уважно прочитайте цю сторінку**

### **Вагітність**

Босентан Аккорд може завдати шкоди розвитку плода. Тому, ви не повинні приймати Босентан Аккорд, якщо ви вагітні, і ви також не повинні планувати вагітність в період прийому Босентан Аккорд. Більш того, якщо ви страждаєте легеневою гіпертензією, настання вагітності може сильно погіршити симптоми вашого захворювання, Якщо ви підозрюєте, що можете завагітніти, зверніться до лікаря або гінеколога.

### **Контрацепція**

Протизаплідні засоби, засновані на гормонах, такі як оральні контрацептиви або протизаплідні таблетки, гормональні ін'єкції, імплантати або протизаплідні шкірні пластирі, не можуть надійно запобігти вагітності у жінок, що приймають Босентан Аккорд. Ви повинні використовувати бар'єрну форму контролю над народжуваністю - наприклад, презерватив, діафрагму або вагінальну губку - на додаток до будь-якого з цих видів гормонального контролю над народжуваністю. Обов'язково обговоріть будь які питання, які можуть виникнути у вас, з вашим лікарем або гінекологом- заповніть дані на зворотному боці цієї пам'ятки і віднесіть її до свого лікаря або гінеколога при наступному відвідуванні. Ви повинні проводити тест на вагітність до початку прийому Босентан Аккорд і щомісяця під час лікування, навіть якщо ви гадаєте, що ви не вагітні.

Дата першого щомісячного тесту:

*Цей документ перекладено на українську мову  
перекладачем Бешарян Ануши Фрунзівною*

UA/17820/02/0159  
 big 10.01.2020

|                                   |                                      |                                  |   |
|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|---|
| Artwork No.                       | -                                    | Colours Used                     |   |
| Customer                          | Accord                               | Pantone Black                    | ■ |
| Description                       | Bosentan                             |                                  |   |
| Market                            | UK-MT                                |                                  |   |
| Language                          | English                              |                                  |   |
| Size                              | 170 x 550 mm (PIL)                   |                                  |   |
| Min. Font Size                    | 9                                    |                                  |   |
| Version No.                       | 5 (Page 1 of 2) (B/05)               |                                  |   |
| Date                              | 10_03_17 (Bosentan ACC-UK-MT)OLD-PIL |                                  |   |
| Prepared By<br>Regulatory Affairs | Checked By<br>Regulatory Affairs     | Approved By<br>Quality Assurance |   |
| Naimish Ghodasara                 | Bhavesh Kakadiya                     | Suresh Kadaru                    |   |



Package leaflet: Information for the user  
**Bosentan Accord 62.5 mg film-coated tablets**  
**Bosentan Accord 125 mg film-coated tablets**  
 Bosentan

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.  
 -Keep this leaflet. You may need to read it again.  
 -If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.  
 -This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.  
 -If you get any side effects talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

- What is in this leaflet:**
1. What Bosentan Accord is and what it is used for
  2. What you need to know before you take Bosentan Accord
  3. How to take Bosentan Accord
  4. Possible side effects
  5. How to store Bosentan Accord
  6. Contents of the pack and other information

**1. What Bosentan Accord is and what it is used for**

Bosentan Accord contain bosentan, which blocks a naturally occurring hormone called endothelin-1 (ET-1), which causes blood vessels to narrow. Bosentan Accord therefore causes blood vessels to expand and belongs to the class of medicines called "endothelin receptor antagonists".

Bosentan Accord is used to treat:  
 • Pulmonary arterial hypertension (PAH): PAH is a disease of severe narrowing of the blood vessels in the lungs resulting in high blood pressure in the blood vessels (the pulmonary arteries) that carry blood from the heart to the lungs. This pressure reduces the amount of oxygen that can get into the blood in the lungs, making physical activity more difficult. Bosentan Accord widens the pulmonary arteries, making it easier for the heart to pump blood through them. This lowers the blood pressure and relieves the symptoms.

Bosentan Accord is used to treat patients with class III pulmonary arterial hypertension (PAH) to improve exercise capacity (the ability to carry out physical activity) and symptoms. The 'class III' reflects the seriousness of the disease: 'class III' involves marked limitation of physical activity. Some improvements have also been shown in patients with class II PAH. 'Class II' involves slight limitation of physical activity. The PAH for which Bosentan Accord is indicated can be:  
 • primary (with no identified cause or familial);  
 • caused by scleroderma (also called systemic sclerosis, a disease where there is abnormal growth of the connective tissue that supports the skin and other organs);  
 • caused by congenital (inborn) heart defects with shunts (abnormal passageways) causing abnormal flow of blood through the heart and lungs.

• Digital ulcers: (sores on the fingers and toes) in adult patients with a condition called scleroderma. Bosentan reduces the number of new finger and toe ulcers that appear.

**2. What you need to know before you take Bosentan Accord**

**Do not take Bosentan Accord**  
 • if you are allergic to bosentan or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)  
 • if you have liver problems (ask your doctor)  
 • if you are pregnant, or could get pregnant because you are not using reliable contraceptive methods. Please read the information under "Contraceptives" and "Other medicines and Bosentan Accord".  
 • if you are taking cyclosporine A (a medicine used after a transplant or to treat psoriasis)

If any of these apply to you, tell your doctor.

**Warnings and precautions**  
 Talk to your doctor or pharmacist before taking Bosentan Accord.

**Tells your doctor will do before treatment**  
 • a blood test to check your liver function  
 • a blood test to check for anaemia (low haemoglobin)  
 • a pregnancy test if you are a woman of child-bearing potential

Some patients taking bosentan have been found to have abnormal liver function tests and anaemia (low haemoglobin).

