

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trocordis, 62,5 mg, tabletki powlekane

Trocordis, 125 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 62,5 mg bozentanu (w postaci bozentanu jednowodnego).

Każda tabletką powlekana zawiera 125 mg bozentanu (w postaci bozentanu jednowodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

[62,5 mg]

Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 6 mm, z wytłoczeniem „111” po jednej stronie i „A” po drugiej stronie.

[125 mg]

Jasnożółte, obustronnie wypukłe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, o wymiarach 10,7 mm x 5,1 mm z wytłoczeniem „117” po jednej stronie i „A” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w celu poprawy wydolności wysiłkowej oraz zmniejszenia objawów u pacjentów w III klasie czynnościowej według klasyfikacji WHO. Wykazano skuteczność w:

- Pierwotnym (idiopatycznym i dziedzicznym) tętnicznym nadciśnieniu płucnym
- Wtórny tętnicznym nadciśnieniu płucnym w przebiegu twardziny układowej bez znaczącej śródmiąższowej choroby płuc
- Tętnicznym nadciśnieniu płucnym związanym z wrodzonymi przeciekami systemowo-płucnymi i zespołem Eisenmengera

Wykazano również pewną poprawę u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym w II klasie czynnościowej według klasyfikacji WHO (patrz punkt 5.1).

Bozentan jest również wskazany w ograniczaniu liczby nowych owrzodzeń palców u pacjentów z twardziną układową i obecnymi owrzodzeniami palców (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tętnicze nadciśnienie płucne

Leczenie powinno być rozpoczynane i kontrolowane wyłącznie przez lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Dorośli

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

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne dotyczące dzieci wykazały, 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 bozentanu powyżej 2 mg/kg masy ciała ani po zwiększeniu częstości dawkowania 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.

W przypadku tego produktu leczniczego nie ma możliwości zastosowania dawki 2 mg/kg u dzieci o masie ciała mniejszej niż 31 kg i dzieci mieszczących się w innych przedziałach masy ciała. U takich pacjentów konieczne jest zastosowanie bozentanu w tabletkach o mniejszej mocy. Dostępne są inne leki zawierające bozentan, które można zastosować.

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

Postępowanie w przypadkach klinicznego pogorszenia TNP

W przypadku pogorszenia stanu klinicznego (np. skrócenia dystansu pokonywanego w 6- minutowym teście marszu o co najmniej 10% w porównaniu z pomiarem sprzed leczenia) pomimo podawania bozentanu przez co najmniej 8 tygodni (dawki docelowej przez co najmniej 4 tygodnie), należy rozważyć inne sposoby leczenia. Niektórzy pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź po 8 tygodniach leczenia bozentanem, mogą jednak zareagować pozytywnie dopiero po dodatkowych 4–8 tygodniach leczenia.

W przypadku wystąpienia późnego pogorszenia stanu klinicznego, pomimo leczenia bozentanem (np. po kilku miesiącach leczenia), należy dokonać ponownej oceny leczenia. U niektórych pacjentów, którzy nie odpowiadają na bozentan podawany dwa razy na dobę w dawce 125 mg, wydolność wysiłkowa może nieco ulec poprawie po zwiększeniu dawki do 250 mg 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 leczenia

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące nagłego przerwania terapii bozentanem u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Nie obserwowano oznak ostrego nawrotu objawów choroby. Jednakże, w celu uniknięcia 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 uważne kontrolowanie pacjenta.

W przypadku podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia produktem leczniczym Trocordis, należy odstawiać go stopniowo, jednocześnie wprowadzając inne leczenie.

Twardzina układowa z obecnymi owrzodzeniami palców

Leczenie powinien rozpoczynać i monitorować wyłącznie lekarz posiadający doświadczenie w leczeniu twardziny układowej.

Dorośli

Stosowanie produktu leczniczego Trocordis należy rozpocząć od dawki 62,5 mg, dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie zwiększyć dawkę do dawki podtrzymującej 125 mg, dwa razy na dobę. To samo zalecenie dotyczy wznowienia leczenia produktem leczniczym Trocordis po jego przerwaniu (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie z kontrolowanego badania klinicznego w tym wskazaniu jest ograniczone do 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

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Trocordis u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania produktu Trocordis u dzieci z tym schorzeniem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. U pacjentów poddawanych hemodializie nie ma konieczności dostosowania dawki (punkt patrz 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie ma konieczności dostosowania dawki.

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby, tj. klasa B lub C w klasyfikacji Childa-Pugha, (patrz punkt 5.2).
- Wartości początkowe aminotransferaz wątrobowych, tj. aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT), większe niż trzykrotna wartość górnej granicy normy (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 bozentanu u pacjentów z ciężkim tętniczym nadciśnieniem płucnym. 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 tętniczym nadciśnieniem płucnym w I klasie czynnościowej wg WHO.

Leczenie bozentanem można rozpocząć wyłącznie wówczas, gdy ogólnoustrojowe skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosi więcej niż 85 mm Hg.

Nie wykazano korzystnego wpływu bozentanu na gojenie się istniejących owrzodzeń 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 pojawiają się zazwyczaj w ciągu pierwszych 26 tygodni leczenia, ale mogą też występować w późniejszym okresie leczenia (patrz punkt 4.8). Zmiany te mogą być częściowo spowodowane kompetycyjnym hamowaniem eliminacji soli kwasów żółciowych z hepatocytów, lecz z występowaniem zaburzeń czynności wątroby są prawdopodobnie związane także inne mechanizmy, których jak dotąd jednoznacznie nie ustalono. Niewykluczone, że należy do nich kumulacja bozentanu w hepatocytach, która prowadzi do cytolizy z potencjalnie ciężkim uszkodzeniem wątroby lub mechanizm immunologiczny. Ryzyko zaburzeń czynności wątroby może być także zwiększone podczas jednoczesnego stosowania bozentanu z lekami hamującymi wydzielania soli kwasów żółciowych, np.: ryfampicyną, glibenklamidem i cyklosporyną A (patrz punkty 4.3 i 4.5), lecz dane w tym zakresie są ograniczone.

Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w odstępach miesięcznych podczas stosowania produktu leczniczego Trocordis, należy oznaczać aktywność aminotransferaz wątrobowych. Dodatkowo, aktywność aminotransferaz należy oznaczać po upływie 2 tygodni od każdego zwiększenia dawki.

Zalecenia w przypadku zwiększenia aktywności AlAT i AspAT

Aktywność

AlAT i AspAT Zalecenia dotyczące leczenia i obserwacji

- | | |
|---|---|
| $> 3 \text{ i } \leq 5 \times \text{GGN}$ | Wynik taki należy potwierdzić w powtórny badaniu; w przypadku jego potwierdzenia, u każdego pacjenta indywidualnie należy podjąć decyzję o kontynuowaniu stosowania produktu leczniczego Trocordis, zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie produktu leczniczego Trocordis (patrz punkt 4.2). Aktywność aminotransferaz należy kontrolować przynajmniej co 2 tygodnie. Jeżeli aktywność aminotransferaz powróci do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, należy rozważyć kontynuację lub wznowienie leczenia produktem leczniczym Trocordis, zgodnie z niżej opisanymi warunkami. |
| $> 5 \text{ i } \leq 8 \times \text{GGN}$ | Wynik taki należy potwierdzić w powtórny badaniu; w przypadku jego potwierdzenia należy przerwać leczenie i kontrolować aktywność aminotransferaz przynajmniej co 2 tygodnie. Jeżeli aktywność aminotransferaz powróci do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, należy rozważyć wznowienie leczenia produktem leczniczym Trocordis, zgodnie z niżej opisanymi warunkami. |
| $> 8 \times \text{GGN}$ | Leczenie produktem Trocordis musi zostać przerwane; nie należy rozważać wznowienia leczenia. |

W przypadku wystąpienia klinicznych objawów uszkodzenia wątroby, tj. nudności, wymiotów, gorączki, bólu brzucha, żółtaczk, nietypowej senności lub przemęczenia, objawów

grypopodobnych (ból stawów, ból mięśniowy, gorączka), **leczenie musi zostać przerwane i nie należy rozważać wznowienia leczenia produktem leczniczym Trocordis.**

Wznowienie leczenia

Wznowienie leczenia produktem leczniczym Trocordis należy rozważać wyłącznie wówczas, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem oraz gdy aktywność aminotransferaz znajduje się w zakresie wartości sprzed leczenia. Wskazana jest konsultacja hepatologa. Wznowienie leczenia musi być zgodne z zaleceniami wymienionymi w punkcie 4.2. **Aktywność aminotransferaz należy skontrolować w ciągu 3 dni od ponownego rozpoczęcia leczenia, potem po dalszych 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 klinicznych kontrolowanych placebo, związanych z podawaniem bozentanu zmniejszenie stężenia hemoglobiny nie było postępujące i ulegało ustabilizowaniu po upływie pierwszych 412 tygodni leczenia. Zaleca się oznaczenie 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 tego zjawiska oraz konieczności leczenia specjalistycznego. W okresie po wprowadzeniu bozentanu do obrotu zgłaszano przypadki niedokrwistości wymagającej przetoczenia masy erytrocytarnej (patrz punkt 4.8).

Kobiety w wieku rozrodczym

Ze względu na fakt, że produkt leczniczy Trocordis może powodować nieskuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych i biorąc pod uwagę ryzyko nasilenia nadciśnienia płucnego podczas ciąży, jak również działanie teratogenne obserwowane u zwierząt:

- Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Trocordis 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 leczniczym Trocordis.
- Zaleca się comiesięczne przeprowadzanie testu ciążowego podczas leczenia, co umożliwi wczesne wykrycie ciąży.

Dodatkowe informacje, patrz punkt 4.5 i 4.6.

Choroba żylna-okluzyjna płuc

Donoszono o przypadkach obrzęku płuc związanego ze stosowaniem leków rozszerzających naczynia krwionośne (głównie prostacyklin) u pacjentów z chorobą żylna-okluzyjna płuc. Dlatego też w przypadku wystąpienia objawów obrzęku płuc podczas podawania bozentanu pacjentom z tętniczym nadciśnieniem płucnym, należy rozważyć możliwość związanej z tym choroby zarostowej płuc. W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, doniesienia o obrzęku płuc u pacjentów otrzymujących bozentan, u których podejrzewano chorobę zarostową płuc należały do rzadkości.

Pacjenci z tętniczym 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 zastoinowej 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. W chwili zakończenia tego badania nie stwierdzono różnicy w ogólnej liczbie hospitalizacji z powodu niewydolności serca ani liczbie zgonów między pacjentami leczonymi bozentanem a otrzymującymi placebo. Z tego względu zaleca się kontrolowanie pacjentów w kierunku wystąpienia objawów zatrzymania płynów w organizmie (np. zwiększenie masy ciała), szczególnie jeżeli jednocześnie chorują 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 leczniczym Trocordis.

Tętnicze nadciśnienie płucne związane z zakażeniem wirusem HIV

Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu bozentanu w badaniach klinicznych u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym związanym z zakażeniem wirusem HIV, leczonych lekami przeciwwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1). Badanie interakcji między bozentanem a lopinawirem+rytonawirem u zdrowych ochotników wykazało zwiększone stężenia bozentanu w osoczu, przy czym stężenie maksymalne występowało w ciągu pierwszych 4 dni leczenia (patrz punkt 4.5). Rozpoczynając leczenie produktem leczniczym Trocordis u pacjentów wymagających podawania dwóch inhibitorów proteazy, z których jeden to rytonawir, należy ściśle monitorować, zwłaszcza na początku fazy wstępnej, jak pacjent toleruje produkt leczniczy Trocordis w celu wykrycia niedociśnienia, oraz wykonywać badania czynności wątroby. Nie można wykluczyć zwiększonego długoterminowego ryzyka hepatotoksyczności oraz hematologicznych działań niepożądanych terapii skojarzonej bozentanem i przeciwwretrowirusowymi 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 przeciwwretrowirusowego, pacjentów tych należy również dokładnie kontrolować pod kątem zakażenia wirusem HIV.

