ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tracleer 62,5 mg tabletki powlekane

Tracleer 125 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tracleer 62,5 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 62,5 mg bozentanu (w postaci bozentanu jednowodnego).

Tracleer 125 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 125 mg bozentanu (w postaci bozentanu jednowodnego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletce, to znaczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki):

Tracleer 62,5 mg tabletki powlekane
Tabletki pomarańczowo-białe, okrągłe, dwuwypukłe, powlekane, z wytłoczonym „62,5” na jednej stronie.

Tracleer 125 mg tabletki powlekane
Tabletki pomarańczowo-białe, owalne, dwuwypukłe, powlekane, z wytłoczonym „125” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w celu poprawy wydolności wysiłkowej oraz złagodzenia objawów u pacjentów z III klasą czynnościową zaburzeń według klasyfikacji WHO. Wykazano skuteczność w następujących chorobach:

- pierwotnym (idiopatycznym i dziedzicznym) tętniczym nadciśnieniu płucnym
- tętniczym nadciśnieniu płucnym powstałym w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych
- tętniczym nadciśnieniu płucnym przebiegającym z wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą” i zespołem Eisenmengera.

Wykazano również pewną poprawę u pacjentów z II klasą czynnościową tętniczego nadciśnienia płucnego według klasyfikacji WHO (patrz punkt 5.1).

Produkt Tracleer jest również wskazany w zmniejszaniu liczby nowych owrzodzeń na opuszkach palców u pacjentów z twardziną układową i obecnymi owrzodzeniami palców (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

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

Należy pouczyć pacjentów, aby nie połykali środka pochłaniającego wilgoć, znajdującego się w białych butelkach z polietylenu o dużej gęstości.

Dawkowanie

Tętnicze nadciśnienie płucne

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane wyłącznie przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu TNP.
Do opakowania dołączono kartę ostrzeżeń dla pacjenta zawierającą ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjenci powinni wiedzieć przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tracleer oraz w jego trakcie.

Dorośli
U pacjentów dorosłych, leczenie produktem Tracleer należy rozpoczynać od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, następnie zwiększać dawkę do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę. To samo zalecenie stosuje się do wznowienia leczenia produktem Tracleer po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież
Dane farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży wskazują, że stężenie bozentanu w osoczu u dzieci z TNP w wieku od 1 roku do 15 lat było zwykle mniejsze niż u pacjentów dorosłych i nie wzrastało po zwiększeniu dawki produktu Tracleer do poziomu powyżej 2 mg/kg masy ciała ani po zwiększeniu częstości podawania z dwóch razy na dobę do trzech razy na dobę (patrz punkt 5.2). Zwiększenie dawki lub częstości podawania najprawdopodobniej nie przyniesie dodatkowych korzyści klinicznych.

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

U noworodków z przetrwałym nadciśnieniem płucnym (PPHN) nie wykazano korzyści z włączenia bozentanu do standardowego leczenia. Brak zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Postępowanie w przypadku klinicznego pogorszenia TNP

W przypadku pogorszenia stanu klinicznego (np. skrócenia dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego testu marszowego o co najmniej 10% w porównaniu z pomiarem dokonanym przed leczeniem) pomimo podawania produktu Tracleer przez co najmniej 8 tygodni (dawki docelowej przez co najmniej 4 tygodnie), należy rozważyć alternatywne sposoby leczenia. Jednakże niektórzy pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź po 8 tygodniach leczenia produktem Tracleer, mogą pozytywnie zareagować dopiero po dodatkowych 4 do 8 tygodniach leczenia.

W przypadku wystąpienia późnego pogorszenia stanu klinicznego, pomimo leczenia produktem Tracleer (np. po kilku miesiącach leczenia), należy dokonać ponownej oceny leczenia. U niektórych pacjentów, którzy nie reagują na podawaną dwa razy na dobę dawkę 125 mg produktu Tracleer, może nieco ulec poprawie wydolność wysiłkowa, kiedy dawka zostaje zwiększona do 250 mg podawanych dwa razy na dobę. Należy ostrożnie oszacować stosunek korzyści do ryzyka, mając na uwadze, że działanie toksyczne na wątrobę jest zależne od dawki (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Przerwanie stosowania leku

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące nagłego przerwania podawania produktu Tracleer u pacjentów z TNP. Nie obserwowano oznak ostrego nawrotu objawów choroby. Jednakże, w celu uniknięcia możliwości wystąpienia szkodliwego pogorszenia stanu klinicznego, spowodowanego potencjalnym nawrotem objawów choroby, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki

(zmniejszanie dawki o połowę przez 3 do 7 dni). W okresie odstawiania produktu zaleca się intensywniejsze kontrolowanie pacjenta.
W przypadku kiedy zostanie podjęta decyzja o zakończeniu leczenia produktem Tracleer, produkt należy odstawiać stopniowo, jednocześnie wprowadzając inne leczenie.

Twardzina układowa z obecnymi owrzodzeniami palców

Leczenie powinien rozpoczynać i monitorować wyłącznie lekarz posiadający doświadczenie w leczeniu twardziny układowej.
Do opakowania dołączono kartę ostrzeżeń dla pacjenta zawierającą ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjenci powinni wiedzieć przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tracleer oraz w jego trakcie.

Dorośli
Stosowanie produktu Tracleer należy rozpocząć od dawki 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie zwiększyć do dawki podtrzymującej 125 mg dwa razy na dobę. To samo zalecenie stosuje się w razie wznowienia leczenia produktem Tracleer po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4).

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

Należy regularnie przeprowadzać ocenę odpowiedzi pacjenta na leczenie i konieczności dalszego leczenia. Wymagana jest staranna ocena korzyści do ryzyka z uwzględnieniem hepatotoksyczności bozentanu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież
Brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Brak danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania produktu Tracleer u dzieci z tym schorzeniem.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

Tracleer jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (tj. klasa A w klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 5.2) nie ma konieczności dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki. U pacjentów poddawanych dializie nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest konieczne dostosowanie dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby, tj. klasa B lub C w klasyfikacji Childa-Pugha, (patrz punkt 5.2)
- Wartości początkowe aktywności aminotransferaz wątrobowych, tj. aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT), większe niż 3 × wartość górnej granicy normy (GGN; patrz punkt 4.4)
- Jednoczesne stosowanie cyklosporyny A (patrz punkt 4.5)

- Ciąża (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Kobiety w wieku rozrodczym niestosujące skutecznych metod antykoncepcji (patrz punkty 4.4, 4.5 i 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono skuteczności produktu Tracleer u pacjentów z ciężkim TNP. W przypadku pogorszenia stanu klinicznego (patrz punkt 4.2) należy rozważyć przejście na leczenie, które jest zalecane w zaawansowanym stadium choroby (np.: epoprostenol).

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

Leczenie produktem Tracleer można rozpocząć wyłącznie, jeżeli ogólnoustrojowe skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosi więcej niż 85 mm Hg.

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

Czynność wątroby

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, tj. aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej [AspAT i (lub) AlAT], związane ze stosowaniem bozentanu, jest zależne od dawki. Zmiany aktywności enzymów wątrobowych występują zazwyczaj w ciągu pierwszych 26 tygodni leczenia, ale mogą wystąpić również w późniejszym okresie leczenia (patrz punkt 4.8). Te zwiększenia aktywności mogą być częściowo spowodowane kompetycyjnym hamowaniem eliminacji soli kwasów żółciowych z hepatocytów, ale i inne mechanizmy, których jednoznacznie nie ustalono, są prawdopodobnie także związane z występowaniem zaburzeń czynności wątroby. Nie można wykluczyć gromadzenia się bozentanu w hepatocytach, co prowadzi do cytolizy z potencjalnie ciężkim uszkodzeniem wątroby, ani mechanizmu immunologicznego. Zgłaszano rzadkie przypadki autoimmunologicznego zapalenia wątroby z okresem utajenia trwającym od kilku miesięcy do kilku lat. Ryzyko zaburzeń czynności wątroby może również zwiększyć się podczas jednoczesnego stosowania bozentanu i leków będących inhibitorami wydzielania soli kwasów żółciowych, np.: ryfampicyny, glibenklamidu i cyklosporyny A (patrz punkty 4.3 i 4.5), jednak dane na ten temat są ograniczone.

Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w odstępach miesięcznych przez cały okres leczenia produktem Tracleer, należy oznaczać aktywność aminotransferaz wątrobowych. Ponadto aktywność aminotransferaz należy oznaczać po 2 tygodniach po każdym zwiększeniu dawki.

Zalecenie w przypadku zwiększenia aktywności AlAT i AspAT

Aktywność AlAT i AspAT	**Zalecenia dotyczące leczenia i obserwacji**
> 3 i ≤ 5 × GGN	Wynik należy potwierdzić przez powtórzenie badania; w przypadku potwierdzenia należy podjąć decyzję indywidualnie dla każdego pacjenta o kontynuowaniu stosowania produktu Tracleer, ewentualnie w zmniejszonej dawce, lub przerwaniu podawania produktu Tracleer (patrz punkt 4.2). Monitorowanie aktywności aminotransferaz należy kontynuować co najmniej co 2 tygodnie. Jeżeli aktywność aminotransferaz powróci do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, należy rozważyć kontynuację leczenia lub ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Tracleer, zgodnie z niżej opisanymi warunkami.
> 5 i ≤ 8 × GGN	Wynik należy potwierdzić przez powtórzenie badania; w przypadku potwierdzenia należy przerwać leczenie i monitorować aktywność aminotransferaz co najmniej co 2 tygodnie. Jeżeli aktywność aminotransferaz powróci do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Tracleer, zgodnie z niżej opisanymi warunkami.

