

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO,  
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bosentan Celon, 125 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 125 mg bozentanu (co odpowiada 129,082 mg bozentanu jednowodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki):

Jasnopomarańczowe, owalne, obustronnie wypukłe, tabletki powlekane, długości 11 mm.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

- pierwotnym (idiopatycznym i dziedzicznym) TNP
- TNP w przebiegu twardziny układowej bez znaczących zmian płucnych
- TNP związanym z wrodzonym przeciekiem „lewo - prawym” i zespołem Eisenmengera.

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

#### *Tętnicze nadciśnienie płucne*

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

U pacjentów dorosłych, leczenie bozentanem 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.

U dzieci w wieku powyżej 2 lat optymalna dawka podtrzymująca nie została ustalona w dobrze kontrolowanych badaniach. Jednak dane farmakokinetyczne u dzieci wykazały, że stężenie bozentanu w osoczu u dzieci było zwykle mniejsze niż u pacjentów dorosłych i nie wzrastało po zwiększeniu dawki bozentanu do dawki powyżej 2 mg/kg masy ciała, dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2). Na podstawie danych farmakokinetycznych można stwierdzić, że jest mało prawdopodobne, by większe dawki były bardziej skuteczne. Nie można także wykluczyć, że po zwiększeniu dawki u dzieci wzrosło prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Nie przeprowadzono badań klinicznych porównujących stosunek skuteczności do bezpieczeństwa dawki 2 mg/kg i 4 mg/kg masy

ciała dwa razy na dobę u dzieci.

Doświadczenie kliniczne, dotyczące dzieci w wieku poniżej 2 lat jest ograniczone.

W przypadku pogorszenia stanu klinicznego (np. skrócenia dystansu pokonywanego w czasie 6-minutowego testu marszu o co najmniej 10% w porównaniu z pomiarem dokonany przed leczeniem) pomimo podawania bozentanu przez co najmniej 8 tygodni (dawki docelowej, przez co najmniej 4 tygodnie), należy rozważyć inne sposoby leczenia. Jednakże niektórzy pacjenci, u których nie wystąpiła odpowiedź po 8 tygodniach leczenia bozentanem, mogą pozytywnie zareagować dopiero po dodatkowych 4 do 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 reagują na podawaną dwa razy na dobę dawkę 125 mg bozentanu, 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 bozentanu. Nie obserwowano 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 bozentanem, produkt należy odstawiać stopniowo, jednocześnie wprowadzając inne leczenie.

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### Dawkowanie w zaburzeniu czynności wątroby

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

##### Dawkowanie w zaburzeniu czynności nerek

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

##### Dawkowanie u pacjentów w wieku podeszłym

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest wymagane 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 Child-Pugh, (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)

- Cięża (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 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 nadciśnieniem płucnym w klasie I zaburzeń czynnościowych wg WHO.

Leczenie bozentanem można rozpocząć wyłącznie, jeżeli ogólnoustrojowe skurczowe ciśnienie tętnicze krwi wynosi więcej niż 85 mmHg.

Nie wykazano korzystnego wpływu bozentanu 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 pojawiają się zazwyczaj w ciągu pierwszych 26 tygodni leczenia, ale mogą też występować w późniejszym okresie leczenia (patrz punkt 4.8). To zwiększenie aktywności może 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. Niewykluczone jest gromadzenie bozentanu w hepatocytach, które prowadzi do cytolizy z potencjalnie ciężkim uszkodzeniem wątroby lub mechanizm immunologiczny. Ryzyko zaburzeń czynności wątroby może także zwiększyć się podczas jednoczesnego stosowania z bozentanem leków będących inhibitorami wydzielania soli kwasów żółciowych, np.: ryfampicyny, glibenklamidu i cyklosporyny A (patrz punkty 4.3 i 4.5), lecz dane w tym zakresie są ograniczone.

**Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w odstępach miesięcznych w czasie stosowania bozentanu należy oznaczać aktywność aminotransferaz wątrobowych. Dodatkowo, 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
$> 3 \text{ i } \leq 5 \times \text{GGN}$	Potwierdzić przez powtórzenie badania; w przypadku potwierdzenia należy podjąć decyzję indywidualnie u każdego pacjenta o kontynuowaniu stosowania bozentanu, ewentualnie w zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania bozentanu (patrz punkt 4.2), Kontynuować monitorowanie aktywności aminotransferaz przynajmniej co 2 tygodnie. Jeżeli aktywność aminotransferaz powróci do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, należy rozważyć kontynuację leczenia lub ponowne rozpoczęcie leczenia bozentanem, zgodnie z niżej opisanymi warunkami.
$> 5 \text{ i } \leq 8 \times \text{GGN}$	Potwierdzić przez powtórzenie badania, w przypadku potwierdzenia, przerwać leczenie i kontrolować aktywność aminotransferaz przynajmniej co 2 tygodnie. Jeżeli aktywność aminotransferaz

	powróci do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia bozentanem, zgodnie z niżej opisanymi warunkami.
> 8 × GGN	Należy przerwać leczenie; nie należy rozważać ponownego rozpoczęcia leczenia bozentanem.
<p><b>W przypadku objawów klinicznych uszkodzenia wątroby, tj. nudności, wymioty, gorączka, bóle brzucha, żółtaczka, nietypowa senność lub przemęczenie, objawy grypopodobne (bóle stawowe, bóle mięśniowe, gorączka), należy przerwać leczenie i nie należy rozważać ponownego rozpoczęcia leczenia bozentanem.</b></p> <p><i><u>Ponowne rozpoczęcie leczenia</u></i></p> <p>Ponowne rozpoczęcie podawania bozentanu należy rozważać wyłącznie, jeśli potencjalne korzyści leczenia bozentanem przeważają nad potencjalnym ryzykiem oraz aktywność aminotransferaz znajduje się w zakresie wartości sprzed leczenia. Wskazana jest konsultacja hepatologa. Ponowne rozpoczęcie leczenia musi być zgodne z zaleceniami wymienionymi w punkcie 4.2. <b>Aktywność aminotransferaz należy skontrolować w ciągu 3 dni od ponownego rozpoczęcia leczenia, potem ponownie po dalszych 2 tygodniach, a następnie zgodnie z powyższymi zaleceniami.</b></p>	

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 produktu do obrotu zgłaszane przypadki niedokrwistości wymagały przetoczeń masy erytrocytarnej (patrz punkt 4.8).

#### Kobiety w wieku rozrodczym

Nie wolno rozpoczynać leczenia bozentanem u kobiet w wieku rozrodczym, jeżeli nie stosują one skutecznej antykoncepcji (patrz punkt 4.5) oraz jeśli wynik testu ciążowego przeprowadzonego przed rozpoczęciem leczenia nie jest ujemny (patrz punkt 4.6).

Przed rozpoczęciem leczenia bozentanem 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 bozentan może spowodować nieskuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). Z tego powodu kobietom w wieku rozrodczym nie wolno stosować hormonalnych środków antykoncepcyjnych (w tym w postaci doustnej, podawanych we wstrzyknięciach, systemów transdermalnych i implantów) jako jedynej metody antykoncepcji, ale powinny stosować dodatkową lub inną skuteczną metodę antykoncepcji. 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 bozentanem oraz zważywszy na ryzyko, że nadciśnienie płucne ulega znacznemu nasileniu w trakcie ciąży, w czasie leczenia bozentanem zaleca się comiesięczne wykonywanie testu ciążowego, w celu wczesnego wykrycia ciąży.

### 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 bozentanu pacjentom z nadciśnieniem płucnym, należy rozważyć możliwość związanej z tym choroby wenookluzyjnej.

Po wprowadzeniu bozentanu do obrotu, doniesienia o obrzęku płuc u pacjentów otrzymujących bozentan, 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 bozentanem.