**Tests your doctor will do during treatment**  
 During treatment with Bosentan Accord, your doctor will arrange for regular blood tests to check for changes in your liver function and haemoglobin level.

For all these tests please refer also to the Patient Alert Card (inside your pack of Bosentan Accord). It is important that you have these regular blood tests as long as you are taking Bosentan Accord. We suggest you write the date of your most recent test and also of your next test (ask your doctor for the date) on the Patient Alert Card, to help you remember when your next test is due.

**Blood tests for liver function:**  
 These will be done every month for the duration of treatment with Bosentan Accord. After an increase in dose an additional test will be done after 2 weeks.

**Blood tests for anaemia**  
 These will be done every month for the first 4 months of treatment, then every 3 months after that, as patients taking Bosentan Accord may get anaemia.

If these results are abnormal, your doctor may decide to reduce your dose or stop treatment with Bosentan Accord and to perform further tests to investigate the cause.

**Children and adolescents**  
 There is only limited clinical experience in children with pulmonary arterial hypertension under 2 years of age. Bosentan Accord are not recommended in paediatric patients with systemic sclerosis and ongoing digital ulcer disease. Please see also section 3. How to take Bosentan Accord.

**Other medicines and Bosentan Accord**  
 Tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken or might take any other medicines, including medicines obtained without a prescription. It is especially important to tell your doctor if you are taking:  
 • cyclosporine A (a medicine used after transplants and to treat psoriasis), which must not be used together with Bosentan Accord  
 • Strofium or tacrolimus, which are medicines used after transplants, as these are not recommended to be used together with Bosentan Accord  
 • glibenclamide (a diabetes medicine), rifampicin (a tuberculosis medicine), fluconazole and ketoconazole (medicines against fungal infections), naviaripine (an HIV medicine) as these medicines are not recommended to be used together with Bosentan Accord  
 • other medicines for the treatment of HIV infection, which may require special monitoring if used together with Bosentan Accord  
 • hormonal contraceptives, which are not effective as the sole method of contraception when you take Bosentan Accord. Inside your pack of Bosentan Accord you will find a Patient Alert Card which you should read carefully. Your doctor and/or gynaecologist will establish the contraception which is appropriate for you.  
 • other medications for the treatment of pulmonary hypertension: sildenafil and tadalafil;  
 • warfarin (an anticoagulant agent);  
 • simvastatin (used to treat hypercholesterolaemia).

**Driving and using machines**  
 Bosentan Accord has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, Bosentan Accord can induce hypotension (decrease of your blood pressure) which can make you feel dizzy, affect your vision and affect your ability to drive and use machines. Therefore, if you feel dizzy or that your vision is blurred while taking Bosentan Accord, do not drive or operate any tools or machines.

**Pregnancy, breast-feeding and fertility**  
 Women of child-bearing age  
 Do NOT take Bosentan Accord if you are pregnant or planning to become pregnant.

**Pregnancy tests**  
 Bosentan Accord may harm unborn babies conceived before starting or during treatment. If you are a woman who could become pregnant, your doctor will ask you to take a pregnancy test before you start taking Bosentan Accord, and regularly while you are taking Bosentan Accord.

**Contraceptives**  
 If it is possible that you could become pregnant, use a reliable form of birth control (contraception) while you are taking Bosentan Accord. Your doctor or gynaecologist will advise you about reliable contraceptive methods while taking Bosentan Accord. Because Bosentan Accord may make hormonal contraception (e.g., oral, injection, implant, or skin patches) ineffective, this method on its own is not reliable. Therefore, if you use hormonal contraceptives you must also use a barrier method (e.g., female condom, diaphragm, contraceptive sponge, or your partner must also use a condom). Inside your pack of Bosentan Accord you will find a Patient Alert Card. You should complete this card and take it to your doctor at your next visit so that your doctor or gynaecologist can assess whether you need additional or alternative reliable contraceptive methods. Monthly pregnancy tests are recommended while you are taking Bosentan Accord and are of child-bearing age.

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

**Breast-feeding**  
 Tell your doctor immediately if you are breast-feeding. You are advised to stop breast-feeding if Bosentan Accord is prescribed for you, because it is not known whether this medicine passes into breast milk.

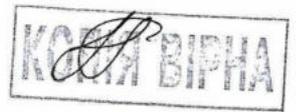
**Fertility**  
 Fertility studies in animals showed no effects on sperm parameters or fertility. If you are a man taking Bosentan, it is possible that this medicine may lower your sperm count. It cannot be excluded that this may affect your ability to father a child. Talk to your doctor if you have any questions or concerns about this.