> 8 × GGN	Należy przerwać leczenie i nie należy rozważać ponownego rozpoczęcia leczenia produktem Tracleer.

W przypadku wystąpienia klinicznych objawów uszkodzenia wątroby lub autoimmunologicznego zapalenia wątroby, takich jak nudności, wymioty, gorączka, bóle brzucha, żółtaczka, nietypowy letarg lub zmęczenie, objawy grypopodobne (bóle stawów, bóle mięśni, gorączka), **należy przerwać leczenie i nie należy rozważać ponownego rozpoczęcia leczenia produktem Tracleer.**

Ponowne rozpoczęcie leczenia
Ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Tracleer należy rozważyć wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia produktem Tracleer przeważają nad potencjalnym ryzykiem, a aktywność aminotransferaz jest w zakresie wartości sprzed leczenia. Zaleca się konsultację z hepatologiem. Ponowne rozpoczęcie leczenia musi być zgodne z wytycznymi opisanymi w punkcie 4.2. **Aktywność aminotransferaz należy skontrolować w ciągu 3 dni od ponownego rozpoczęcia leczenia, następnie ponownie po kolejnych 2 tygodniach, a następnie zgodnie z powyższymi zaleceniami.**

GGN = górna granica normy

Stężenie hemoglobiny

Leczenie bozentanem było związane z zależnym od dawki, zmniejszeniem stężenia hemoglobiny (patrz punkt 4.8). W badaniach prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, związane z bozentanem zmniejszenie stężenia hemoglobiny nie było postępujące i ulegało ustabilizowaniu po pierwszych 4-12 tygodniach leczenia. Zaleca się sprawdzanie stężenia hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia, co miesiąc w okresie pierwszych 4 miesięcy, a następnie raz na kwartał. Jeżeli wystąpi istotne klinicznie zmniejszenie stężenia hemoglobiny, należy dokonać dalszej oceny i zlecić badania w celu określenia przyczyny oraz konieczności leczenia specjalistycznego. W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszane przypadki niedokrwistości wymagały przetoczeń masy erytrocytarnej (patrz punkt 4.8).

Kobiety w wieku rozrodczym

Ponieważ Tracleer może spowodować nieskuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych i biorąc pod uwagę ryzyko nasilenia nadciśnienia płucnego podczas ciąży, jak również działania teratogenne obserwowane u zwierząt:

- Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem Tracleer u kobiet w wieku rozrodczym, jeżeli nie stosują one skutecznej antykoncepcji oraz jeśli wynik testu ciążowego przeprowadzonego przed rozpoczęciem leczenia nie jest ujemny.
- Hormonalne środki antykoncepcyjne nie mogą być jedyną metodą antykoncepcji stosowaną podczas leczenia produktem Tracleer.
- Zaleca się comiesięczne przeprowadzanie testu ciążowego podczas leczenia, co umożliwi wczesne wykrycie ciąży.

Dokładniejsze informacje podane są w punktach 4.5 i 4.6.

Zarastanie drobnych żył płuc

Donoszono o przypadkach obrzęku płuc związanego ze stosowaniem leków rozszerzających naczynia krwionośne (głównie prostacyklin) u pacjentów z zarastaniem drobnych żył płuc. Dlatego też w razie wystąpienia objawów obrzęku płuc podczas podawania produktu Tracleer pacjentom z nadciśnieniem płucnym, należy rozważyć możliwość związanej z tym choroby wenookluzyjnej. Po wprowadzeniu produktu na rynek, doniesienia o obrzęku płuc u pacjentów otrzymujących Tracleer, u których podejrzewano zarastanie drobnych żył płuc, należały do rzadkości.

Pacjenci z nadciśnieniem płucnym ze współistniejącą niewydolnością lewej komory

Nie przeprowadzono specyficznych badań u pacjentów z nadciśnieniem płucnym ze współistniejącymi zaburzeniami czynności lewej komory. Jednakże, 1611 pacjentów (804 leczonych bozentanem oraz 807 przyjmujących placebo) z ciężką przewlekłą niewydolnością serca brało udział, średnio przez 1,5 roku, w badaniu kontrolowanym placebo (badanie AC-052-301/302 [ENABLE 1& 2]). W badaniu tym wystąpiła zwiększona liczba przypadków hospitalizacji z powodu przewlekłej niewydolności serca, w okresie pierwszych 4–8 tygodni leczenia bozentanem, co mogło być wynikiem zatrzymania płynów w organizmie. Zatrzymanie płynów objawiało się wczesnym zwiększeniem masy ciała, zmniejszeniem stężenia hemoglobiny i zwiększeniem częstości występowania obrzęków nóg. Na koniec tego badania nie stwierdzono różnicy w ogólnej liczbie przypadków hospitalizacji z powodu niewydolności serca ani różnicy w śmiertelności między pacjentami leczonymi bozentanem, a otrzymującymi placebo. Z tego względu, zaleca się kontrolowanie pacjentów pod kątem wystąpienia objawów zatrzymania płynów w organizmie (np. jeśli występuje zwiększenie masy ciała), szczególnie jeżeli jednocześnie cierpią na ciężką niewydolność skurczową. W przypadku wystąpienia opisanych objawów, zaleca się rozpoczęcie leczenia lekami moczopędnymi lub zwiększenie dawki stosowanych leków moczopędnych. Leczenie lekami moczopędnymi należy rozważyć u pacjentów z objawami zatrzymania płynów w organizmie przed rozpoczęciem leczenia produktem Tracleer.

Nadciśnienie płucne związane z zakażeniem wirusem HIV

Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu produktu Tracleer w badaniach klinicznych u pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z infekcją wirusem HIV, leczoną przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.1). Badanie nad interakcją bozentanu i lopinawiru+rytonawiru u zdrowych pacjentów wykazało zwiększone stężenia bozentanu w osoczu, przy czym największe stężenie występowało w ciągu pierwszych 4 dni leczenia (patrz punkt 4.5). Rozpoczynając leczenie produktem Tracleer pacjentów wymagających podawania inhibitorów proteazy wzmacnianych rytonawirem, należy ściśle monitorować, jak pacjent toleruje produkt Tracleer, zwłaszcza na początku fazy wstępnej, w celu wykrycia niedociśnienia, oraz wykonywać badania czynności wątroby. Nie można wykluczyć zwiększonego długoterminowego ryzyka hepatotoksyczności oraz hematologicznych działań niepożądanych terapii skojarzonej bozentanem i przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. W związku z możliwością wystąpienia interakcji, związanych z indukującym wpływem bozentanu na układ enzymatyczny CYP450 (patrz punkt 4.5), które mogłyby wpłynąć na skuteczność leczenia przeciwretrowirusowego, pacjentów tych należy również dokładnie obserwować pod kątem kontroli zakażenia wirusem HIV.

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

Badania nad bezpieczeństwem i tolerancją bozentanu przeprowadzono w trwającym 12 tygodni, eksploratoryjnym badaniu bez grupy kontrolnej z udziałem 11 pacjentów z nadciśnieniem płucnym, występującym w przebiegu ciężkiej POChP (w stadium III według klasyfikacji GOLD). Obserwowano zwiększenie wentylacji minutowej oraz spadek nasycenia tlenem. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była duszność, która ustępowała po odstawieniu bozentanu.

Równoczesne stosowanie z innymi lekami

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu Tracleer i cyklosporyny A (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Tracleer z glibenklamidem, flukonazolem i ryfampicyną. Dokładniejsze informacje podane są w punkcie 4.5.

Należy unikać jednoczesnego podawania z produktem Tracleer zarówno inhibitora CYP3A4, jak i inhibitora CYP2C9 (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bozentan jest induktorem cytochromu P450 (CYP), izoenzymów CYP2C9 oraz CYP3A4. Dane pochodzące z badań *in vitro* sugerują także indukcję CYP2C19. Z tego względu, jeśli jednocześnie podawany jest Tracleer, w osoczu zmniejszy się stężenie substancji metabolizowanych przez te izoenzymy. Należy rozważyć możliwość zmienionej skuteczności leków metabolizowanych przez te izoenzymy. Może zaistnieć konieczność dostosowania dawkowania takich leków po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia produktem Tracleer, zmianie dawki lub zaprzestaniu leczenia produktem Tracleer.

Bozentan jest metabolizowany przez CYP2C9 oraz CYP3A4. Hamowanie tych izoenzymów może zwiększyć stężenie bozentanu w osoczu (patrz ketokonazol). Wpływ inhibitorów CYP2C9 na stężenie bozentanu nie został zbadany. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania takich produktów.

Flukonazol i inne inhibitory, zarówno CYP2C9, jak i CYP3A4: Jednoczesne podawanie z flukonazolem, hamującym głównie CYP2C9, ale także w pewnym stopniu CYP3A4, mogłoby prowadzić do dużego zwiększenia stężenia bozentanu w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów. Z tego samego powodu, nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak ketokonazol, itrakonazol lub rytonawir) oraz inhibitora CYP2C9 (takiego jak worykonazol) z produktem Tracleer.