Wtórne tętnicze nadciśnienie płucne w przebiegu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP)

Bezpieczeństwo i tolerancję bozentanu oceniano w trwającym 12 tygodni eksploracyjnym 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 zmniejszenie saturacji. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była duszność, która ustępowała po odstawieniu bozentanu.

Równoczesne stosowanie z innymi lekami

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Trocordis z glibenklamidem, flukonazolem i ryfampicyną. Dalsze informacje podane są w punkcie 4.5.

Należy unikać jednoczesnego podawania z produktem leczniczym Trocordis 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 działanie indukujące CYP2C19. Dlatego, jeśli jednocześnie podawany jest Trocordis, w osoczu zmniejszy się stężenie substancji metabolizowanych przez te izoenzymy. Należy wziąć pod uwagę możliwość zmienionej skuteczności leków metabolizowanych przez te izoenzymy. Może zaistnieć konieczność dostosowania dawki takich leków, zmiany dawki lub zaprzestania leczenia po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia produktem leczniczym Trocordis.

Bozentan jest metabolizowany przez CYP2C9 oraz CYP3A4. Hamowanie tych izoenzymów może skutkować zwiększeniem stężenia 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 CYP2C9 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 leczniczym Trocordis .

Cyklosporyna A: przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Trocordis 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 po podaniu bozentanu w monoterapii. W stanie stacjonarnym, stężenia bozentanu w osoczu były 3 do 4-krotnie większe niż podczas stosowania bozentanu w monoterapii. Mechanizm tej interakcji to najprawdopodobniej hamowanie przez cyklosporynę wychwytu bozentanu przez hepatocyty, zachodzącego za pośrednictwem białka transportującego. Stężenie cyklosporyny A (substratu CYP3A4) we krwi zmniejszyło się o około 50%. Jest to najprawdopodobniej wywołane działaniem indukującym CYP3A4 bozentanu.

Takrolimus, syrolimus: brak danych dotyczących jednoczesnego stosowania takrolimusu lub syrolimusu i bozentanu u ludzi. Jednoczesne podawanie takrolimusu lub syrolimusu i produktu leczniczego Trocordis może powodować zwiększenie stężenia bozentanu w osoczu, analogiczne jak podczas podawania z cyklosporyną A. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Trocordis może zmniejszać stężenie takrolimusu i syrolimusu w osoczu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Trocordis i takrolimusu lub syrolimusu. Pacjenci, u których konieczne jest leczenie skojarzone tymi lekami powinni być stale monitorowani w kierunku wystąpienia działań niepożądanych, wynikających z zastosowania produktu leczniczego Trocordis oraz powinni mieć oznaczane stężenia takrolimusu i syrolimusu we krwi.

Glibenklamid: jednoczesne podawanie bozentanu w dawce 125 mg, dwa razy na dobę przez 5 dni zmniejsza stężenie glibenklamidu (substratu CYP3A4) o 40%, co wiąże się z potencjalnie znaczącym zmniejszeniem działania hipoglikemizującego. Stężenia bozentanu w osoczu zmniejszyły się o 29%. Dodatkowo, u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone zaobserwowano zwiększoną częstość zwiększenia 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 sulfonilomocznika.

Ryfampicyna: jednoczesne podawanie bozentanu w dawce 125 mg, dwa razy na dobę z ryfampicyną, silnym induktorem CYP2C9 i CYP3A4, 9 zdrowym ochotnikom przez 7 dni 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 bozentanem. Brak danych dotyczących innych induktorów CYP3A4, takich jak karbamazepina, fenobarbital, fenytoina oraz ziele dziurawca, niemniej jednak 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 inhibitory proteazy podawane jednocześnie z rytonawirem): jednoczesne podawanie bozentanu w dawce 125 mg, dwa razy na dobę i lopinawiru+rytonawiru w dawce 400+100 mg, dwa razy na dobę, przez okres 9,5 dnia u zdrowych ochotników wywołało początkowe najmniejsze stężenia bozentanu w osoczu 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 wychwyty bozentanu przez hepatocyty, zachodzącego za pośrednictwem białka transportującego oraz hamowaniem CYP3A4 skutkującym zmniejszeniem klirensu bozentanu. Podczas jednoczesnego podawania lopinawiru+rytonawiru lub innych inhibitorów proteazy, podawanych jednocześnie z rytonawirem należy obserwować jak pacjent toleruje Trocordin.

Podczas jednoczesnego podawaniu bozentanu przez 9,5 dnia, stężenia lopinawiru i rytonawiru w osoczu zmniejszyły się do poziomu nie mającego znaczenia klinicznego (odpowiednio o około 14% i 17%). Jednak pełne działanie indukujące bozentanu mogło nie zostać osiągnięte i nie można wykluczyć dalszego zmniejszenia stężeń inhibitorów proteazy. Zaleca się uważne monitorowanie przebiegu leczenia u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Podobnych efektów można spodziewać się podczas jednoczesnego podawania innych inhibitorów proteazy z rytonawirem (patrz punkt 4.4).

Inne leki przeciwretrowirusowe: brak danych dotyczących specyficznych zaleceń podczas jednoczesnego stosowania 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 stosowania tych leków.

