

VI.2 Елементи резюме для громадськості

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Бозентан застосовується для лікування пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ) III класу для покращення фізичної працездатності (здатності виконувати фізичні навантаження) та полегшення симптомів. ЛАГ - це аномально високий кров'яний тиск в артеріях легень. «Клас» відображає серйозність захворювання: "клас III" передбачає значне обмеження фізичної активності.²

Посилання: 2. EMEA/261527/2009. Tracleer bosentan. EPAR summary for the public. Accessed on 07-Mar-2014. Доступно за адресою:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000401/WC500041455.pdf

Легенева артеріальна гіпертензія - це рідкісне захворювання кровоносних судин легень, при якому тиск у легеневій артерії (кровоносній судині, яка веде від серця до легень) піднімається вище нормального рівня. Збільшення кількості гладком'язових клітин у стінках дрібних легневих артерій (явище, що називається проліферацією), які ремодельують судини, може призвести до перешкод у мікроциркуляції, що потім призведе до підвищення артеріального тиску.

Бозентан протидіє впливу речовини під назвою ендотелін-1. Ендотелін - це група природних речовин, які називаються гормонами, що виділяються клітинами, які вистилають внутрішню поверхню кровоносних судин. Відомо, що ендотелін є найпотужнішою речовиною, яка може викликати звуження кровоносних судин. Блокуючи дію ендотеліну, можна нормалізувати діаметр кровоносних судин, що може спричинити зниження артеріального тиску.³

Посилання

3. EMA/COMP/1280/2003 Rev.4. 18-Feb-2013. Public summary of opinion on orphan designation Accessed on 07-Mar-2014. Доступно за адресою: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005901.Pdf

На легеневу артеріальну гіпертензію в Європейському Союзі (ЄС) страждає менше 1,8 пацієнтів на 10 000 осіб. Це еквівалентно менше ніж 91 000 осіб і є нижчим за граничний показник для визнання захворювання орфанним, який становить 5 осіб на 10 000.⁴

Посилання

4. EMA/COMP/635474/2011. Public summary of opinion on orphan designation. Macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Accessed on 07-Mar-2014. Доступно за адресою:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2011/10/WC500116527.pdf

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Терапія пацієнтів з ЛАГ не може розглядатися як просте призначення ліків, а характеризується комплексною стратегією, яка включає оцінку тяжкості, підтримуючі та загальні заходи, оцінку реактивності судин, оцінку ефективності та комбінацію різних лікарських засобів плюс втручання. ЛАГ залишається хронічним захворюванням, яке не піддається лікуванню.⁵

Посилання

5. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal 2009; 30: 2493-2537. Accessed on 07-Mar-2014. Доступно за адресою: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/escguidelines/guidelinesdocuments/guidelines-ph-ft.pdf>

Траклір, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, вивчали при ЛАГ в чотирьох основних дослідженнях: у двох із залученням 245 дорослих із захворюванням III або IV класу, яке було або первинним, або спричиненим склеродермією, в одному із залученням 54 дорослих із ЛАГ класу III, яка була пов'язана із вродженими вадами серця та в одному із залученням 185 пацієнтів із захворюванням II класу.

У дослідженнях порівнювали Траклір з плацебо (фіктивним лікуванням), коли їх додавали до стандартного лікування. Основним показником ефективності було те, як далеко пацієнти могли пройти за шість хвилин (спосіб вимірювання фізичної працездатності), але в дослідженні захворювання II класу також розглядалася зміна опору кровотоку в кровоносних судинах легенів (маркер того, наскільки вузькими є кровоносні судини). Також було проведено дослідження з використанням таблеток, вкритих плівковою оболонкою, за участю 19 дітей віком від трьох до 15 років.

У додатковому дослідженні вивчався вплив лікарського засобу Траклір, таблетки дисперговані, на 36 дітях з ЛАГ у віці від двох до 11 років. Обидва дослідження показали, що пацієнти, які отримували Траклір, могли ходити далі, ніж пацієнти, які отримували плацебо, через 16 тижнів (на 44 метри далі в більшому дослідженні), але пацієнтів з IV класом захворювання було занадто мало, щоб обґрунтувати застосування лікарського засобу в цій групі. Аналогічні результати були отримані у пацієнтів з вродженими вадами серця.