**3. How to take Bosentan Accord**

Treatment with Bosentan Accord should only be started and monitored by a doctor who has experience in the treatment of PAH or systemic sclerosis. Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

**Bosentan Accord with food and drink**  
 Bosentan Accord can be taken with or without food.

**Recommended dose**  
**Adult**  
 The treatment in adults is usually started for the first 4 weeks with 62.5 mg twice daily (morning and evening), from then your doctor will usually advise you to take a 125 mg tablet twice daily, depending on how you react to Bosentan Accord.



|  |                                      |                        |   |               |
|--|--------------------------------------|------------------------|---|---------------|
| <br><small>ONB</small><br><small>Official &amp; Manufacturer's mark</small> | Artwork No.                          | -                      | Colours Used  |               |
|  | Customer                             | Accord                 |   | Pantone Black |
|  | Description                          | Bosentan               |   |               |
|  | Market                               | UK-MT                  |   |               |
|  | Language                             | English                |   |               |
|  | Size                                 | 170 x 550 mm (PIL)     |   |               |
|  | Min. Font Size                       | 9                      |   |               |
|  | Version No.                          | 5 (Page 2 of 2) (B/05) |   |               |
| Date   | 10_03_17 (Bosentan ACC-UK-MT)OLD-PIL |                        |   |               |
| Prepared By  | Checked By                           | Approved By            |   |               |
| Regulatory Affairs   | Regulatory Affairs                   | Quality Assurance      |   |               |
| Naimish Ghodasara  | Bhavesh Kakadiya                     | Suresh Kadaru          | Digitally signed by Suresh Kadaru Date: 2018.03.26 08:21:07 +01'00' |               |

**Use in Children and adolescents**  
 The dose recommendation in children is only for PAH. For children 2 years and older, treatment with Bosentan started with 2 mg per kg bodyweight twice daily (morning and evening). Your doctor will advise you on your dosing.

Please note that other formulations of bosentan are available, which may make correct dosing easier for children and patients with low body weight or difficulties to swallow film-coated tablets.

If you have the impression that the effect of Bosentan Accord is too strong or too weak, talk to your doctor in order to find out whether your dose needs to be changed.

**How to take Bosentan Accord**  
 Tablets should be taken (morning and evening), swallowed with water. The tablets can be taken with or without food.

If you take more Bosentan Accord than you should  
 If you take more tablets than you have been told to take, contact your doctor immediately.

**If you forget to take Bosentan Accord**  
 If you forget to take Bosentan Accord, take a dose as soon as you remember, then continue to take your tablets at the usual times. Do not take a double dose to make up for a forgotten tablet.

**If you stop taking Bosentan Accord**  
 Suddenly stopping your treatment with Bosentan Accord may lead to your symptoms getting worse. Do not stop taking Bosentan Accord unless your doctor tells you to. Your doctor may tell you to reduce the dose over a few days before stopping completely.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, or pharmacist.

**4. Possible side effects**

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

The most serious side effects with Bosentan Accord are

- Abnormal liver function which may affect more than 1 in 10 people
  - Anaemia (low blood value) which may affect up to 1 in 10 people. Anaemia may occasionally require blood transfusion
- Your liver and blood values will be monitored during treatment with Bosentan Accord (see section 2). It is important that you have these tests as ordered by your doctor.

Signs that your liver may not be working properly include:

- nausea (urge to vomit)
- vomiting
- fever (high temperature)
- pain in your stomach (abdomen)
- jaundice (yellowing of your skin or the whites of your eyes)
- dark-coloured urine
- itching of your skin
- lethargy or fatigue (unusual tiredness or exhaustion)
- flu-like syndrome (joint and muscle pain with fever)

If you notice any of these signs tell your doctor immediately

**Bosentan Accord Other side effects:**

**Very common (may affect more than one in 10 people):**

- Headache
- Oedema (swelling of the legs and ankles or other signs of fluid retention)

**Common (may affect up to one in 10 people):**

- Flushed appearance or redness of skin
- Hypersensitivity reactions (including skin inflammation, itching and rash)
- Gastroesophageal reflux disease (acid reflux)
- Diarrhoea
- Syncope (fainting)
- Palpitations (fast or irregular heart beats)
- Low blood pressure
- Nasal congestion

**Uncommon (may affect up to one in 100 people):**

- Thrombocytopenia (low number of blood platelets)
- Neutropenia/leukopenia (low number of white blood cells)
- Elevated liver function tests with hepatitis (inflammation of the liver) including possible exacerbation of underlying hepatitis and/or jaundice (yellowing of the skin or the whites of the eyes)

**Rare (may affect up to one in 1000 people):**

- Anaphylaxis (general allergic reaction), angioedema (swelling, most commonly around the eyes, lips, tongue or throat)
- Cirrhosis (scarring) of the liver, liver failure (serious disturbance of liver function)

Blurred vision have also been reported at an unknown frequency (frequency cannot be estimated from the available data).

**Side effects in children and adolescents**  
 The side effects that have been reported in children treated with Bosentan Accord are the same as those in adults.

**Reporting of side effects**  
 If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

For UK- You can also report side effects directly via the Yellow Card Scheme, at [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard) or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

For Malta- You can also report side effects directly via ADR Reporting Website: [www.medicinesauthority.gov.mt/adportal](http://www.medicinesauthority.gov.mt/adportal)

**5. How to store Bosentan Accord**

Keep this medicine out of the sight and reach of children.  
 Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and on the blister after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

Aluminum-aluminium blisters  
 This medicinal product does not require any special storage condition.  
 PVC/PE/PVDC-aluminium blisters  
 Do not store above 30 °C.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

**6. Contents of the pack and other information**

What Bosentan Accord contains

- Bosentan Accord 62.5 mg film-coated tablets: The active substance is bosentan as monohydrate. Each tablet contains 62.5 mg of bosentan (as monohydrate).
- Bosentan Accord 125 mg film-coated tablets: The active substance is bosentan as monohydrate. Each tablet contains 125 mg of bosentan (as monohydrate).
- The other ingredients in the tablet core are maize starch, pregelatinised starch (maize), sodium starch glycolate (type A), povidone, and magnesium stearate. The film coat contains hypromellose, triacetin, talc, titanium dioxide (E171), iron oxide yellow (E172) and iron oxide red (E172).