Cyklosporyna A: Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie produktu Tracleer i cyklosporyny A (inhibitora kalcyneuryny) (patrz punkt 4.3). Jednoczesne podanie obu leków powodowało, że początkowe najmniejsze stężenia bozentanu były około 30-krotnie większe od stężeń zmierzonych po podaniu samego bozentanu. W stanie stacjonarnym, stężenia bozentanu w osoczu były 3 do 4-krotnie większe niż podczas stosowania samego bozentanu. Mechanizm tej interakcji to najprawdopodobniej hamowanie przez cyklosporynę wychwytu bozentanu, za pośrednictwem białka transportującego, przez hepatocyty. Stężenie cyklosporyny A (substratu CYP3A4) we krwi zmniejszyło się o około 50%. Jest to najprawdopodobniej wywołane indukcją CYP3A4 przez bozentan.

Takrolimus, syrolimus: Jednoczesne podawanie takrolimusu lub syrolimusu i produktu Tracleer nie było badane u ludzi, ale jednoczesne podawanie takrolimusu lub syrolimusu i produktu Tracleer może spowodować zwiększone stężenie bozentanu w osoczu krwi, analogiczne jak podczas jednoczesnego podawania z cyklosporyną A. Jednocześnie podawany Tracleer może zmniejszyć stężenie takrolimusu i syrolimusu w osoczu krwi. Dlatego nie jest zalecane jednoczesne podawanie produktu Tracleer i takrolimusu lub syrolimusu. Pacjenci, u których wymagane jest takie połączenie leków, powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem produktu Tracleer oraz pod kątem stężenia takrolimusu i syrolimusu we krwi.

Glibenklamid: Jednoczesne podawanie bozentanu w dawce 125 mg dwa razy na dobę przez 5 dni zmniejszyło stężenie glibenklamidu (substratu CYP3A4) o 40%, co wiązało się z potencjalnie znaczącym zmniejszeniem działania hipoglikemizującego. Zmniejszyły się także stężenia bozentanu w osoczu o 29%. Dodatkowo, u pacjentów otrzymujących także leczenie skojarzone, zaobserwowano częstsze występowanie zwiększonej aktywności aminotransferaz. Zarówno glibenklamid, jak i bozentan hamują wydzielanie soli kwasów żółciowych, co mogłoby wyjaśniać zwiększoną aktywność aminotransferaz. Nie należy stosować tych leków jednocześnie. Brak danych dotyczących interakcji innych pochodnych sulfonylomocznika.

Ryfampicyna: Jednoczesne podawanie 9 zdrowym ochotnikom przez 7 dni bozentanu w dawce 125 mg dwa razy na dobę z ryfampicyną, silnym induktorem CYP2C9 i CYP3A4, zmniejszyło stężenie bozentanu w osoczu o 58%, przy czym w indywidualnych przypadkach zmniejszenie to mogło osiągnąć prawie 90%. W rezultacie należy oczekiwać znacznego zmniejszenia działania bozentanu podawanego jednocześnie z ryfampicyną. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ryfampicyny z produktem Tracleer. Nie ma danych dotyczących innych induktorów CYP3A4, takich jak karbamazepina, fenobarbital, fenytoina oraz ziele dziurawca, niemniej oczekuje się, że ich jednoczesne podawanie prowadzi do zmniejszenia ogólnoustrojowej ekspozycji na bozentan. Nie można wykluczyć istotnego klinicznie zmniejszenia skuteczności produktu.

Lopinawir+rytonawir (i inne wzmacniane rytonawirem inhibitory proteazy): Jednoczesne podawanie bozentanu w dawce 125 mg dwa razy na dobę i lopinawiru+rytonawiru 400+100 mg dwa razy na dobę przez okres 9,5 dnia u zdrowych ochotników, wywołało początkowe najmniejsze stężenia bozentanu w osoczu, które były około 48-krotnie większe od stężeń zmierzonych po podaniu samego bozentanu. W dniu 9. stężenia bozentanu w osoczu były około 5-krotnie większe od stężeń zmierzonych po podaniu samego bozentanu. Interakcja ta powodowana jest najprawdopodobniej hamowaniem przez rytonawir wychwytu za pośrednictwem białka transportującego przez hepatocyty oraz hamowaniem CYP3A4, co zmniejsza klirens bozentanu. Podczas jednoczesnego podawania lopinawiru+rytonawiru lub innych wzmacnianych rytonawirem inhibitorów proteazy należy monitorować, jak pacjent toleruje produkt Tracleer.
Po jednoczesnym podawaniu bozentanu przez okres 9,5 dnia stężenia lopinawiru i rytonawiru w osoczu zmniejszyły się do poziomu niemającego znaczenia klinicznego (odpowiednio o około 14% i 17%). Niemniej jednak pełna indukcja przez bozentan mogła nie zostać osiągnięta i nie można wykluczyć dalszego zmniejszenia stężeń inhibitorów proteazy. Zaleca się właściwe monitorowanie leczenia zakażenia wirusem HIV. Podobne skutki spodziewane są podczas podawania innych wzmocnionych rytonawirem inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.4).

*Inne leki przeciwretrowirusowe: Z*e względu na brak danych nie ma specyficznych zaleceń dotyczących innych dostępnych leków przeciwretrowirusowych. Ze względu na znaczną hepatotoksyczność newirapiny, która, w obecności bozentanu, może prowadzić do addytywnego toksycznego działania na wątrobę, nie zaleca się jednoczesnego podawania tych leków.

Hormonalne środki antykoncepcyjne: Jednoczesne podawanie bozentanu w dawce 125 mg dwa razy na dobę przez 7 dni wraz z pojedynczą dawką doustnego środka antykoncepcyjnego, zawierającego 1 mg noretysteronu + 35 µg etynyloestradiolu, zmniejszyło wartość AUC noretysteronu i etynyloestradiolu, odpowiednio, o 14% i 31%. Jednakże w pojedynczych przypadkach ekspozycja zmniejszyła się, odpowiednio, nawet o 56% i 66%. Dlatego stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych jako jedynej metody antykoncepcji, bez względu na drogę podania (tzn. doustne, podawane we wstrzyknięciach, systemy transdermalne lub implanty), nie jest uważane za skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Warfaryna: Jednoczesne podawanie bozentanu w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez 6 dni zmniejszyło stężenia w osoczu zarówno S-warfaryny (substratu CYP2C9) oraz R-warfaryny (substratu CYP3A4), odpowiednio, o 29% i 38%. Doświadczenie kliniczne dotyczące jednoczesnego podawania bozentanu i warfaryny pacjentom z TNP nie doprowadziło do istotnych klinicznie zmian w wielkości międzynarodowego znormalizowanego wskaźnika (INR) ani w wielkości dawki warfaryny (wartości początkowe w porównaniu z końcowymi, odnotowanymi w przebiegu badań klinicznych). Dodatkowo, częstotliwość zmiany dawki warfaryny w czasie badań z powodu zmian wskaźnika INR lub z powodu zdarzeń niepożądanych, była podobna w grupach pacjentów leczonych bozentanem i otrzymujących placebo. Nie ma konieczności dostosowania dawki warfaryny ani podobnych leków przeciwzakrzepowych podawanych doustnie, podczas rozpoczynania leczenia bozentanem, jednakże zaleca się nasilone monitorowanie wskaźnika INR, szczególnie w czasie rozpoczynania podawania bozentanu i w okresie początkowego zwiększania jego dawki.

Symwastatyna: Jednoczesne podawanie bozentanu w dawce 125 mg dwa razy na dobę przez 5 dni zmniejszało stężenia symwastatyny (substratu CYP3A4) oraz jej aktywnego metabolitu β-hydroksykwasu w osoczu, odpowiednio, o 34% i 46%. Jednoczesne podawanie symwastatyny nie miało wpływu na stężenie bozentanu w osoczu. Należy rozważyć dostosowanie dawkowania zgodnie z kontrolowanymi wartościami stężenia cholesterolu.

Ketokonazol: Jednoczesne podawanie przez 6 dni bozentanu w dawce 62,5 mg dwa razy na dobę z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A4, zwiększyło – około dwukrotnie – stężenie bozentanu w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu Tracleer. Chociaż nie zaobserwowano takiego działania podczas badań *in vivo*, należy się spodziewać podobnego zwiększenia stężeń bozentanu w osoczu podczas podawania innych silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak itrakonazol lub rytonawir). Niemniej jednak, u pacjentów z wolnym metabolizmem związanym z CYP2C9,

przyjmujących jednocześnie inhibitory CYP3A4, istnieje ryzyko większego wzrostu stężenia bozentanu w osoczu, mogącego prowadzić do potencjalnie szkodliwych zdarzeń niepożądanych.

Epoprostenol: Ograniczone dane, uzyskane w czasie badań (AC-052-356 [BREATHE-3]), w których 10 dzieci otrzymywało bozentan jednocześnie z epoprostenolem, wskazują, że zarówno po jednokrotnym, jak i wielokrotnym podaniu, wartości C_{max} i AUC bozentanu były podobne u pacjentów otrzymujących epoprostenol w dożylnym wlewie ciągłym lub nieotrzymujących tego leku (patrz punkt 5.1).