У пацієнтів з II класом захворювання Траклір викликав зниження опору кровоносних судин на 23% порівняно з плацебо після шести місяців лікування, але відстань, яку пацієнти могли пройти за шість хвилин, була подібною в обох групах.

Покращення також спостерігалось в дослідженні на дітях, які приймали таблетки, вкриті плівковою оболонкою. У дослідженні із застосуванням диспергованих таблеток рівні бозентану були нижчими, ніж очікувалося за результатами інших досліджень, і їх не вдалося підвищити шляхом застосування більшої дози лікарського засобу Траклір. Однак, ЛАГ залишалася стабільною майже у всіх дітей протягом 12 тижнів лікування, причому у більшості дітей вона залишалася стабільною щонайменше протягом 18 місяців.

При ЛАГ найпоширенішими побічними реакціями бозентану (що спостерігаються більш ніж у 1 пацієнта з 10) є головний біль та аномальні результати аналізів, що проводяться для перевірки печінки. Через ризик виникнення проблем з печінкою лікар виміряє рівні печінкових ферментів.

Одночасне застосування Бозентану може вплинути на ефективність деяких лікарських засобів (наприклад, протизаплідних таблеток).

Бозентан не можна застосовувати пацієнтам, які мають проблеми з печінкою, є або можуть бути вагітними або приймають циклоспорин А (лікарський засіб, що діє на імунну систему).²

Посилання 2. EMEA/261527/2009. Tracleer bosentan. EPAR summary for the public. Accessed on 07-Mar-2014. Доступно за адресою:

Очікується, що ефективність бозентану буде приблизно такою ж, як і у Тракліру.

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник не виявив жодних невідомих даних, що стосуються користі від лікування.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Попереджувальність
Гепатотоксичність (токсичність для печінки)	Підвищення рівня печінкових амінотрансфераз, пов'язане з бозентаном, залежить від дози. Бозентан не слід застосовувати пацієнтам з наявними порушеннями функції печінки від помірному до важкого ступеня.	Пацієнтам слід проводити аналіз крові на функції печінки перед початком лікування та регулярно щомісяця протягом лікування. Після збільшення дози додатковий аналіз слід провести через 2 тижні.
Тератогенність (врожені вади розвитку)	Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність (тератогенність, ембріотоксичність). Достовірних даних щодо застосування бозентану вагітним жінкам немає. Потенційний ризик для людини досі невідомий. Однак вагітність сама по собі може призвести до погіршення симптомів легеневої гіпертензії.	Пацієнтам слід: - бути поінформованими про необхідність уникати застосування Бозентану під час вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують надійні методи контрацепції. - зробити тест на вагітність перед початком застосування бозентану та регулярно проводити тести на вагітність під час лікування. - знати, що гормональні контрацептиви не є ефективними при прийомі бозентану. - отримати консультацію щодо надійних методів контрацепції під час лікування бозентаном.
Зниження концентрації гемоглобіну (Зменшення білка, що переносить кисень в еритроцитах)	Лікування бозентаном асоціювалося з дозозалежним зниженням концентрації гемоглобіну.	Пацієнти повинні регулярно здавати аналіз крові на гемоглобін до початку лікування, потім щомісяця протягом перших 4 місяців терапії

Ризик	Що відомо	Попереджуваність
		і щокварталу після неї.
Зниження кількості сперматозоїдів	Встановлено, що лікування бозентаном негативно впливає на сперматогенез у чоловіків.	Пацієнтам слід проконсультуватися зі своїм лікарем щодо будь-яких проблем, пов'язаних з фертильністю. Слід уникати тривалого лікування бозентаном.