Hormonalne środki antykoncepcyjne: jednoczesne stosowanie bozentanu w dawce 125 mg, dwa razy na dobę przez 7 dni z pojedynczą dawką doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego 1 mg noretysteronu + 35 µg etynyloestradolu zmniejszyło wartość AUC noretysteronu i etynyloestradolu odpowiednio o 14% i 31%. Jednakże w pojedynczych przypadkach ekspozycja zmniejszyła się o odpowiednio 56% i 66%. Z tego względu 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) jak i R-warfaryny (substratu CYP3A4) o odpowiednio 29% i 38%. Doświadczenie kliniczne dotyczące jednoczesnego podawania bozentanu i warfaryny pacjentom z tętnicznym nadciśnieniem płucnym nie doprowadziło do istotnych klinicznie zmian w wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR) ani w wielkości dawki warfaryny (wartości początkowe w porównaniu z końcowymi, odnotowanymi w przebiegu badań klinicznych). Dodatkowo, częstość 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 doustnych leków przeciwzakrzepowych podczas rozpoczynania leczenia bozentanem, jednakże zaleca się szczególnie uważne monitorowanie wskaźnika INR, szczególnie na początku leczenia bozentanem i w okresie zwiększania jego dawki.

Symwastatyna: jednoczesne stosowanie bozentanu w dawce 125 mg, dwa razy na dobę przez 5 dni powodowało zmniejszenie stężenia symwastatyny (substratu CYP3A4) oraz jej czynnego metabolitu β-hydroksykwasu w osoczu o odpowiednio 34% i 46%. Jednoczesne podawanie symwastatyny nie miało wpływu na stężenie bozentanu w osoczu. Należy rozważyć monitorowanie stężenia cholesterolu i odpowiednie dostosowanie dawki.

Ketokonazol: jednoczesne podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, z bozentanem w dawce 62,5 mg dwa razy na dobę przez 6 dni powodowało około dwukrotne zwiększenie stężenia bozentanu w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Trocordin. Chociaż nie zaobserwowano takiego działania podczas badań *in vivo*, należy się spodziewać podobnego zwiększenia stężenia bozentanu w osoczu podczas podawania innych silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak itrakonazol lub rytonawir). Niemniej jednak, u pacjentów z wolnym metabolizmem CYP2C9, przyjmujących jednocześnie inhibitory CYP3A4, istnieje ryzyko znacznego wzrostu stężenia bozentanu w osoczu, mogącego prowadzić do potencjalnie szkodliwych działań niepożądanych.

Epoprostenol: ograniczone dane uzyskane podczas badania (AC-052-356 [BREATHE-3]), w którym 10 dzieci otrzymywało bozentan jednocześnie z epoprostenolem, wskazują, że zarówno po podaniu

jednokrotnym, jak i wielokrotnym, wartości C_{max} i AUC bozentanu u pacjentów otrzymujących epoprostenol we wlewie dożylnym ciągłym lub nieotrzymujących tego leku były zbliżone (patrz punkt 5.1).

Sildenafil: jednoczesne podawanie bozentanu w dawce 125 mg, dwa razy na dobę (stan stacjonarny) z sildenafiliem w dawce 80 mg, trzy razy na dobę (w stanie stacjonarnym) przez 6 dni zdrowym ochotnikom doprowadziło do zmniejszenia wartości AUC sildenafilu o 63% oraz do zwiększenia wartości AUC bozentanu o 50%. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania tych leków.

Digoksyna: jednoczesne podawanie bozentanu w dawce 500 mg, dwa razy na dobę z digoksyną przez 7 dni 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 wystarczających danych dotyczących stosowania bozentanu u kobiet w ciąży. Potencjalne zagrożenie dla człowieka jest jeszcze nieznane. Trocordis jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Trocordis 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 Trocordis może powodować nieskuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). Dlatego kobietom w wieku rozrodczym nie wolno stosować antykoncepcji hormonalnej (w tym środków doustnych, podawanych we wstrzyknięciach, systemów transdermalnych lub implantów), jako jedynej metody antykoncepcji, muszą one stosować dodatkową lub inną skuteczną metodę antykoncepcyjną. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, jakiej porady dotyczącej antykoncepcji udzielić konkretnej pacjentce, zalecana jest konsultacja z lekarzem ginekologiem. Ze względu na potencjalną nieskuteczność antykoncepcji hormonalnej podczas leczenia produktem leczniczym Trocordis oraz na ryzyko znacznego nasilenia nadciśnienia płucnego podczas ciąży zaleca się comiesięczne wykonywanie testu ciążowego, umożliwiającego wczesne wykrycie ciąży.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania bozentanu do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia produktem leczniczym Trocordis.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały wpływ na jądra (patrz punkt 5.3). W badaniu oceniającym wpływ bozentanu na czynność jąder u pacjentów z TNP, u 8 z 24 pacjentów wykazano zmniejszenie stężenia plemników w nasieniu o co najmniej 42% wobec wartości początkowej po 3 lub 6 miesiącach leczenia bozentanem. Biorąc pod uwagę te obserwacje i dane przedkliniczne, nie można wykluczyć szkodliwego wpływu bozentanu na spermatogenezę u mężczyzn. Nie można wykluczyć długookresowego wpływu leczenia bozentanem na płodność dzieci płci męskiej.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących bezpośredniego wpływu bozentanu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Trocordis może jednak powodować niedociśnienie, którego objawami są

zawroty głowy, niewyraźne widzenie lub omdlenia, co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W 20 badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych w różnych wskazaniach 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, przy częstości co najmniej 0,5% większej niż w przypadku placebo. Najczęstsze działania niepożądane to ból głowy (11,5%), obrzęk/zatrzymanie płynów (13,2%), nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby (10,9%) i niedokrwistość/zmniejszenie stężenia hemoglobiny (9,9%).