Syldenafil: Jednoczesne podawanie bozentanu w dawce 125 mg dwa razy na dobę (stan stacjonarny) wraz z 80 mg syldenafilu trzy razy na dobę (w stanie stacjonarnym) przez 6 dni zdrowym ochotnikom doprowadziło do zmniejszenia wartości AUC syldenafilu o 63% oraz do zwiększenia wartości AUC bozentanu o 50%. W przypadku jednoczesnego podawania tych leków zaleca się zachowanie ostrożności.

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

Digoksyna: Jednoczesne podawanie przez 7 dni bozentanu w dawce 500 mg dwa razy na dobę z digoksyną zmniejszyło wartość AUC, C_{max} i C_{min} digoksyny o, odpowiednio, 12%, 9% i 23%. U podłoża mechanizmu tej interakcji może leżeć indukcja p-glikoproteiny. Jest mało prawdopodobne, aby ta interakcja miała jakieś znaczenie kliniczne.

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (teratogenność, embriotoksyczność - patrz punkt 5.3). Brak wiarygodnych danych dotyczących stosowania produktu Tracleer u kobiet ciężarnych. Potencjalne zagrożenie dla człowieka jest jeszcze nieznane. Tracleer jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tracleer u kobiet w wieku rozrodczym należy wykluczyć ciążę, udzielić odpowiednich porad dotyczących skutecznych metod antykoncepcji oraz wdrożyć skuteczną antykoncepcję. Pacjentki i lekarze muszą mieć świadomość, że z uwagi na potencjalne interakcje farmakokinetyczne Tracleer może spowodować nieskuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). Dlatego kobietom w wieku rozrodczym nie wolno stosować jako jedynej metody antykoncepcji, antykoncepcji hormonalnej (w tym środków doustnych, podawanych we wstrzyknięciach, systemów transdermalnych lub implantów), lecz muszą one stosować dodatkową lub alternatywną skuteczną metodę antykoncepcyjną. W razie jakichkolwiek wątpliwości, jakiej porady dotyczącej antykoncepcji udzielić konkretnej pacjentce, zalecana jest konsultacja z ginekologiem. Z powodu potencjalnej nieskuteczności antykoncepcji hormonalnej w trakcie leczenia produktem Tracleer oraz zważywszy na ryzyko, że nadciśnienie płucne ulega znacznemu nasileniu w trakcie ciąży, w czasie leczenia produktem Tracleer zaleca się comiesięczne wykonywanie testu ciążowego, umożliwiającego wczesne wykrycie ciąży.

Karmienie piersią

Dane z raportu dotyczącego przypadku opisują obecność bozentanu w małym stężeniu w mleku ludzkim. Nie ma wystarczających informacji na temat wpływu bozentanu na niemowlę karmione

piersią. Nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią. Nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia produktem Tracleer.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono konkretnych badań oceniających bezpośredni wpływ produktu Tracleer na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednak Tracleer może powodować niedociśnienie, którego objawami są zawroty głowy, nieostre widzenie lub omdlenia, co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W 20 badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych z różnych wskazań terapeutycznych, ogółem 2486 pacjentów leczono bozentanem w dawkach dobowych w zakresie od 100 mg do 2000 mg, a 1838 pacjentów otrzymywało placebo. Średni czas leczenia wynosił 45 tygodni. Działania niepożądane zdefiniowane były jako zdarzenia występujące u co najmniej 1% pacjentów leczonych bozentanem i przy częstości co najmniej 0,5% większej niż dla placebo. Najczęstsze działania niepożądane to: ból głowy (11,5%), obrzęk / zatrzymanie płynów (13,2%), nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (10,9%) i niedokrwistość / zmniejszenie stężenia hemoglobiny (9,9%).

Leczeniu bozentanem towarzyszyło, zależne od dawki, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i zmniejszenie stężenia hemoglobiny (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane bozentanu zaobserwowane w 20 kontrolowanych placebo badaniach oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu są uporządkowane zgodnie z częstością występowania, według następującej konwencji: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej z grup częstości, działania niepożądane są uszeregowane od najcięższych do najmniej ciężkich. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic działań niepożądanych między ogólnym zbiorem danych i zatwierdzonymi wskazaniami.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Niepożądane działanie**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny (patrz punkt 4.4)
	Nieznana	Niedokrwistość lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny wymagające przetoczenia krwinek czerwonych[1]
	Niezbyt często	Małopłytkowość[1]
	Niezbyt często	Neutropenia, leukopenia[1]
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcje nadwrażliwości (w tym zapalenie skóry, świąd i wysypka)[2]
	Rzadko	Anafilaksja i (lub) obrzęk naczynioruchowy[1]

Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy[3]
	Często	Omdlenia[1, 4]
Zaburzenia oka	Nieznana	Nieostre widzenie[1]
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca[1, 4]
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nagłe zaczerwienienie, zwł. twarzy
	Często	Niedociśnienie[1, 4]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Przekrwienie błony śluzowej nosa[1]
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Choroba refluksowa przełyku Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby (patrz punkt 4.4)
	Niezbyt często	Zwiększona aktywność aminotransferaz związana z zapaleniem wątroby (w tym możliwe zaostrzenie istniejącego zapalenia wątroby) i (lub) żółtaczką[1] (patrz punkt 4.4)
	Rzadko	Marskość wątroby, niewydolność wątroby[1] Autoimmunologiczne zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Rumień
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk, zatrzymanie płynów w organizmie[5]

[1] Dane uzyskane z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu, częstość na podstawie statystycznego modelowania danych z badań prowadzonych z kontrolą placebo.
[2] Reakcje nadwrażliwości zgłaszano u 9,9% pacjentów leczonych bozentanem i 9,1% pacjentów otrzymujących placebo.
[3] Ból głowy wystąpił u 11,5% pacjentów przyjmujących bozentan i 9,8% pacjentów przyjmujących placebo.
[4] Te typy reakcji można również powiązać z pierwotną chorobą.
[5] Obrzęk lub zatrzymywanie płynów w organizmie wystąpił u 13,2% pacjentów przyjmujących bozentan i 10,9% pacjentów przyjmujących placebo.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki niewyjaśnionej marskości wątroby po dłuższym leczeniu produktem Tracleer u pacjentów z wieloma współistniejącymi chorobami i leczonych wieloma produktami leczniczymi. Zgłaszano również rzadkie przypadki niewydolności wątroby i autoimmunologicznego zapalenia wątroby z okresem utajenia trwającym od kilku miesięcy do kilku lat. Przypadki te potwierdzają znaczenie ścisłego przestrzegania comiesięcznego harmonogramu monitorowania czynności wątroby w okresie leczenia produktem Tracleer (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Niekontrolowane badania kliniczne u dzieci i młodzieży

Profil bezpieczeństwa w pierwszym niekontrolowanym badaniu u dzieci i młodzieży, z zastosowaniem leku w postaci tabletki powlekanej (BREATHE-3: n = 19, mediana wieku 10 lat [zakres 3-15 lat], metoda otwarta, bozentan 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę; czas leczenia 12 tygodni) był zbliżony do tego, który obserwowano w kluczowych badaniach u pacjentów dorosłych z TNP. W badaniu BREATHE-3 najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: nagłe zaczerwienienie, zwł. twarzy (21%), ból głowy i nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (każde 16%).

Zbiorcza analiza niekontrolowanych badań klinicznych u dzieci z TNP, z zastosowaniem bozentanu w dawce 32 mg w postaci tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej (badanie FUTURE 1/2, FUTURE 3/Rozszerzenie) objęła łącznie 100 dzieci leczonych bozentanem w dawce 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (n=33), 2 mg/kg mc. trzy razy na dobę (n=31) lub 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę (n=36). W momencie włączenia sześciu pacjentów było w wieku od 3 miesięcy do 1 roku, 15 dzieci w wieku od 1 roku do niepełnych 2 lat, a 79 w wieku od 2 do 12 lat. Mediana okresu leczenia wynosiła 71,8 tygodnia (zakres 0,4-258 tygodni).

Profil bezpieczeństwa obserwowany w tej zbiorczej analizie niekontrolowanych badań klinicznych u dzieci był podobny do obserwowanego w kluczowych badaniach u dorosłych pacjentów z TNP, z wyjątkiem zakażeń, które były zgłaszane częściej niż u dorosłych (69,0% wobec 41,3%). Ta różnica w częstości występowania zakażeń może w części wynikać z dłuższej mediany ekspozycji na lek w populacji dzieci (mediana 71,8 tygodnia) w porównaniu z populacją dorosłych (mediana 17,4 tygodnia). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zakażenia górnych dróg oddechowych (25%), nadciśnienie płucne (tętnicze) (20%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (17%), gorączka (15%), wymioty (13%), zapalenie oskrzeli (10%), ból brzucha (10%) i biegunka (10%). Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy pacjentami w wieku powyżej i poniżej 2 lat, jednakże porównanie objęło tylko 21 dzieci w wieku poniżej 2 lat, w tym 6 pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 1 roku. Działania niepożądane w postaci nieprawidłowości dotyczących wątroby oraz niedokrwistości lub zmniejszenia stężenia hemoglobiny wystąpiły, odpowiednio, u 9% i 5% pacjentów.

W badaniu z randomizacją i kontrolą placebo przeprowadzonym u pacjentów z PPHN (FUTURE-4), łącznie 13 noworodków było leczonych bozentanem w postaci tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (8 pacjentów otrzymywało placebo). Mediana okresu leczenia bozentanem i placebo wynosiła, odpowiednio, 4,5 dnia (zakres 0,5-10,0 dni) i 4,0 dni (zakres 2,5-6,5 dnia). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów leczonych bozentanem i placebo były: niedokrwistość lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny (odpowiednio, 7 i 2 pacjentów), uogólniony obrzęk (3 i 0 pacjentów) oraz wymioty (2 i 0 pacjentów).