Важливі потенційні ризики:

Ризик	Що відомо
Набряк легенів, пов'язаний з венозно-оклюзійною хворобою легень (ВОХЛ) (накопичення рідини в повітряних просторах і тканинах легень, пов'язане з рідкісною формою високого кров'яного тиску в легневих артеріях)	Повідомлялося про випадки набряку легенів при застосуванні судинорозширювальних засобів (переважно простациклінів) пацієнтам з венооклюзивними захворюваннями легень. Отже, якщо ознаки набряку легень виникають при застосуванні бозентану у пацієнтів з ЛАГ, слід розглянути можливість наявності супутнього венооклюзивного захворювання легень. У післяреєстраційний період надходили рідкісні повідомлення про набряк легенів у пацієнтів, які отримували бозентан, з підозрою на венозно-обструктивне захворювання легень.
Взаємодія із субстратами, індукторами або інгібіторами ізоферментів цитохрому P450 CYP3A4 та CYP2C9 (включаючи гормональні контрацептиви, силденафіл та антиретровірусні лікарські засоби)	Бозентан є індуктором ізоферментів цитохрому P450 (CYP) CYP2C9 та CYP3A4. Отже, плазмові концентрації речовин, що метаболізуються зазначеними ізоферментами, будуть знижуватися при одночасному застосуванні бозентану. Слід враховувати можливість зміни ефективності лікарських засобів, що метаболізуються зазначеними ізоферментами. Дозування таких лікарських засобів може потребувати корекції після початку, зміни дози або припинення супутнього лікування бозентаном.
Захворювання яєчок і чоловіче безпліддя	Встановлено, що лікування бозентаном негативно впливає на сперматогенез у чоловіків.
Інфекція дихальних шляхів у дітей	В об'єднаних дослідженнях частота інфекцій дихальних шляхів була вищою у дітей порівняно з дорослими.

Відсутня інформація:

Ризик	Що відомо
Одночасне застосування бозентану і силденафілу	Існує лише обмежений досвід одночасного застосування бозентану та силденафілу

Застосування у дітей з порушенням функцій нирок	Існує лише обмежений клінічний досвід застосування бозентану у дітей з легеневою артеріальною гіпертензією віком до 2 років. Бозентан не рекомендується застосовувати дітям із системним склерозом та виразковою хворобою.
---	--

VI.2.5 Заходи з мінімізації ризиків для проблем безпеки

Довідкова інформація бозентану надає лікарям, фармацевтам та іншим медичним працівникам детальну інформацію про те, як застосовувати лікарський засіб, ризики від застосування та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи, наведені в короткій характеристиці лікарського засобу, є рутинними заходами з мінімізації ризиків. У Картці пам'ятці для пацієнта розглядаються наступні питання безпеки:

- Тератогенність
- Гепатотоксичність
- Взаємодія з субстратами, індукторами або інгібіторами ізоферментів цитохрому P450 CYP3A4 та CYP2C9 (включаючи гормональні контрацептиви, силденафіл та антиретровірусні засоби)

VI.2.6 План після реєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

У плані після реєстраційного розвитку не заплановано жодних досліджень, тому для даного розділу вказується "не застосовано".

VI.2.7 Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки	Пропонована рутинна і додаткова діяльність з ФН	Коментар
Версія 01	23-01-2017	Додавання наступних проблем безпеки <ul style="list-style-type: none"> • Зниження кількості сперматозоїдів • Захворювання яєчок і чоловіче безпліддя • Інфекція дихальних шляхів у дітей • Одночасне застосування бозентану і силденафілу 	Рутинний фармаконагляд	Перелік проблем безпеки був приведений у відповідність до оригінального лікарського засобу Траклір
Версія 02	28-11-2017	Жодних змін до проблем безпеки		Додатки 10 та 11 були оновлено. Також було оновлено назву

Версія	Дата	Проблема безпеки	Пропонована рутинна і додаткова діяльність з ФН	Коментар
				лікарського засобу та додаток до РП для України.
Версія 03	08-03-2018	Жодних змін до проблем безпеки		Зміни внесені на основі зауважень Регуляторного органу України
Версія 3.1	Жовтень-2020	Жодних змін до проблем безпеки		Видалення додаткових заходів з мінімізації ризиків (Контрольована система розповсюдження, посібник для медичного працівника/комплект рецептурних лікарських засобів)