Leczenie bozentanem powodowało zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i zmniejszenie stężenia hemoglobiny (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Działania niepożądane bozentanu obserwowane w 20 kontrolowanych placebo badaniach oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu są uporządkowane zgodnie z częstością występowania według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) 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 w zakresie działań niepożądanych między ogólnym zbiorem danych i zatwierdzonymi wskazaniami.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny (patrz punkt 4.4)
	Częstość nieznana	Niedokrwistość lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny wymagające przetoczenia masy erythrocytarnej 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	Częstość nieznana	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca ^{1,4}
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nagłe zaczerwienienie twarzy
	Często	Niedociśnienie tętnicze ^{1,4}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Niedrożność nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Choroba refluksowa przełyku Biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (patrz punkt 4.4)
	Niezbyt często	Zwiększona aktywność aminotransferaz związana z zapaleniem wątroby (w tym możliwe zaostrzenie istniejącego zapalenia wątroby) i (lub) żółtaczką ¹ (patrz punkt 4.4)
	Rzadko	Marskość wątroby, niewydolność wątroby ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Rumień
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk, zatrzymanie płynów 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 wystąpiły u 13,2% pacjentów przyjmujących bozentan i 10,9% pacjentów przyjmujących placebo.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki niewyjaśnionej marskości wątroby po długotrwałym leczeniu bozentanem pacjentów z wieloma współistniejącymi chorobami przy użyciu wielu produktów leczniczych. Zgłaszano również rzadkie przypadki niewydolności wątroby, potwierdzające znaczenie ścisłego przestrzegania miesięcznego harmonogramu monitorowania czynności wątroby podczas leczenia produktem leczniczym Trocordis (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Niekontrolowane badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży:

Profil bezpieczeństwa w pierwszym otwartym, niekontrolowanym badaniu u dzieci i młodzieży, z zastosowaniem bozentanu w postaci tabletek powlekanych (BREATHE-3: n = 19, mediana wieku 10 lat [zakres 3–15 lat], w którym podawano bozentan w dawce 2 mg/kg mc., dwa razy na dobę; czas leczenia 12 tygodni) był zbliżony do obserwowanego w badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z TNP. W badaniu BREATHE-3, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: nagłe zaczerwienienie 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 postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 32 mg (badanie FUTURE 1/2, FUTURE 3/Rozszerzenie) objęła łącznie 100 dzieci, którym podawano bozentan 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 6 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 czasu leczenia wynosiła 71,8 tygodnia (zakres 0,4–258 tygodni).

Profil bezpieczeństwa w tej zbiorczej analizie niekontrolowanych badań klinicznych u dzieci był podobny do obserwowanego w badaniach z udziałem 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 leczenie 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%), tętnicze nadciśnienie płucne (20%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (17%), gorączka (15%),

wymioty (13%), zapalenie oskrzeli (10%), ból brzucha (10%) i biegunka (10%). Nie stwierdzono znaczącej różnicy w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy pacjentami w wieku powyżej i poniżej 2 lat, jednakże porównanie objęło tylko 21 pacjentów 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 u odpowiednio 9% i 5% pacjentów.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym u pacjentów z PPHN (FUTURE-4) łącznie 13 noworodków było leczonych bozentanem w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, w dawce 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę (8 pacjentów otrzymywało placebo). Mediana czasu leczenia bozentanem i przyjmowania 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 przyjmujących placebo były: niedokrwistość lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny (odpowiednio, 7 i 2 pacjentów), uogólniony obrzęk (3 i 0 pacjentów) oraz wymioty (2 i 0 pacjentów).

Nieprawidłowości w oznaczeniach laboratoryjnych

Nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby

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

Mechanizm tego działania niepożądanego jest niejasny. Zwiększona aktywność aminotransferaz może ustąpić spontanicznie podczas kontynuacji leczenia dawką podtrzymującą bozentanu 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, przy czym wartości te były ≥ 3 -krotnie większe od górnej granicy normy (GGN). U 3,6% pacjentów leczonych bozentanem i 0,4% pacjentów otrzymujących placebo obserwowano wzrost do poziomu $\geq 8 \times$ GGN. Zwiększenie aktywności aminotransferaz związane było ze zwiększonym stężeniem bilirubiny ($\geq 2 \times$ GGN), bez dowodów na niedrożności dróg żółciowych u 0,2% (5 pacjentów) leczonych bozentanem i 0,3% (6 pacjentów) otrzymujących placebo.

W zbiorczej analizie 100 pacjentów z TNP z niekontrolowanych badań dzieci FUTURE 1/2 i FUTURE 3/Rozszerzenie, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych do poziomu $\geq 3 \times$ GGN obserwowano u 2% pacjentów.

W badaniu FUTURE-4 obejmującym 13 noworodków z przetrwałym nadciśnieniem płucnym, leczonych bozentanem w dawce 2 mg/kg mc., dwa razy na dobę przez okres nieprzekraczający 10 dni (zakres 0,5–10,0 dni) nie było przypadków zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych $\geq 3 \times$ GGN podczas leczenia, wystąpił jednak jeden przypadek zapalenia wątroby 3 dni po zakończeniu leczenia bozentanem.

Hemoglobina

W kontrolowanych placebo badaniach u dorosłych zgłaszano zmniejszenie stężenia hemoglobiny z wartości początkowej do poniżej 10 g/dl u 8,0% 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 6 z 13 noworodków z przetrwałym nadciśnieniem płucnym, którym podawano bozentan podczas leczenia wystąpiło zmniejszenie stężenia hemoglobiny z wartości prawidłowych w chwili rozpoczęcia badania do wartości poniżej dolnej granicy normy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.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 był ból głowy o nasileniu małym do umiarkowanego.