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

W programie badań klinicznych, zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz występowało głównie w ciągu pierwszych 26 tygodni leczenia, zazwyczaj rozwijało się stopniowo i przeważnie przebiegało bezobjawowo. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadko występujące przypadki marskości wątroby i niewydolności wątroby.

Mechanizm tego niepożądanego działania jest niejasny. Ta zwiększona aktywność aminotransferaz może ustąpić spontanicznie podczas kontynuacji leczenia dawką podtrzymującą produktu Tracleer lub po zmniejszeniu dawki, ale konieczne może być okresowe lub całkowite zaprzestanie leczenia (patrz punkt 4.4).

W 20 zintegrowanych badaniach kontrolowanych placebo, u 11,2% pacjentów leczonych bozentanem wobec 2,4% pacjentów przyjmujących placebo zaobserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz ≥3 × GGN. Zaobserwowano zwiększenia ≥8 × GGN u 3,6% pacjentów leczonych bozentanem i 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. Zwiększenie aktywności aminotransferaz było związane ze zwiększonym stężeniem bilirubiny (≥2 × GGN), bez dowodów niedrożności dróg żółciowych u 0,2% (5 pacjentów) leczonych bozentanem i 0,3% (6 pacjentów) otrzymujących placebo.

W zbiorczej analizie 100 dzieci z TNP z niekontrolowanych badań u dzieci FUTURE 1/2 i FUTURE 3/Rozszerzenie, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych ≥ 3 × GGN obserwowano u 2% pacjentów.

W badaniu FUTURE-4 obejmującym 13 noworodków z PPHN leczonych bozentanem w dawce 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez okres krótszy niż 10 dni (zakres 0,5-10,0 dni) nie było przypadków zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych ≥ 3 × GGN podczas leczenia, ale wystąpił jeden przypadek zapalenia wątroby 3 dni po zakończeniu leczenia bozentanem.

Hemoglobina

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

W zbiorczej analizie 100 dzieci z TNP z niekontrolowanych badań FUTURE 1/2 i FUTURE 3/Rozszerzenie, zmniejszenie stężenia hemoglobiny od wartości początkowej do wartości poniżej 10 g/dl zgłoszono u 10,0% pacjentów. Nie było przypadków zmniejszenia stężenia poniżej wartości 8 g/dl.

W badaniu FUTURE-4, u sześciu z 13 noworodków z PPHN leczonych bozentanem wystąpiło podczas leczenia zmniejszenie stężenia hemoglobiny od wartości prawidłowych w punkcie początkowym do wartości poniżej dolnej granicy normy.

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

4.9 Przedawkowanie

Bozentan podawano w pojedynczej dawce do 2400 mg zdrowym ochotnikom i w dawce do 2000 mg na dobę przez 2 miesiące pacjentom z chorobą inną niż nadciśnienie płucne. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym były łagodne do umiarkowanych bóle głowy.

Duże przedawkowanie może spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze, wymagające aktywnego postępowania terapeutycznego, zmierzającego do stabilizacji układu sercowo-naczyniowego.
W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono jeden przypadek przedawkowania 10 000 mg produktu Tracleer przyjętego przez młodzieńca. U pacjenta wystąpiły objawy, takie jak nudności, wymioty, niedociśnienie, zawroty głowy, pocenie się i zamazane widzenie. Objawy całkowicie ustąpiły w ciągu 24 godzin przy zastosowaniu wsparcia ciśnienia krwi. Uwaga: bozentan nie jest usuwany z organizmu za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnadciśnieniowe, kod ATC: C02KX01

Mechanizm działania

Bozentan jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny (ERA) z powinowactwem zarówno do receptorów typu A, jak i B (ET_A i ET_B). Bozentan zmniejsza opór naczyniowy, zarówno płucny, jak i ogólnoustrojowy, czego wynikiem jest zwiększenie pojemności minutowej serca, bez zwiększenia częstości akcji serca.

Neurohormon endotelina-1 (ET-1) jest jednym z najsilniejszych znanych czynników naczyniokurczących i może także sprzyjać zwłóknieniu, rozrostowi komórek, przerostowi i przebudowie serca oraz wykazuje działanie prozapalne. Endotelina działa poprzez wiązanie z receptorami ET_A i ET_B, znajdującymi się w śródbłonku i komórkach mięśni gładkich naczyń. Ilość ET-1 w tkankach i osoczu zwiększa się w wielu zaburzeniach naczyniowo-sercowych oraz w chorobach tkanki łącznej, w tym w TNP, twardzinie, ostrej i przewlekłej niewydolności serca, niedokrwieniu mięśnia sercowego, nadciśnieniu tętniczym systemowym i miażdżycy tętnic, sugerując udział ET-1 w patomechanizmie tych chorób. W TNP i niewydolności serca, jeśli nieobecny jest antagonista receptora endoteliny, zwiększone stężenia ET-1 są silnie skorelowane z ciężkością przebiegu tych chorób i rokowaniem.

Bozentan konkuruje z ET-1 i innymi peptydami ET o wiązanie zarówno do receptorów ET_A, jak i ET_B, z nieco wyższym powinowactwem do receptorów ET_A (K_i = 4,1-43 nanomoli) niż do receptorów ET_B (K_i = 38-730 nanomoli). Bozentan wybiórczo blokuje receptory ET i nie wiąże się z innymi receptorami.

Skuteczność

Modele zwierzęce

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

Skuteczność u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Dwa randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badania, kontrolowane placebo, przeprowadzono u 32 (badanie AC-052-351) i 213 (badanie AC-052-352 [BREATHE-1]) dorosłych pacjentów w klasie III-IV zaburzeń czynnościowych wg WHO, z TNP (pierwotnym nadciśnieniem płucnym lub nadciśnieniem płucnym wtórnym, występującym w przebiegu głównie twardziny). Po 4 tygodniach podawania bozentanu dwa razy na dobę w dawce 62,5 mg, dawki podtrzymujące badane w tych próbach wynosiły 125 mg dwa razy na dobę w AC-052-351 oraz dwa razy na dobę 125 mg i dwa razy na dobę 250 mg w AC-052-352.

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

Głównym punktem końcowym każdego badania była zmiana dystansu pokonywanego podczas testu 6-minutowego marszu, w 12 tygodniu – dla pierwszego badania i 16 tygodniu – dla drugiego badania. W obu próbach, wynikiem podawania bozentanu było znaczące zwiększenie wydolności wysiłkowej. Wydłużenie pokonywanego odcinka, po uwzględnieniu efektu placebo, w porównaniu do wartości początkowej wynosiło, odpowiednio, 76 metrów (p = 0,02, t-test) i 44 metry (p = 0,0002 test U Mann-Whitney'a) w punkcie końcowym odpowiednich badań. Różnice między dwoma grupami, którym podawano 125 mg dwa razy na dobę i 250 mg dwa razy na dobę, nie były statystycznie znamienne, lecz wystąpiła tendencja do poprawy wydolności wysiłkowej w grupie przyjmującej dawkę 250 mg dwa razy na dobę.

W badaniu z użyciem podwójnie ślepej próby, w leczonej podgrupie pacjentów, widoczne wydłużenie pokonywanego odcinka wystąpiło po 4 tygodniach leczenia, było wyraźnie widoczne po 8 tygodniach leczenia i utrzymywało się do 28 tygodni.

W retrospektywnej analizie reakcji na leczenie, opartej na zmianie długości pokonywanego odcinka, klasy zaburzeń czynnościowych wg WHO oraz nasilenia duszności u 95 uczestników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań bozentanu, podawanego w dawce 125 mg dwa razy na dobę stwierdzono, że w 8 tygodniu stan ogólny 66 pacjentów poprawił się, 22 był stabilny, a 7 pogorszył się. W porównaniu z oceną początkową, spośród 22 pacjentów w stanie stabilnym w tygodniu 8, stan 6 poprawił się w tygodniu 12/16, a 4 pogorszył się. W porównaniu z wartością początkową, spośród 7 pacjentów, których stan pogorszył się w tygodniu 8, stan 3 poprawił się w tygodniu 12/16, a 4 pogorszył.

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

Podczas leczenia bozentanem zaobserwowano zmniejszenie objawów związanych z TNP. Ocena duszności w czasie testów wysiłkowych wykazała poprawę u pacjentów leczonych bozentanem. W próbie AC-052-352, 92% z 213 pacjentów sklasyfikowano na podstawie wartości początkowych jako klasę III zaburzeń czynnościowych wg WHO, a 8% - jako klasę IV. Leczenie bozentanem doprowadziło do poprawy w klasie zaburzeń czynnościowych wg WHO u 42,4% pacjentów (placebo 30,4%). Ogólne zmiany w klasach zaburzeń czynnościowych wg WHO, w czasie obu prób, wykazywały znamienną poprawę wśród pacjentów leczonych bozentanem w stosunku do grupy pacjentów przyjmujących placebo. Leczenie bozentanem było związane ze znamiennym zmniejszeniem częstotliwości pogarszania się stanu klinicznego w porównaniu z placebo w 28. tygodniu (odpowiednio 10,7% wobec 37,1%, p = 0,0015).