What Bosentan Accord looks like and contents of the pack

Bosentan Accord 62.5 mg film-coated tablets are Light orange, round, approximately 6.20mm in diameter, biconvex, film-coated tablets debossed with "1B1" on one side and plain on other side

Bosentan Accord 125 mg film-coated tablets are Light orange, oval, approximately 11.00mm in length, 5.00mm in width, biconvex, film-coated tablets debossed with "1B2" on one side and plain on other side

Bosentan Accord 62.5 mg film-coated tablets are packed in Aluminium-aluminium blisters and PVC/PE/PVDC/aluminium-blisters containing 14 film-coated tablets. Cartons contain 14, 56 or 112 film-coated tablets.

Bosentan Accord 125 mg film-coated tablets are packed in Aluminium-aluminium blisters and PVC/PE/PVDC/aluminium-blisters containing 14 film-coated tablets. Cartons contain 56 or 112 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

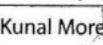
Marketing authorisation holder and Manufacturer

**Marketing Authorisation Holder:**  
 Accord Healthcare Limited  
 Sage House, 319 Pinna Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF, United Kingdom.

**Manufacturer:**  
 Accord Healthcare Limited  
 Sage house, 319 Pinna Road, North Harrow, Middlesex HA1 4HF, United Kingdom

This leaflet was last revised in 02/2018.



|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
| <br><small>artwork &amp; reproduction services ltd</small>   | Artwork No.   | -  | Colours Used  |
|   | Customer  | Accord   |  Pantone 7508 C    |
|   | Description   | Bosentan   |  Pantone 520 C     |
|   | Market  | UK-MT  |  Pantone Black     |
|   | Language  | English  |   |
|   | Size  | 82 x 40 mm (Close) (Patient Alert Card)                                |   |
|   | Min. Font Size  | 5  |  Varnish free area |
|   | Version No.   | 3  |  Keyline           |
| Date  | 06_07_16 (Bosentan Patient Alert Card (ACC-UK-MT))  |  |   |
| Prepared By<br>Regulatory Affairs   | Checked By<br>Regulatory Affairs  | Approved By<br>Quality Assurance                                       |   |
| <br><small>Digitally signed by Mikesh<br/>DN: cn=Mikesh, o=Accord, ou=Regulatory Affairs, email=Mikesh@accord.co.uk, c=GB</small> | <br><small>Digitally signed by Kunal More<br/>DN: cn=Kunal More, o=Accord, ou=Regulatory Affairs, email=Kunal.More@accord.co.uk, c=GB</small> | Digitally signed<br>by Suresh Kadaru<br>Date: 2017.03.17<br>11:59:59 Z |   |

Back Front

**Contraception**  
Do you currently use any form of contraception?  
Yes  No   
If Yes, write the names of these here: \_\_\_\_\_

**Important Safety Alerts for Patients taking Bosentan (Accord)**  
This card contains important information about Bosentan Accord. Please read this card carefully before starting your treatment with Bosentan Accord.  
Your name: \_\_\_\_\_  
Prescribing doctor: \_\_\_\_\_  
If you have questions about Bosentan Accord ask your doctor.  
Accord Healthcare Ltd  
MS36 10 017 5 01618

accord

Inside-1 Inside-2

**Do not take a number of blood tests every 2 weeks**  
Bosentan Accord may harm the development of the foetus. Therefore, you must not take Bosentan Accord if you are pregnant and you must also not become pregnant while taking Bosentan Accord. However, if you are suffering from pulmonary hypertension, the continuation of a pregnancy can severely jeopardise the prognosis of your disease. If you suspect you may be pregnant, tell your doctor or gynaecologist.  
**Contraception**  
Bosentan Accord is contraindicated in women with oral contraceptives or birth control pills, hormone replacement therapy, or birth control due to the fact that it may reduce the effectiveness of these methods. Therefore, you must use a barrier form of birth control – like a condom, diaphragm or vaginal cap – in addition to any of these kinds of hormonal birth control. Be sure to discuss any questions you may have with your doctor or your gynaecologist. Insert the marks on the back of this card and take it to your doctor or gynaecologist at your next visit. This should have an important role before initiation of Bosentan Accord and every month during the treatment until you think that you are not pregnant.  
Date of the monthly test: \_\_\_\_\_

**Blood Free Iron Test Frequency**  
Some patients taking Bosentan Accord were found to have abnormal liver function tests. During treatment with Bosentan Accord, your doctor will arrange for regular blood tests to check for changes in your liver function.  
Remember to have your liver blood test every month.  
After an increase in GGT, an additional test will be done after 2 weeks.  
Date of the monthly test: \_\_\_\_\_

Your monthly liver blood test schedule:  
 Jan  May  Sep  
 Feb  Jun  Oct  
 Mar  Jul  Nov  
 Apr  Aug  Dec