Duże przedawkowanie może skutkować znacznym niedociśnieniem tętniczym wymagającym aktywnego postępowania terapeutycznego, zmierzającego do stabilizacji układu sercowo-naczyniowego. W okresie po wprowadzeniu leku do obrotu zgłoszono jeden przypadek przedawkowania z przyjęciem 10 000 mg bozentanu przez pacjenta w wieku dojrzewania. U pacjenta wystąpiły objawy, takie jak nudności, wymioty, niedociśnienie, zawroty głowy, nasilone pocenie i niewyraźne widzenie. Objawy ustąpiły całkowicie w ciągu 24 godzin przy zastosowaniu leczenia zwiększającego ciśnienie 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), wykazującym powinowactwo zarówno do receptorów typu A jak i B (ETA i ETB). 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 powodujących skurcz naczyń, który może także sprzyjać włóknieniu, proliferacji komórek, przerostowi i przebudowie serca oraz wykazuje działanie prozapalne. Endotelina działa poprzez wiązanie z receptorami ETA i ETB, znajdującymi się w śródbłonku i komórkach mięśni gładkich naczyń. Stężenie ET-1 w tkankach i osoczu zwiększa się w wielu zaburzeniach naczyniowo-sercowych oraz w chorobach tkanki łącznej, w tym w tętniczym nadciśnieniu płucnym, twardzinie, ostrej i przewlekłej niewydolności serca, niedokrwieniu mięśnia sercowego, nadciśnieniu tętniczym systemowym i miażdżycy tętnic, sugerując udział ET-1 w patomechanizmie tych chorób. W tętniczym nadciśnieniu płucnym i niewydolności serca, jeśli nieobecny jest antagonist receptoru 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 ETA, jak i ETB, z nieco większym powinowactwem do receptorów ETA ($K_i = 4,1\text{--}43$ nanomoli) niż do

receptorów ETB ($K_i=38-730$ 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

Przeprowadzono dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badania kontrolowane placebo z udziałem 32 (badanie AC-052-351) i 213 (badanie AC-052-352 [BREATHE-1]) dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (pierwotnym nadciśnieniem płucnym lub nadciśnieniem płucnym wtórnym w przebiegu głównie twardziny) w klasie III-IV zaburzeń wg WHO. 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 przeciwwązkowych, 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 6-minutowego testu marszu, w 12. tygodniu w pierwszym badaniu i 16. tygodniu w drugim badaniu. W obu badaniach, wynikiem podawania bozentanu było istotne 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 podwójnie ślepą próbą, 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 odpowiedzi 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 uległ pogorszeniu. W porównaniu z oceną początkową, spośród 22 pacjentów, którzy w 8. tygodniu byli w stanie stabilnym, w tygodniu 12/16 stan 6 poprawił się, a 4 uległ pogorszeniu. W porównaniu z wartością początkową, spośród 7 pacjentów, których stan pogorszył się w 8. tygodniu, w tygodniu 12/16 stan 3 poprawił się, a 4 uległ pogorszeniu.

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 tętniczym nadciśnieniem płucnym. Ocena duszności podczas testów wysiłkowych wykazała poprawę u pacjentów leczonych bozentanem. W badaniu AC-052-352, 92% z 213 pacjentów sklasyfikowano na podstawie wartości początkowych jako klasę III zaburzeń wg WHO, a 8% jako klasę IV. Leczenie

bozentanem doprowadziło do poprawy w klasie zaburzeń wg WHO u 42,4% pacjentów (30,4% w grupie placebo). Ogólne zmiany w klasach zaburzeń wg WHO, podczas obu badań, wykazywały znamienne poprawę wśród pacjentów leczonych bozentanem w stosunku do grupy pacjentów przyjmujących placebo. Leczenie bozentanem było związane ze znamienym zmniejszeniem częstości 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 ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (AC-052-364; EARLY), 185 pacjentów w II klasie TNP według klasyfikacji WHO (średnia wartość początkowa 6-minutowego testu 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 stałą dawką sydenafilu ($n = 29$). W zakresie złożonego punktu końcowego składającego się z kilku pojedynczych punktów nastąpiła zmiana procentowa od wartości początkowej w zakresie naczyniowego oporu płucnego (PVR) i zmiana w stosunku do wartości początkowej w zakresie 6-minutowego testu marszu do 6. miesiąca w porównaniu do placebo. W poniższej tabeli przedstawiono wstępnie określoną analizę protokołu.

	PVR (dyn.s/cm ⁵)		6-minutowy test marszu (m)	
	Placebo (n=88)	Bozentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bozentan (n=86)
Wartość początkowa; średnia (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Zmiana względem wartości początkowej; średnia (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Działanie leku	-22,6%		19	
95% CL	-34, -10		-4, 42	
P-wartość	< 0,0001		0,0758	

PVR = naczyniowy opór płucny

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 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. Podczas 6-miesięcznego podwójnie zaślepionego okresu badania w każdej grupie terapeutycznej wystąpił tylko jeden zgon, 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 $3,6 \pm 1,8$ 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 tętnicze nadciśnienie płucne (61%). Ogółem 78% pacjentów pozostało w II klasie zaburzeń wg WHO. Przeżywalność po 3 i 4 latach od rozpoczęcia leczenia oceniana metodą Kaplana-Meiera wynosiła odpowiednio 90% i 85%. W tych samych punktach czasowych u 88% i 79% pacjentów nie nastąpiło pogorszenie TNP (definiowane jako zgon z przyczyn ogólnych, transplantacja płuca, septostomia przedsiionkowa 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 fazie otwartego rozszerzenia badania.

Podczas prospektywnego, wieloośrodkowego, randomizowanego, kontrolowanego placebo badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (AC-052-405 [BREATHE-5]), pacjenci z tętniczym

nadciśnieniem płucnym w klasie III wg WHO i zespołem Eisenmengera związanym z wrodzoną wadą 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 średniej saturacji o 1,0% (95% CI -0,7%-2,8%) w porównaniu z placebo (n = 17 pacjentów), co świadczy o tym, że bozentan nie nasila hipoksemii. Leczenie spowodowało znamienne zmniejszenie płucnego oporu naczyniowego w grupie pacjentów przyjmujących bozentan (najwyraźniejszy efekt obserwowano w podgrupie pacjentów z dwukierunkowym przeciekiem wewnątrzsercowym). Po upływie 16 tygodni, dystans pokonany podczas 6-minutowego testu marszu, po uwzględnieniu placebo, zwiększył się o 53 metry (p = 0,0079), co odzwierciedla poprawę 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 skuteczność leku została na ogół utrzymana.

W otwartym, nie porównawczym (AC-052-362 [BREATHE-4]) oceniano 16 pacjentów z zakażeniem wirusem HIV oraz nadciśnieniem płucnym w III klasie zaburzeń 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 dystansu przebytego w ciągu 6-minutowego testu 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 przeciwwretrowirusowych (patrz również punkt 4.4).