W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie zaślepionej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (AC-052-364 [EARLY]), 185 pacjentów z II klasą czynnościową TNP według klasyfikacji WHO (średnia wartość początkowa testu 6-minutowego marszu wynosiła 435 metrów) otrzymywało bozentan w dawce 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie w dawce 125 mg dwa razy na dobę (n = 93) lub placebo (n = 92) przez 6 miesięcy. Pacjenci włączeni do badania nie byli wcześniej leczeni w związku z TNP (n = 156) lub byli leczeni stabilną dawką syldenafilu (n = 29). W zakresie pierwszorzędowych wspólnych punktów końcowych nastąpiła zmiana procentowa od wartości początkowej w zakresie naczyniowego oporu płucnego (PVR) i zmiana w stosunku do wartości początkowej w zakresie testu 6-minutowego marszu do 6 miesiąca w porównaniu do placebo. W poniższej tabeli przedstawiono wstępnie określoną analizę protokołu.

	Naczyniowy opór płucny (dyn.s/cm^5)		**Test 6-minutowego marszu (m)**	
	Placebo (n=88)	Bozentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bozentan (n=86)
Pomiar początkowy (BL); średnia (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Zmiana od BL; średnia (SD)	128 (465)	–69 (475)	–8 (79)	11 (74)
Działanie leku	–22,6%		19	
95% CI	–34, –10		–4, 42	
Wartość p	< 0,0001		0,0758	

CI = przedział ufności; PVR = naczyniowy opór płucny; SD = odchylenie standardowe

Leczeniu bozentanem towarzyszyło zmniejszenie częstości nasilenia objawów choroby, określanego jako złożona progresja objawowa, hospitalizacja w związku z TNP i zgon, w porównaniu z placebo (proporcjonalne zmniejszenie ryzyka 77%, 95% przedział ufności [CI] 20–94%, p = 0,0114).

Działanie leku wiązało się z poprawą w zakresie składowej progresji objawowej. Wystąpił jeden przypadek hospitalizacji związany z nasileniem TNP w grupie leczonej bozentanem i trzy hospitalizacje w grupie placebo. Tylko jeden zgon wystąpił w każdej grupie leczonej podczas 6-miesięcznego okresu leczenia metodą podwójnie zaślepionej próby, w związku z tym nie można wyciągnąć żadnych wniosków dotyczących przeżycia.

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

Podczas prospektywnego, wieloośrodkowego, randomizowanego badania, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby pod kontrolą placebo (AC-052-405 [BREATHE-5]), pacjenci z TNP w klasie III wg WHO i zespołem Eisenmengera, związanym z wadą wrodzoną serca otrzymywali bozentan w dawce 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 125 mg dwa razy na dobę przez 12 tygodni (n = 37, spośród których u 31 obecny był przeciek dwukierunkowy, głównie prawo-lewy). Głównym celem badania było wykazanie, że bozentan nie nasila hipoksemii. Po upływie 16 tygodni u pacjentów przyjmujących bozentan doszło do zwiększenia średniego wysycenia tlenem o 1,0% (95% CI – 0,7%-–2,8%) w porównaniu z placebo (n = 17), co świadczy o tym, że bozentan nie nasila hipoksemii. Leczenie spowodowało znamienne zmniejszenie średniego płucnego oporu naczyniowego w grupie pacjentów przyjmujących bozentan (najwyraźniejszy efekt obserwowano w podgrupie pacjentów z dwukierunkowym przeciekiem wewnątrzsercowym). Po upływie 16 tygodni, dystans 6-minutowego marszu, po dokonaniu poprawki względem placebo, zwiększył się o 53 metry (p = 0,0079) i doszło do poprawy wydolności wysiłkowej. 26 pacjentów nadal otrzymywało bozentan w 24-tygodniowej fazie rozszerzenia badania BREATHE-5 prowadzonej metodą otwartej próby (AC-052-409) (średni czas trwania leczenia = 24,4 ± 2,0 tygodnie), przy czym stwierdzono, że na ogół utrzymano skuteczność leku.

W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby, bez porównania grup (AC-052-362 [BREATHE-4]), oceniano 16 pacjentów z zakażeniem wirusem HIV oraz nadciśnieniem płucnym w III klasie czynnościowej wg klasyfikacji WHO. Pacjenci otrzymywali bozentan w dawce 62,5 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 125 mg dwa razy na dobę przez kolejnych 12 tygodni. Po 16 tygodniach leczenia stwierdzono istotne zwiększenie tolerancji wysiłku w porównaniu z wartościami początkowymi: średnią poprawę przebytej długości w ciągu 6-minutowego marszu: +91,4 m od średniej wartości wyjściowej 332,6 m (p <0,001). Nie można stawiać jednoznacznych wniosków na temat wpływu bozentanu na skuteczność leków przeciwretrowirusowych (patrz również punkt 4.4).

W żadnym z badań nie wykazano korzystnego wpływu leczenia produktem Tracleer na przeżywalność. Tym niemniej długoterminowo rejestrowano stan ogólny wszystkich 235 pacjentów otrzymujących bozentan w dwóch kluczowych badaniach kontrolowanych placebo (AC-052-351 i AC-052-352) i (lub) będących ich rozszerzeniem, dwóch badaniach bez grupy kontrolnej, prowadzonych metodą otwartej próby. Średni czas ekspozycji na bozentan wynosił 1,9 ± 0,7 roku (min.: 0,1 roku; maks.: 3,3 roku), a średnia długość okresu obserwacji pacjentów wynosiła 2,0 ± 0,6 roku. U większości pacjentów rozpoznano pierwotne nadciśnienie płucne (72%) i stwierdzono III klasę funkcjonalną wg WHO (84%). W całej badanej populacji przeżywalność oceniana metodą estymacji Kaplana-Meiera po jednym roku i po dwóch latach od rozpoczęcia

leczenia bozentanem wynosiła, odpowiednio, 93% i 84%. Szacowana przeżywalność była mniejsza w podgrupie pacjentów z TNP wywołanym uogólnioną miażdżycą. Na estymację mogło wpłynąć rozpoczęcie podawania epoprostenolu u 43 z 235 pacjentów.

Badania przeprowadzone u dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym

BREATHE-3 (AC-052-356)
Bozentan w postaci tabletek powlekanych poddano ocenie w otwartym badaniu bez grupy kontrolnej obejmującym 19 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z TNP w wieku od 3 do 15 lat. Badanie to było głównie zaprojektowane jako badanie farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2). Pacjenci mieli pierwotne nadciśnienie płucne (10 pacjentów) lub TNP występujące w przebiegu wad wrodzonych serca (9 pacjentów) i mieli II klasę czynnościową według klasyfikacji WHO (n = 15, 79%) lub klasę III (n = 4, 21%) w punkcie początkowym. Pacjentów podzielono na trzy grupy w zależności od masy ciała i podawano im bozentan w dawce około 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 12 tygodni. Połowa pacjentów w każdej grupie była już leczona epoprostenolem, podawanym dożylnie i jego dawka pozostawała na stałym poziomie w czasie trwania badania.

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

FUTURE 1/2 (AC-052-365/AC-052-367)
FUTURE 1 było badaniem prowadzonym metodą otwartą, bez grupy kontrolnej, z zastosowaniem bozentanu w postaci tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, podawanego w dawce podtrzymującej 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę 36 pacjentom w wieku od 2 do 11 lat. Badanie to było głównie zaprojektowane jako badanie farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2). W punkcie początkowym pacjenci mieli idiopatyczne TNP (31 pacjentów [86%]) lub rodzinne TNP (5 pacjentów [14%]), i mieli II klasę czynnościową według klasyfikacji WHO (n = 23, 64%) lub klasę III (n = 13, 36%). W badaniu FUTURE 1 mediana ekspozycji na leczenie objęte badaniem wyniosła 13,1 tygodnia (zakres: 8,4 do 21,1). 33 z tych pacjentów kontynuowało leczenie bozentanem w postaci tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, w dawce 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę w fazie rozszerzonej badania FUTURE 2, bez grupy kontrolnej, z medianą łącznego okresu leczenia wynoszącą 2,3 roku (zakres: 0,2 do 5,0 lat). W punkcie początkowym badania FUTURE 1 dziewięciu pacjentów otrzymywało epoprostenol. Dziewięciu pacjentów po raz pierwszy otrzymało lek skierowany swoiście przeciwko TNP podczas badania. Estymata Kaplana-Meiera dla okresu bez zdarzeń związanych z nasileniem TNP (zgon, przeszczepienie płuc lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia TNP) w ciągu 2 lat wynosiła 78,9%. Estymata Kaplana-Meiera dla ogólnego przeżycia w ciągu 2 lat wynosiła 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)
W tym badaniu, prowadzonym metodą otwartą z randomizacją, z zastosowaniem bozentanu w dawce 32 mg w postaci tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, 64 dzieci ze stabilnym TNP w wieku od 3 miesięcy do 11 lat przydzielono losowo do 24-tygodniowego leczenia bozentanem w dawce 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (n=33) lub 2 mg/kg mc. trzy razy na dobę (n=31). 43 (67,2%) pacjentów było w wieku od ≥ 2 lat do 11 lat, 15 (23,4%) w wieku od 1 roku do 2 lat, a 6 (9,4%) w wieku od 3 miesięcy do 1 roku. Badanie to było głównie zaprojektowane jako badanie farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2), a kryteria oceny skuteczności miały tylko charakter eksploracyjny. Etiologia TNP, zgodnie z klasyfikacją Dana Point, obejmowała idiopatyczne TNP (46%), dziedziczne TNP (3%), TNP związane z przebytą naprawczą operacją kardiochirurgiczną (38%) oraz TNP związane z wadą wrodzoną serca, związaną z przeciekiem lewo-prawym, włącznie z zespołem Eisenmengera (13%). W momencie rozpoczęcia leczenia w ramach badania pacjenci mieli I klasę czynnościową wg klasyfikacji WHO (n = 19, 29%), II klasę (n = 27, 42%) lub III klasę (n = 18, 28%). W momencie włączenia do badania pacjenci byli leczeni lekami przeciwko TNP (najczęściej samym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 [syldenafil] [35,9%], samym bozentanem [10,9%] oraz

skojarzeniem bozentanu, iloprostu i syldenafilu [10,9%]) i kontynuowali to leczenie przeciwko TNP podczas udziału w badaniu.