accord

(674516) Date: 15\_03\_17

КОПИ ВІРНА

UA/17820/01/01  
 Exp 10.01.2020

|   |  |   |   |
|---|--|---|---|
| Artwork No.   | -  | Colours Used  | ■ |
| Customer  | Accord   | Pantone Black   |   |
| Description   | Bosentan   |   |   |
| Market  | UK-MT  |   |   |
| Language  | English  |   |   |
| Size  | 170 x 550 mm (PIL)   |   |   |
| Min. Font Size  | 9  |   |   |
| Version No.   | 5 (Page 1 of 2) (B/05)   |   |   |
| Date  | 10_03_17 (Bosentan ACC-UK-MT)OLD-PIL   |   |   |
| Prepared By<br>Regulatory Affairs   | Checked By<br>Regulatory Affairs   | Approved By<br>Quality Assurance  |   |
| Mikesh<br><small>Dr. Mikesh Kumar<br/>Senior Regulatory Affairs Specialist<br/>Bosentan Accord<br/>10, 03, 17 (Bosentan ACC-UK-MT)OLD-PIL</small> | Bhavesh<br>Kakadiya<br><small>Dr. Bhavesh Kakadiya<br/>Senior Regulatory Affairs Specialist<br/>Bosentan Accord<br/>10, 03, 17 (Bosentan ACC-UK-MT)OLD-PIL</small> | Nilesh Pate<br><small>Dr. Nilesh Pate<br/>Senior Regulatory Affairs Specialist<br/>Bosentan Accord<br/>10, 03, 17 (Bosentan ACC-UK-MT)OLD-PIL</small> |   |



Package leaflet: Information for the user  
**Bosentan Accord 62.5 mg**  
**film-coated tablets**  
**Bosentan Accord 125 mg**  
**film-coated tablets**  
 Bosentan

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.  
 -Keep this leaflet. You may need to read it again.  
 -If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.  
 -This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.  
 -If you get any side effects talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

- What is in this leaflet:**
1. What Bosentan Accord is and what it is used for
  2. What you need to know before you take Bosentan Accord
  3. How to take Bosentan Accord
  4. Possible side effects
  5. How to store Bosentan Accord
  6. Contents of the pack and other information

**1. What Bosentan Accord is and what it is used for**

Bosentan Accord contain bosentan, which blocks a naturally occurring hormone called endothelin-1 (ET-1), which causes blood vessels to narrow. Bosentan Accord therefore causes blood vessels to expand and belongs to the class of medicines called "endothelin receptor antagonists".

Bosentan Accord is used to treat:

- Pulmonary arterial hypertension (PAH) : PAH is a disease of severe narrowing of the blood vessels in the lungs resulting in high blood pressure in the blood vessels (the pulmonary arteries) that carry blood from the heart to the lungs. This pressure reduces the amount of oxygen that can get into the blood in the lungs, making physical activity more difficult. Bosentan Accord widens the pulmonary arteries, making it easier for the heart to pump blood through them. This lowers the blood pressure and relieves the symptoms.

Bosentan Accord is used to treat patients with class III pulmonary arterial hypertension (PAH) to improve exercise capacity (the ability to carry out physical activity) and symptoms. The "class" reflects the seriousness of the disease: "class III" involves marked limitation of physical activity. Some improvements have also been shown in patients with class II PAH. "Class II" involves slight limitation of physical activity. The PAH for which Bosentan Accord is indicated can be:

- primary (with no identified cause or familial);
- caused by scleroderma (also called systemic sclerosis, a disease where there is abnormal growth of the connective tissue that supports the skin and other organs);
- caused by congenital (inborn) heart defects with shunts (abnormal passageways) causing abnormal flow of blood through the heart and lungs.

- Digital ulcers: (sores on the fingers and toes) in adult patients with a condition called scleroderma. Bosentan reduces the number of new finger and toe ulcers that appear.

**2. What you need to know before you take Bosentan Accord**

- Do not take Bosentan Accord**
- if you are allergic to bosentan or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 5)
  - if you have liver problems (ask your doctor)
  - if you are pregnant, or could get pregnant because you are not using reliable contraceptive methods. Please read the information under "Contraceptives" and "Other medicines and Bosentan Accord".
  - if you are taking cyclosporine A (a medicine used after a transplant or to treat psoriasis)

If any of these apply to you, tell your doctor.

**Warnings and precautions**  
 Talk to your doctor or pharmacist before taking Bosentan Accord.

- Tests your doctor will do before treatment**
- a blood test to check your liver function
  - a blood test to check for anaemia (low haemoglobin)
  - a pregnancy test if you are a woman of child-bearing potential

Some patients taking bosentan have been found to have abnormal liver function tests and anaemia (low haemoglobin).

**Tests your doctor will do during treatment**  
 During treatment with Bosentan Accord, your doctor will arrange for regular blood tests to check for changes in your liver function and haemoglobin level.

For all these tests please refer also to the Patient Alert Card (inside your pack of Bosentan Accord). It is important that you have these regular blood tests as long as you are taking Bosentan Accord. We suggest you write the date of your most recent test and also of your next test (ask your doctor for the date) on the Patient Alert Card, to help you remember when your next test is due.

**Blood tests for liver function:**  
 These will be done every month for the duration of treatment with Bosentan Accord. After an increase in dose an additional test will be done after 2 weeks.

**Blood tests for anaemia**  
 These will be done every month for the first 4 months of treatment, then every 3 months after that, as patients taking Bosentan Accord may get anaemia.

If these results are abnormal, your doctor may decide to reduce your dose or stop treatment with Bosentan Accord and to perform further tests to investigate the cause.

**Children and adolescents**  
 There is only limited clinical experience in children with pulmonary arterial hypertension under 2 years of age. Bosentan Accord are not recommended in paediatric patients with systemic sclerosis and ongoing digital ulcer disease. Please see also section 3. How to take Bosentan Accord.