W żadnym z badań nie wykazano korzystnego wpływu leczenia bozentanem 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 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 szacunkowe wartości 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 tętniczym nadciśnieniem płucnym w wieku od 3 do 15 lat. Badanie to było zasadniczo zaprojektowane jako badanie farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2). W czasie rozpoczęcia badania pacjenci mieli pierwotne nadciśnienie płucne (10 pacjentów) lub tętnicze nadciśnienie płucne występujące w przebiegu wad wrodzonych serca (9 pacjentów) i byli w II klasie wg WHO (n = 5 pacjentów, 79%) lub III klasie wg WHO (n = 4 pacjentów, 21%). 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, a jego dawka pozostawała na stałym poziomie podczas badania.

U 17 pacjentów dokonano pomiarów hemodynamicznych. Średnie zwiększenie indeksu sercowego w stosunku do wartości początkowych wynosiło 0,5 l/min/m², średnie zmniejszenie średniego tętniczego ciśnienia płucnego wynosiło 8 mm Hg, a średnie zmniejszenie PVR wynosiło 389 dyna·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 tabletek 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 zasadniczo zaprojektowane jako badanie farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2). W chwili rozpoczęcia badania pacjenci mieli idiopatyczne (31 pacjentów [86%]) lub rodzinne (5 pacjentów [14%]) TNP, i byli w II klasie według klasyfikacji WHO (n = 23 pacjentów, 64%) lub w III klasie wg klasyfikacji WHO (n = 13 pacjentów, 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 otrzymywało ciągle 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, przy medianie łącznego czasu leczenia wynoszącej 2,3 roku (zakres: 0,2 do 5,0 lat). W chwili rozpoczęcia badania FUTURE 1 dziewięciu pacjentów otrzymywało epoprostenol. 9 pacjentów po raz pierwszy otrzymało lek skierowany swoiście przeciwko TNP podczas badania. Estymata Kaplana-Meiera dla okresu bez zdarzeń związanych z pogorszeniem TNP (zgon, przeszczepienie płuc lub hospitalizacja z powodu zaostrzenia TNP) w ciągu 2 lat wynosił 78,9%. Estymata Kaplana-Meiera dla ogólnego przeżycia w ciągu 2 lat wynosił 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

W tym otwartym badaniu klinicznym z randomizacją z zastosowaniem bozentanu w postaci tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 32 mg, 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%) dzieci w wieku od 1 roku do 2 lat, a 6 (9,4%) w wieku od 3 miesięcy do 1 roku. Badanie to zostało głównie zaprojektowane jako badanie farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2), a punkty końcowe 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-CHD związane z przeciekiem systemowo-płucnym, włącznie z zespołem Eisenmengera (13%). W momencie rozpoczęcia leczenia w ramach badania pacjenci znajdowali się w I klasie zaburzeń wg klasyfikacji WHO (n = 19 pacjentów, 29%), w II klasie zaburzeń wg klasyfikacji WHO (n = 27 pacjentów, 42%) lub III klasie zaburzeń wg klasyfikacji WHO (n = 18 pacjentów, 28%). W momencie włączenia do badania pacjenci byli leczeni lekami przeciwko TNP (najczęściej samym inhibitorem PDE-5 [syldenafil] [35,9%], bozentanem w monoterapii [10,9%] oraz skojarzeniem bozentanu, iloprostu i syldenafilu [10,9%]) i kontynuowali swoje leczenie w związku z TNP podczas udziału w badaniu.

W momencie rozpoczęcia badania mniej niż połowa pacjentów włączonych do badania (45,3% = 29/64) otrzymywało bozentan w monoterapii, bez skojarzenia z innymi lekami stosowanymi w TNP. 40,6% (26/64) pacjentów kontynuowało monoterapię bozentanem przez 24 tygodnie leczenia, w ramach badania bez pogorszenia TNP. Analiza całkowitej populacji włączonej do badania (64 pacjentów) wykazała, że podczas leczenia większość z nich pozostała w stanie przynajmniej stabilnym (tzn. bez pogorszenia), biorąc pod uwagę nieswoistą wobec dzieci ocenę klasy czynnościowej wg 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 grupie otrzymującej 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, kontrolowane 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 [ECMO] lub rozpoczęcie podawania innego leku rozszerzającego naczynia płucne), przez maksymalnie 14 dni.

Mediana czasu 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% 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 wystąpiła nieskuteczność leczenia (konieczność zastosowania ECMO zgodnie z protokołem), stwierdzona na podstawie rosnących wartości wskaźnika oksygenacji w ciągu 8 godzin po pierwszej dawce badanego leku. Ten pacjent wrócił do zdrowia w ciągu 60 dni okresu obserwacji.

Leczenie skojarzone 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 wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepy, prowadzonym w grupach równoległych, w którym podawano bozentan lub placebo 33 pacjentom z ciężkim tętnicznym nadciśnieniem płucnym, którzy jednocześnie byli leczeni epoprostenolem. AC-052-356 było 12-tygodniowym otwartym, niekontrolowanym badaniem, w czasie którego 10 z 19 pacjentów pediatrycznych otrzymywało równocześnie bozentan i epoprostenol. 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, wielośrodkowe, 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 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, dawka podtrzymująca badana 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 tygodni w badaniu AC-052-331.

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym w obu badaniach była liczba nowych owrzodzeń palców od początku badania do punktu końcowego badania. Leczenie bozentanem zmniejszało liczbę nowych owrzodzeń palców w czasie leczenia w porównaniu z placebo. W badaniu AC-052-401 podczas 16 tygodni leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, u pacjentów w grupie leczonej bozentanem pojawiło się średnio 1,4 owrzodzenia palców w porównaniu z 2,7 nowych owrzodzeń palców w grupie placebo (p = 0,0042). W badaniu AC-052-331 podczas 24 tygodni leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby wskaźniki te wyniosły odpowiednio 1,9 i 2,7 nowych owrzodzeń palców (p = 0,0351). W obu badaniach prawdopodobieństwo wystąpienia wielu nowych

owrzodzeń palców podczas badania było mniejsze, a czas do wystąpienia każdego kolejnego nowego owrzodzenia palców dłuższy, u pacjentów leczonych bozentanem niż w grupie placebo. Wpływ bozentanu na zmniejszenie liczby nowych owrzodzeń palców był bardziej wyraźny u pacjentów z wieloma owrzodzeniami.