W momencie rozpoczęcia badania mniej niż połowa pacjentów włączonych do badania (45,3% [29/64]) otrzymywała bozentan w monoterapii, bez skojarzenia z innymi lekami przeciwko TNP. 40,6% (26/64) pacjentów kontynuowało monoterapię bozentanem przez 24 tygodnie leczenia w ramach badania bez nasilenia TNP. Analiza łącznej populacji włączonej do badania (64 pacjentów) wykazała, że w okresie leczenia większość z pacjentów pozostała w co najmniej stabilnym stanie (tzn. bez pogorszenia), biorąc pod uwagę nieswoistą wobec dzieci ocenę klasy czynnościowej wg klasyfikacji WHO (97% pacjentów otrzymujących lek dwa razy na dobę, 100% otrzymujących lek trzy razy na dobę) oraz skalę ogólnego wrażenia klinicznego wg lekarza (94% otrzymujących lek dwa razy na dobę, 93% otrzymujących lek trzy razy na dobę). Estymata Kaplana-Meiera dla okresu bez zdarzeń związanych z pogorszeniem TNP (zgon, przeszczepienie płuc lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia TNP) po 24 tygodniach wynosiła 96,9% i 96,7% w grupach otrzymujących bozentan, odpowiednio, dwa razy na dobę i trzy razy na dobę.

Nie wykazano żadnej korzyści klinicznej podczas podawania dawki 2 mg/kg mc. trzy razy na dobę w porównaniu do dawki 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

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

FUTURE 4 (AC-052-391)
Było to badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją i kontrolą placebo u wcześniaków i noworodków urodzonych o czasie (w wieku ciążowym 36-42 tygodni) z PPHN. Pacjenci z suboptymalną odpowiedzią na podawany wziewnie tlenek azotu (iNO), pomimo co najmniej 4-godzinnego ciągłego leczenia, byli leczeni bozentanem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, w dawce 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (n=13) lub placebo (n=8) przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, jako uzupełnienie leczenia iNO do czasu całkowitego odstawienia iNO lub stwierdzenia nieskuteczności leczenia (zdefiniowanej jako konieczność zastosowania membranowej oksygenacji pozaustrojowej [ang. extra-corporeal membrane oxygenation, ECMO] lub rozpoczęcie podawania innego leku rozszerzającego naczynia płucne), przez maksymalnie 14 dni.

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

Wyniki badania nie wskazują na dodatkową korzyść ze stosowania bozentanu w tej populacji:
- Mediana czasu do całkowitego odstawienia iNO wynosiła 3,7 dnia (95% przedział ufności [CI] 1,17; 6,95) w grupie otrzymującej bozentan i 2,9 dnia (95% CI 1,26; 4,23) w grupie placebo (p = 0,34).
- Mediana czasu do całkowitego odstawienia wentylacji mechanicznej wynosiła 10,8 dnia (95% CI 3,21; 12,21 dnia) w grupie otrzymującej bozentan i 8,6 dnia (95% CI 3,71; 9,66 dnia) w grupie placebo (p = 0,24).
- U jednego pacjenta z grupy otrzymującej bozentan leczenie było nieskuteczne (konieczność zastosowania ECMO zgodnie z protokołem), co stwierdzono na podstawie zwiększających się wartości wskaźnika oksygenacji w ciągu 8 godzin po pierwszej dawce badanego leku. Ten pacjent wrócił do zdrowia w ciągu 60 dni okresu obserwacji.

Jednoczesne stosowanie z epoprostenolem

Jednoczesne stosowanie bozentanu z epoprostenolem poddano ocenie w dwóch badaniach: AC-052-355 (BREATHE-2) oraz AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 było badaniem wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepym, prowadzonym w grupach równoległych, w którym podawano bozentan lub placebo 33 pacjentom z ciężkim TNP, którzy jednocześnie byli leczeni epoprostenolem. AC-052-356 było badaniem otwartym, niekontrolowanym, w czasie którego 10 z 19 pacjentów pediatrycznych otrzymywało równocześnie bozentan i epoprostenol w czasie 12-tygodniowego badania. Profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego nie różnił się od spodziewanego profilu

bezpieczeństwa każdego leku z osobna, a leczenie skojarzone było dobrze tolerowane u dzieci i dorosłych. Korzyści kliniczne takiego połączenia nie zostały wykazane.

Twardzina układowa z obecnymi owrzodzeniami palców

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne bozentanu zostały głównie udokumentowane u zdrowych ochotników. Ograniczone dane dotyczące pacjentów pokazują, że ekspozycja na działanie bozentanu u pacjentów dorosłych z TNP jest około dwukrotnie większa niż u zdrowych osób dorosłych.

U zdrowych ochotników właściwości farmakokinetyczne bozentanu są zależne od dawki i czasu. Klirens i objętość dystrybucji zmniejszają się wraz ze zwiększeniem dawek stosowanych dożylnie i zwiększają się wraz z upływem czasu. Po podaniu doustnym, ekspozycja ogólnoustrojowa jest proporcjonalna do dawki, do wartości 500 mg. Podczas stosowania większych dawek doustnych, wartość C_{max} i AUC zwiększa się mniej niż proporcjonalnie do dawki.

Wchłanianie

U zdrowych ochotników, całkowita dostępność biologiczna bozentanu wynosi około 50% i nie zmienia się w zależności od spożywania pokarmu. Maksymalne stężenie w osoczu zostaje osiągnięte w ciągu 3 do 5 godzin.

Dystrybucja

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

Objętość dystrybucji (V_d), wynosząca około 18 litrów, została określona po podaniu dożylnie dawki 250 mg.

Metabolizm i eliminacja

Po pojedynczej dawce 250 mg podanej dożylnie, klirens wynosił 8,2 l/h. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi 5,4 godziny.

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

Bozentan jest wydalany z żółcią, po zmetabolizowaniu w wątrobie pod wpływem CYP2C9 oraz CYP3A4 – izoenzymów cytochromu P450. Mniej niż 3% podanej doustnie dawki zostaje wydalone w moczu w postaci niezmienionej.

W wyniku metabolizmu bozentanu powstają trzy metabolity, z których tylko jeden wykazuje aktywność farmakologiczną. Metabolit ten wydalany jest głównie w postaci niezmienionej, z żółcią. U pacjentów dorosłych, ekspozycja na ten aktywny metabolit jest większa niż u osobników zdrowych. U pacjentów z objawami cholestazy, ekspozycja na ten aktywny metabolit może się zwiększyć.

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

Dane uzyskane w badaniach *in vitro* pokazały, że bozentan nie wywiera istotnego działania hamującego na badane izoenzymy CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). W związku z tym, nie należy się spodziewać zwiększenia stężenia w osoczu leków metabolizowanych przez te izoenzymy podczas równoczesnego stosowania bozentanu.

Właściwości farmakokinetyczne w populacjach specjalnych

Opierając się na badanym zakresie każdej zmiennej, należy oczekiwać, że płeć, masa ciała, rasa lub wiek w populacji osób dorosłych nie wywierają istotnego wpływu na farmakokinetykę bozentanu.

Dzieci

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

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

u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży o masie ciała 10-20 kg, 20-40 kg i > 40 kg stanowiła, odpowiednio, 43%, 67% i 75% ogólnoustrojowej ekspozycji u dorosłych.

W badaniu AC-052-365 (FUTURE 1) produkt w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, podawano 36 dzieciom w wieku od 2 do 11 lat z TNP. Nie zaobserwowano proporcjonalności do dawki, ponieważ w stanie stacjonarnym stężenia bozentanu w osoczu i wartości AUC były podobne podczas przyjmowania doustnych dawek 2 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc. (AUC_{τ}: 3 577 ng·h/ml i 3 371 ng·h/ml dla dawki, odpowiednio, 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę i 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę). Średnia ekspozycja na bozentan u tych dzieci była równa około połowie ekspozycji u pacjentów dorosłych, otrzymujących dawkę podtrzymującą 125 mg dwa razy na dobę, ale w dużym stopniu pokrywała się z ekspozycjami u dorosłych.