**Other medicines and Bosentan Accord**  
 Tell your doctor or pharmacist if you are taking or have recently taken or might take any other medicines, including medicines obtained without a prescription. It is especially important to tell your doctor if you are taking:

- cyclosporine A (a medicine used after transplant and to treat psoriasis), which must not be used together with Bosentan Accord
- Sitolimus or tacrolimus, which are medicines used after transplants, as these are not recommended to be used together with Bosentan Accord
- glibenclamide (a diabetes medicine), rifampicin (a tuberculosis medicine), fluconazole and ketoconazole (medicines against fungal infections), nevirapine (an HIV medicine) as these medicines are not recommended to be used together with Bosentan Accord
- other medicines for the treatment of HIV infection, which may require special monitoring if used together with Bosentan Accord
- hormonal contraceptives, which are not effective as the sole method of contraception when you take Bosentan Accord. Inside your pack of Bosentan Accord you will find a Patient Alert Card which you should read carefully. Your doctor and/or gynaecologist will establish the contraception which is appropriate for you.
- other medications for the treatment of pulmonary hypertension: sildenafil and tadalafil;
- warfarin (an anticoagulant agent);
- simvastatin (used to treat hypercholesterolaemia).

**Driving and using machines**  
 Bosentan Accord has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, Bosentan Accord can induce hypotension (decrease of your blood pressure) which can make you feel dizzy, affect your vision and affect your ability to drive and use machines. Therefore, if you feel dizzy or that your vision is blurred while taking Bosentan Accord, do not drive or operate any tools or machines.

**Pregnancy, breast-feeding and fertility**  
 Women of child-bearing age  
 Do NOT take Bosentan Accord if you are pregnant or planning to become pregnant.

**Pregnancy tests**  
 Bosentan Accord may harm unborn babies conceived before starting or during treatment. If you are a woman who could become pregnant, your doctor will ask you to take a pregnancy test before you start taking Bosentan Accord, and regularly while you are taking Bosentan Accord.

**Contraceptives**  
 If it is possible that you could become pregnant, use a reliable form of birth control (contraception) while you are taking Bosentan Accord. Your doctor or gynaecologist will advise you about reliable contraceptive methods while taking Bosentan Accord. Because Bosentan Accord may make hormonal contraception (e.g., oral, injection, implant, or skin patches) ineffective, this method on its own is not reliable. Therefore, if you use hormonal contraceptives you must also use a barrier method (e.g., female condom, diaphragm, contraceptive sponge, or your partner must also use a condom). Inside your pack of Bosentan Accord you will find a Patient Alert Card. You should complete this card and take it to your doctor at your next visit so that your doctor or gynaecologist can assess whether you need additional or alternative reliable contraceptive methods. Monthly pregnancy tests are recommended while you are taking Bosentan Accord and are of child-bearing age.

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

**Breast-feeding**  
 Tell your doctor immediately if you are breast-feeding. You are advised to stop breast-feeding if Bosentan Accord is prescribed for you, because it is not known whether this medicine passes into breast milk.

**Fertility**  
 Fertility studies in animals showed no effects on sperm parameters or fertility. If you are a man taking Bosentan, it is possible that this medicine may lower your sperm count. It cannot be excluded that this may affect your ability to father a child. Talk to your doctor if you have any questions or concerns about this.

**3. How to take Bosentan Accord**

Treatment with Bosentan Accord should only be started and monitored by a doctor who has experience in the treatment of PAH or systemic sclerosis. Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

**Bosentan Accord with food and drink**  
 Bosentan Accord can be taken with or without food.  
 Recommended dose

**Adult**  
 The treatment in adults is usually started for the first 4 weeks with 62.5 mg twice daily (morning and evening), from then your doctor will usually advise you to take a 125 mg tablet twice daily, depending on how you react to Bosentan Accord.



72

|  |   |   |                                  |   |
|--|---|---|----------------------------------|---|
| <br><small>ONT is a registered trademark of Accord Healthcare Limited.</small>  | Artwork No.   | -   | Colours Used                     | █ |
|  | Customer  | Accord  | Pantone Black                    |   |
|  | Description   | Bosentan  |                                  |   |
|  | Market  | UK-MT   |                                  |   |
|  | Language  | English   |                                  |   |
|  | Size  | 170 x 550 mm (PIL)  |                                  |   |
|  | Min. Font Size  | 9   |                                  |   |
|  | Version No.   | 5 (Page 2 of 2) (B/05)  |                                  |   |
|  | Date  | 10_03_17 (Bosentan ACC-UK-MT)OLD-PIL)   |                                  |   |
|  | Prepared By<br>Regulatory Affairs   | Checked By<br>Regulatory Affairs  | Approved By<br>Quality Assurance |   |
| <b>Mikesh</b><br><small>Senior Regulatory Affairs Specialist<br/>       Accord Healthcare Limited<br/>       100, The Quadrant, London, W1A 0AB, UK<br/>       Email: mikesh.kakadiya@accord.co.uk<br/>       Tel: +44 (0)20 7464 4000</small> | <b>Bhavesh Kakadiya</b><br><small>Senior Regulatory Affairs Specialist<br/>       Accord Healthcare Limited<br/>       100, The Quadrant, London, W1A 0AB, UK<br/>       Email: bhavesh.kakadiya@accord.co.uk<br/>       Tel: +44 (0)20 7464 4000</small> | <b>Nilesh Patel</b><br><small>Senior Regulatory Affairs Specialist<br/>       Accord Healthcare Limited<br/>       100, The Quadrant, London, W1A 0AB, UK<br/>       Email: Nilesh.Patel@accord.co.uk<br/>       Tel: +44 (0)20 7464 4000</small> |                                  |   |

**Use in Children and adolescents**  
 The dose recommendation in children is only for PAH. For children 2 years and older, treatment with is usually started with 2 mg per kg bodyweight twice daily (morning and evening). Your doctor will advise you on your dosing.