W żadnym z badań nie zaobserwowano wpływu bozentanu na czas do wygojenia się owrzodzeń 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 tętniczym nadciśnieniem płucnym 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 silnie wiąże się (> 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 wielokrotnym podaniu, 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, tj. izoenzymów cytochromu P450. Mniej niż 3% podanej doustnie dawki zostaje wydalone z moczem 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 czynny metabolit jest większa niż u osobników zdrowych. U pacjentów z objawami cholestazy, ekspozycja na ten czynny metabolit może ulec zwiększeniu.

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 szczególnych grupach pacjentów

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

Farmakokinetyka oceniana była 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 wielu dawek leku w postaci tabletek powlekanych u 19 dzieci w wieku od 3 do 15 lat z tętniczym nadciśnieniem płucnym (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 wraz z upływem czasu, zgodnie ze znanymi właściwościami autoindukcyjnymi bozentanu. Średnie wartości AUC (CV%) bozentanu u dzieci, 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 dwa razy na dobę dawkę 125 mg. W stanie stacjonarnym, ekspozycja ogólnoustrojowa u dzieci o masie ciała 10–20 kg, 20–40 kg i > 40 kg wynosiła odpowiednio 43%, 67% i 75% ekspozycji ogólnoustrojowej u dorosłych.

W badaniu AC-052-365 [FUTURE 1], produkt w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny podawany był 36 dzieciom w wieku od 2 do 11 lat z TNP. Nie zaobserwowano proporcjonalności do dawki, bowiem w stanie stacjonarnym stężenia bozentanu w osoczu i wartości AUC były podobne do stężeń i AUC 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 odpowiednio dla dawki 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 8535 ng·h/ml; AUC_τ wynosiło 4268 ng·h/ml (CV: 61%). U pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 2 lat ekspozycja dobową wyniosła 7879 ng·h/ml; AUC_τ wynosiło 3939 ng·h/ml (CV: 72%). U pacjentów w wieku od 3 miesięcy do 1 roku (n=2), AUC_τ wynosiło 5914 ng·h/ml (CV: 85%), a u pacjentów w wieku od 1 roku do 2 lat (n=7), AUC_τ wynosiło 3507 ng·h/ml (CV: 70%). U pacjentów w wieku powyżej 2 lat (n=22) ekspozycja dobową wyniosła 8820 ng·h/ml; AUC_τ wynosiło 4410 ng·h/ml (CV: 58%). Podawanie bozentanu w dawce 2 mg/kg mc., trzy razy na dobę nie zwiększyło ekspozycji; ekspozycja dobową wyniosła 7275 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 po mniejszych dawkach u dzieci 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.

W badaniu AC-052-391 [FUTURE 4] przeprowadzonym u noworodków stężenie bozentanu wzrastało powoli i stale w pierwszym odstępie pomiędzy dawkami, co powodowało małą ekspozycję (AUC₀₋₁₂ we krwi pełnej: 164 ng·h/ml, n = 11). W stanie stacjonarnym, AUC_τ wynosiło 6165 ng·h/ml (CV: 133%, n = 7) i było podobne do ekspozycji obserwowanej u dorosłych pacjentów z TNP otrzymujących 125 mg, dwa razy na dobę, biorąc pod uwagę stosunek dystrybucji w krwi/osoczu wynoszący 0,6.

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

Zaburzenia 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 czynnego metabolitu Ro 48-5033 wynosiła o 33% więcej u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby niż u zdrowych ochotników.

Wpływ umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby (klasa 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 nadciśnieniem płucnym o innym podłożu i z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentów z zaburzeniami 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 zaburzeniami czynności wątroby klasy C w skali Childa-Pugha nie badano farmakokinetyki bozentanu. Bozentan jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, tzn. klasy B lub C w skali Childa-Pugha (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia 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 uległo około 2-krotnemu zwiększeniu u tych pacjentów, w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. Brak 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 bozentanu z krwiobiegu (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 wątrobokomórkowych u samców, gdy stężenia w osoczu były około 2 do 4 razy większe od stężeń w osoczu uzyskiwanych po podaniu dawek 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 większe niż stężenia uzyskiwane po podaniu dawek terapeutycznych u ludzi; nie obserwowano takiego zjawiska u samic. Bozentan nie wykazywał działania genotoksycznego. 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 nieznaną.

Wykazano, że bozentan ma działanie teratogenne u szczurów, gdy stężenia w osoczu 1,5-krotnie przekraczają stężenia uzyskiwane po podaniu dawek terapeutycznych u ludzi. Działanie teratogenne, w tym wystąpienie wad rozwojowych głowy i twarzoczaszki oraz dużych naczyń, było zależne od dawki. Podobieństwa w zakresie rodzajów wad rozwojowych 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 należy podjąć 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 małej dawce, tj. 125 mg/kg mc./dobę (około 4-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi [MRHD] i najmniejsza badana dawka) przez dwa lata, ale nie zaobserwowano po 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* aż do osiągnięcia dorosłości, po zakończeniu podawania zaobserwowano zmniejszenie masy bezwzględnej jąder i najądrzy oraz zmniejszenie liczby plemników w najądrzach. Wartość NOAEL była 21-krotnie (w dniu 21. *post partum*) oraz 2,3-krotnie (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, kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Powidon K 90
Glicerolu dibehenian
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/Aclar/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 14, 30, 56, 60 i 112 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

62,5 mg: 22911

125 mg: 22912

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24.12.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.01.2017