W badaniu AC-052-373 (FUTURE 3) z zastosowaniem leku w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, ekspozycja na bozentan u pacjentów leczonych dawką 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę była podobna do obserwowanej w badaniu FUTURE 1. W ogólnej populacji badania (n = 31), dawka 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę spowodowała ekspozycję dobową wynoszącą 8 535 ng·h/ml; AUC_{τ} wynosiło 4 268 ng·h/ml (CV: 61%). U pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 2 lat ekspozycja dobowa wyniosła 7 879 ng·h/ml; AUC_{τ} wynosiło 3 939 ng·h/ml (CV: 72%). U pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 1 roku (n = 2) AUC_{τ} wynosiło 5 914 ng·h/ml (CV: 85%), a u pacjentów w wieku od 1 roku do 2 lat (n = 7) AUC_{τ} wynosiło 3 507 ng·h/ml (CV: 70%). U pacjentów w wieku powyżej 2 lat (n=22) ekspozycja dobowa wyniosła 8 820 ng·h/ml; AUC_{τ} wynosiło 4 410 ng·h/ml (CV: 58%). Podawanie bozentanu w dawce 2 mg/kg mc. trzy razy na dobę nie zwiększyło ekspozycji; ekspozycja dobowa wynosiła 7 275 ng·h/ml (CV: 83%, n=27).

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

W badaniu AC-052-391 (FUTURE 4), przeprowadzonym u noworodków, stężenie bozentanu zwiększało się powoli i stale w pierwszym odstępie pomiędzy dawkami, co powodowało małą ekspozycję (AUC_{0-12} we krwi pełnej: 164 ng·h/ml, n = 11). W stanie stacjonarnym, AUC_{τ} wynosiło 6 165 ng·h/ml (CV: 133%, n = 7) i było podobne do ekspozycji obserwowanej u dorosłych pacjentów z TNP otrzymujących 125 mg dwa razy na dobę, biorąc pod uwagę stosunek dystrybucji we krwi/osoczu wynoszący 0,6.

Nieznane są konsekwencje tych odkryć pod względem hepatotoksyczności. Płeć ani jednoczesne dożylne stosowanie epoprostenolu nie miały znaczącego wpływu na farmakokinetykę bozentanu.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (klasa A w klasyfikacji Childa-Pugha) nie zaobserwowano istotnych zmian w farmakokinetyce. Wartość AUC bozentanu w stanie stacjonarnym była o 9% większa, a wartość AUC aktywnego metabolitu Ro 48-5033 wynosiła o 33% więcej u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby niż u zdrowych ochotników.

Wpływ umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby (klasy B w skali Childa-Pugha) na farmakokinetykę bozentanu i jego głównego metabolitu Ro 48-5033 był oceniany w badaniu z udziałem 5 pacjentów z nadciśnieniem płucnym, związanym z nadciśnieniem wrotnym i zaburzeniem czynności wątroby klasy B w skali Childa-Pugha, oraz 3 pacjentów z TNP o innym podłożu i z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby klasy B w skali Childa-Pugha, średnie (95% CI) AUC bozentanu w stanie stacjonarnym wynosiło 360 (212-613) ng·h/ml, tzn. było 4,7 razy większe, a średnie (95% CI) AUC czynnego metabolitu Ro 48-5033 wynosiło 106 (58,4-192) ng·h/ml, tzn. było 12,4 razy większe niż u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (bozentan: średnie [95% CI] AUC: 76,1 [9,07-638] ng·h/ml; Ro 48-5033: średnie [95% CI] AUC: 8,57 [1,28-57,2] ng·h/ml. Pomimo niewielkiej liczby włączonych do badania pacjentów i dużej zmienności, dane te wskazują na znaczące zwiększenie ekspozycji na bozentan

i jego główny metabolit Ro 48-5033 u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasy B w skali Childa-Pugha).

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby klasy C w skali Childa-Pugha nie badano farmakokinetyki bozentanu. Produkt Tracleer jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, tzn. klasy B lub C w skali Childa-Pugha (patrz punkt 4.3).

Zaburzenie czynności nerek
U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15–30 ml/min), stężenie bozentanu w osoczu jest mniejsze o około 10%. Stężenie metabolitów bozentanu w osoczu wynosiło około dwukrotnie więcej u tych pacjentów w porównaniu do osobników z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. Brak specyficznego doświadczenia klinicznego u pacjentów poddawanych hemodializie. Biorąc pod uwagę właściwości fizykochemiczne oraz duży stopień wiązania z białkami, należy przypuszczać, że hemodializa nie będzie w znaczącym stopniu usuwać z krwiobiegu bozentanu (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dwuletnie badanie dotyczące rakotwórczości przeprowadzone na myszach, wykazało zwiększenie łącznej częstości występowania gruczolaków i raków wątrobowokomórkowych u samców, gdy stężenia w osoczu były około 2 do 4 razy większe od stężeń w osoczu uzyskiwanych po dawkach terapeutycznych u ludzi; nie obserwowano takiego zjawiska u samic. U szczurów, doustne podawanie bozentanu przez 2 lata powodowało niewielkie, znamienne zwiększenie łącznej częstości występowania gruczolaków i raków pęcherzykowych tarczycy u samców, gdy stężenia w osoczu były około 9 do 14 razy wyższe niż stężenia uzyskiwane po dawkach terapeutycznych u ludzi; nie obserwowano takiego zjawiska u samic. Bozentan w badaniach genotoksyczności nie wykazywał takiego działania. U szczurów wystąpiły oznaki łagodnych zaburzeń hormonalnych tarczycy, wywoływanych przez bozentan. Niemniej jednak nie było oznak, aby bozentan wywierał wpływ na czynność tarczycy (tyroksyna, TSH) u ludzi.

Wpływ bozentanu na czynność mitochondriów jest nieznany.

Wykazano, że bozentan ma działanie teratogenne u szczurów, gdy stężenia w osoczu 1,5-krotnie przekraczają stężenia uzyskiwane po dawkach terapeutycznych u ludzi. Działanie teratogenne, w tym wystąpienie wad rozwojowych głowy i twarzoczaszki oraz dużych naczyń, było zależne od dawki.

Podobieństwa w zakresie rodzajów wad wrodzonych obserwowanych w badaniach innych antagonistów receptora ET i myszy pozbawionych receptora ET (*ET knock-out mice*) wskazują na działania typowe dla całej grupy. U kobiet w wieku rozrodczym muszą być podjęte odpowiednie środki ostrożności (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.6).

Długotrwałe podawanie antagonistów receptorów endotelinowych gryzoniom wiąże się z zanikiem kanalików nasiennych w jądrach i zaburzeniem płodności.

W badaniach dotyczących płodności u samców i samic szczurów nie zaobserwowano wpływu na liczbę, ruchliwość i żywotność plemników, kopulację i płodność po ekspozycji, odpowiednio, 21 razy i 43 razy większej od oczekiwanej ekspozycji terapeutycznej u ludzi, ani też żadnego niepożądanego działania na rozwój zarodka przed implantacją, ani na jego implantację.

Nieznaczne zwiększenie częstości występowania zaniku kanalików nasiennych w jądrach zaobserwowano u szczurów, którym podawano doustnie bozentan w tak małej dawce, jak 125 mg/kg mc./dobę (około 4-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi [ang. maximum recommended human dose, MRHD], najmniejsza badana dawka) przez dwa lata, ale nie zaobserwowano przy dużej dawce 1500 mg/kg mc./dobę (około 50-krotność MRHD) podawanej przez 6 miesięcy. W badaniu toksyczności u młodych szczurów, w którym szczury otrzymywały bozentan od dnia 4 *post partum* do dorosłości, po zakończeniu podawania zaobserwowano zmniejszenie masy

bezwzględnej jąder i najądrzy oraz zmniejszenie liczby plemników w najądrzach. Wartość NOAEL była 21 razy (w dniu 21 *post partum*) oraz 2,3 raza (dzień 69 *post partum*) większa od ekspozycji terapeutycznej u ludzi.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon
Glicerolu dibehenian
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:
Hypromeloza
Glicerolu trioctan
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Etyloceluloza

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata
W przypadku białych butelek z polietylenu o dużej gęstości należy zużyć produkt w ciągu 30 dni od pierwszego otwarcia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Dotyczy blistrów z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium:
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Dotyczy białych butelek z polietylenu o dużej gęstości:
Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tracleer 62,5 mg tabletki powlekane
Blistry z PVC/PE/PVDC/Aluminium zawierają 14 tabletek powlekanych.
Pudełka tekturowe zawierają 14, 56 lub 112 tabletek powlekanych.

Białe butelki z polietylenu o dużej gęstości z pochłaniającym wilgoć żelem krzemionkowym zawierające 56 tabletek powlekanych.
Pudełka zawierają 56 tabletek powlekanych.

Tracleer 125 mg tabletki powlekane
Blistry z PVC/PE/PVDC/Aluminium zawierają 14 tabletek powlekanych.
Pudełka tekturowe zawierają 56 lub 112 tabletek powlekanych.

Białe butelki z polietylenu o dużej gęstości z pochłaniającym wilgoć żelem krzemionkowym zawierają 56 tabletek powlekanych.
Pudełka zawierające 56 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tracleer 62,5 mg tabletki powlekane
EU/1/02/220/001
EU/1/02/220/002
EU/1/02/220/003
EU/1/02/220/007

Tracleer 125 mg tabletki powlekane
EU/1/02/220/004
EU/1/02/220/005
EU/1/02/220/008

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 maja 2002 roku

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 kwietnia 2012 roku

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.09.2025

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.