Please note that other formulations of bosentan are available, which may make correct dosing easier for children and patients with low body weight or difficulties to swallow film-coated tablets.

If you have the impression that the effect of Bosentan Accord is too strong or too weak, talk to your doctor in order to find out whether your dose needs to be changed.

**How to take Bosentan Accord**  
 Tablets should be taken (morning and evening), swallowed with water. The tablets can be taken with or without food.

**If you take more Bosentan Accord than you should**  
 If you take more tablets than you have been told to take, contact your doctor immediately.

**If you forget to take Bosentan Accord**  
 If you forget to take Bosentan Accord, take a dose as soon as you remember, then continue to take your tablets at the usual times. Do not take a double dose to make up for a forgotten tablet.

**If you stop taking Bosentan Accord**  
 Suddenly stopping your treatment with Bosentan Accord may lead to your symptoms getting worse. Do not stop taking Bosentan Accord unless your doctor tells you to. Your doctor may tell you to reduce the dose over a few days before stopping completely.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, or pharmacist.

#### 4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

The most serious side effects with Bosentan Accord are

- Abnormal liver function which may affect more than 1 in 10 people
  - Anaemia (low blood value) which may affect up to 1 in 10 people. Anaemia may occasionally require blood transfusion
- Your liver and blood values will be monitored during treatment with Bosentan Accord (see section 2). It is important that you have these tests as ordered by your doctor.

Signs that your liver may not be working properly include:

- nausea (urge to vomit)
- vomiting
- fever (high temperature)
- pain in your stomach (abdomen)
- jaundice (yellowing of your skin or the whites of your eyes)
- dark-coloured urine
- itching of your skin
- lethargy or fatigue (unusual tiredness or exhaustion)
- flu-like syndrome (joint and muscle pain with fever)

If you notice any of these signs tell your doctor immediately

**Bosentan Accord Other side effects:**

**Very common (may affect more than one in 10 people):**

- Headache
- Oedema (swelling of the legs and ankles or other signs of fluid retention)

**Common (may affect up to one in 10 people):**

- Flushed appearance or redness of skin
- Hypersensitivity reactions (including skin inflammation, itching and rash)
- Gastroesophageal reflux disease (acid reflux)
- Diarrhoea
- Syncope (fainting)
- Palpitations (fast or irregular heart beats)
- Low blood pressure
- Nasal congestion

**Uncommon (may affect up to one in 100 people):**

- Thrombocytopenia (low number of blood platelets)
- Neutropenia/leukopenia (low number of white blood cells)
- Elevated liver function tests with hepatitis (inflammation of the liver) including possible exacerbation of underlying hepatitis and/or jaundice (yellowing of the skin or the whites of the eyes)

**Rare (may affect up to one in 1000 people):**

- Anaphylaxis (general allergic reaction), angioedema (swelling, most commonly around the eyes, lips, tongue or throat)
- Cirrhosis (scarring) of the liver, liver failure (serious disturbance of liver function)

Blurred vision have also been reported at an unknown frequency (frequency cannot be estimated from the available data).

**Side effects in children and adolescents**  
 The side effects that have been reported in children treated with Bosentan Accord are the same as those in adults.

**Reporting of side effects**

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

For UK- You can also report side effects directly via the Yellow Card Scheme, at: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard) or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

For Malta- You can also report side effects directly via ADR Reporting Website: [www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal](http://www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal)

#### 5. How to store Bosentan Accord

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and on the blister after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

**Aluminum-aluminium blisters**  
 This medicinal product does not require any special storage condition.  
**PVC/PE/PVDC-aluminium blisters**  
 Do not store above 30 °C.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

#### 6. Contents of the pack and other information

**What Bosentan Accord contains**

- Bosentan Accord 62.5 mg film-coated tablets: The active substance is bosentan as monohydrate. Each tablet contains 62.5 mg of bosentan (as monohydrate).
- Bosentan Accord 125 mg film-coated tablets: The active substance is bosentan as monohydrate. Each tablet contains 125 mg of bosentan (as monohydrate).

The other ingredients in the tablet core are maize starch, pregelatinised starch (maize), sodium starch glycolate (type A), povidone, and magnesium stearate. The film coat contains hypromellose, triacetin, talc, titanium dioxide (E171), iron oxide yellow (E172) and iron oxide red (E172).

**What Bosentan Accord looks like and contents of the pack**

Bosentan Accord 62.5 mg film-coated tablets are Light orange, round, approximately 6.20mm in diameter, biconvex, film-coated tablets debossed with "B1" on one side and plain on other side

Bosentan Accord 125 mg film-coated tablets are Light orange, oval, approximately 11.00mm in length, 5.00mm in width, biconvex, film-coated tablets debossed with "B2" on one side and plain on other side

Bosentan Accord 62.5 mg film-coated tablets are packed in Aluminium-aluminium blisters and PVC/PE/PVDC/aluminium-blisters containing 14 film-coated tablets. Cartons contain 14, 56 or 112 film-coated tablets.

Bosentan Accord 125 mg film-coated tablets are packed in Aluminium-aluminium blisters and PVC/PE/PVDC/aluminium-blisters containing 14 film-coated tablets. Cartons contain 56 or 112 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

**Marketing authorisation holder and Manufacturer**

**Marketing Authorisation Holder**  
 United Kingdom  
 Accord Healthcare Limited  
 Sage House, 319 Pinner Road  
 North Harrow, Middlesex, HA1 4HF  
 United Kingdom

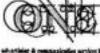
**Ireland**  
 Accord Healthcare Ireland Limited  
 Euro House  
 Euro Business Park  
 Little Island  
 Cork T45 K857  
 Ireland

**Manufacturer:**  
 Accord Healthcare Limited  
 Sage House, 319 Pinner Road  
 North Harrow, Middlesex, HA1 4HF  
 United Kingdom

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

This leaflet was last revised in 03/2019.



|  |   |  |              |                   |
|--|---|--|--------------|-------------------|
| <br><small>authoring &amp; illustration services</small>  | Artwork No.   | -  | Colours Used |                   |
|  | Customer  | Accord   |              | Pantone 7508 C    |
|  | Description   | Bosentan   |              | Pantone 520 C     |
|  | Market  | UK-MT  |              | Pantone Black     |
|  | Language  | English  |              |                   |
|  | Size  | 82 x 40 mm (Close) (Patient Alert Card)  |              |                   |
|  | Min. Font Size  | 5  |              | Varnish free area |
|  | Version No.   | 3  |              | Keyline           |
|  | Date  | 06_07_16 (Bosentan Patient Alert Card (ACC-UK-MT))   |              |                   |
| Prepared By<br>Regulatory Affairs  | Checked By<br>Regulatory Affairs  | Approved By<br>Quality Assurance   |              |                   |
| <b>Mikesh</b><br><small>Digitally signed by Mikesh<br/>DN: cn=Mikesh, ou=Regulatory Affairs,<br/>o=accord, email=<br/>mikesh@accordpharm.com,<br/>c=GB Date: 2016.02.28 17:02:27 +0530</small> | <b>Bhavesh<br/>Kakadiya</b><br><small>Digitally signed by BHAVESH KAKADIYA<br/>DN: cn=BHAVESH KAKADIYA, o=accord<br/>Healthcare Limited, ou=<br/>Regulatory Affairs,<br/>email=bhavesh.kakadiya@accord<br/>healthcare.com, c=GB<br/>Date: 2016.02.28 17:02:42 +0530</small> | <b>Nilesh Patel</b><br><small>Digitally signed by Nilesh Patel<br/>DN: cn=Nilesh Patel, o=accord<br/>Healthcare Limited, ou=<br/>Quality Assurance,<br/>email=nilesh.patel@accord<br/>healthcare.com, c=GB<br/>Date: 2016.02.28 17:02:42 +0530</small> |              |                   |

**Back**

**Contraception**

Do you currently use or have contraceptive?  
 Yes  No

If Yes, write the names of those here:  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Important Safety Alerts for Patients taking Bosentan Accord (Bosentan)**

This card contains important information about Bosentan Accord. Please read the card carefully before starting your treatment with Bosentan Accord.

Your name: \_\_\_\_\_  
 Prescribing doctor: \_\_\_\_\_

If you have questions about Bosentan Accord ask your doctor.

accord  
Accord Healthcare Ltd/Accord Healthcare Ltd Ltd  
06.080 18.017 1.69208

**Front**

**Important Safety Alerts for Patients taking Bosentan Accord (Bosentan)**

This card contains important information about Bosentan Accord. Please read the card carefully before starting your treatment with Bosentan Accord.

Your name: \_\_\_\_\_  
 Prescribing doctor: \_\_\_\_\_

If you have questions about Bosentan Accord ask your doctor.

accord  
Accord Healthcare Ltd/Accord Healthcare Ltd Ltd  
06.080 18.017 1.69208

**Inside-1**

**If you are a woman of childbearing age read this page carefully**

**Preparation**

Bosentan Accord may harm the development of the foetus. Therefore, you must not take Bosentan Accord if you are pregnant and you must also not become pregnant while taking Bosentan Accord. Furthermore, if you are planning to become pregnant, stop taking Bosentan Accord if pregnancy can occur immediately after the start of your Bosentan Accord. If you are not pregnant, tell your doctor or gynaecologist.

**Contraception**

Bosentan Accord is based on hormones – such as oral contraceptives or both central pills, hormone injections, implants, or both central pills and patches. Each method of pregnancy prevention while taking Bosentan Accord. You need to use a barrier form of birth control – like a condom, diaphragm or vaginal cap – in addition to any of these forms of hormonal birth control. Be sure to check and question your doctor or your gynaecologist – remember, the details on the back of this card and take it to your doctor or gynaecologist at your next visit. You should have a pregnancy test before starting Bosentan Accord and every month during the treatment unless you think that you are not pregnant.

Date of last monthly test: \_\_\_\_\_

**Inside-2**

**Blood Test for Liver Function**

Some patients taking Bosentan Accord were found to have abnormal liver function tests. During treatment with Bosentan Accord, your doctor will arrange for regular blood tests to check for changes to your liver function.

Remember to have your liver blood test every month. After an increase in dose, an additional test will be done after 2 weeks.

**Date of 1st monthly test:** \_\_\_\_\_

Your monthly liver blood test schedule:

|                              |                              |                              |
|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Jan | <input type="checkbox"/> May | <input type="checkbox"/> Sep |
| <input type="checkbox"/> Feb | <input type="checkbox"/> Jun | <input type="checkbox"/> Oct |
| <input type="checkbox"/> Mar | <input type="checkbox"/> Jul | <input type="checkbox"/> Nov |
| <input type="checkbox"/> Apr | <input type="checkbox"/> Aug | <input type="checkbox"/> Dec |

accord

(693430) Date: 26.02.19