### Nadciśnienie płucne związane z zakażeniem wirusem HIV

Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu bozentanu w badaniach klinicznych u pacjentów z nadciśnieniem płucnym związanym z zakażeniem wirusem HIV, leczonym lekami przeciwretrowirusowymi (patrz punkt 5.1). Badanie interakcji 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 bozentanem pacjentów wymagających podawania inhibitorów proteazy wzmocnianych rytonawirem, należy ściśle monitorować, jak pacjent toleruje bozentan, 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 kontrolować odnośnie zakażenia wirusem HIV.

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

Badania bezpieczeństwa i tolerancji bozentanu przeprowadzono w trwającym 12 tygodni zwiadowczym badaniu, bez grupy kontrolnej z udziałem 11 pacjentów z nadciśnieniem płucnym występującym w przebiegu ciężkiej postaci POChP (w stadium III według klasyfikacji GOLD). Obserwowano zwiększenie wentylacji minutowej oraz zmniejszenie wysycenia tlenem. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była duszność, która ustępowała po odstawieniu bozentanu.

### Równoczesne stosowanie z innymi lekami

*Glibenklamid:* Bozentanu nie należy stosować jednocześnie z glibenklamidem z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia zwiększonej aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.5). U pacjentów, którzy mają wskazania do leczenia przeciwcukrzycowego, należy zastosować inne leki przeciwcukrzycowe.

*Flukonazol:* nie zaleca się jednoczesnego stosowania bozentanu z flukonazolem (patrz punkt 4.5). Pomimo, że nie przeprowadzono badań, jednoczesne podawanie tych leków może prowadzić do dużego zwiększenia stężenia bozentanu w osoczu.

*Ryfampicyna:* nie zaleca się jednoczesnego stosowania bozentanu z ryfampicyną (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego podawania z bozentanem 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 bozentan, 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 bozentanem, zmianie dawki lub zaprzestaniu leczenia bozentanem.

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. 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. Z tego samego powodu, nie zaleca się jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak ketokonazol, itraconazol lub rytonawir) oraz inhibitora CYP2C9 (takiego jak worykonazol) z bozentanem.

*Cyklosporyna A:* przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie bozentanu i cyklosporyny A (inhibitora kalcineuryny) (patrz punkt 4.3) gdyż 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 bozentanu nie było badane u ludzi, ale jednoczesne podawanie takrolimusu lub syrolimusu i bozentanu może spowodować zwiększone stężenie bozentanu w osoczu krwi, analogiczne jak podczas jednoczesnego podawania z cyklosporyną A. Jednocześnie podawany bozentan może zmniejszyć stężenie takrolimusu i syrolimusu w osoczu krwi. Dlatego nie jest zalecane jednoczesne podawanie bozentanu i takrolimusu lub syrolimusu. Pacjenci, u których wymagane jest takie leczenie skojarzone, powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem bozentanu oraz powinni mieć monitorowane 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. W związku z tym, nie należy stosować tych leków jednocześnie (patrz punkt 4.4). Brak danych dotyczących interakcji innych pochodnych sulfonilomocznika.

*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 mcg 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 nadciśnieniem płucnym 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, 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 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 czynnego metabolitu P-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 i ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, zwiększyło - około dwukrotnie - stężenie bozentanu w osoczu. Nie ma konieczności dostosowania dawki bozentanu. 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 i trakonazol 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.

*Ryfampicyna:* jednoczesne podawanie 9 zdrowym ochotnikom przez 7 dni bozentanu w dawce 125 mg dwa razy na dobę oraz ryfampicyny – silnego induktora CYP2C9 i CYP3A4 – zmniejszyło stężenie bozentanu w osoczu o 58%, przy czym w indywidualnych przypadkach zmniejszenie to mogło osiągnąć prawie 90%. W efekcie należy oczekiwać znacznego zmniejszenia działania bozentanu podawanego jednocześnie z ryfampicyną. 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 leczniczego.

*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 nie otrzymujących tego leku (patrz punkt 5.1).

*Sildenafil*: jednoczesne podawanie bozentanu w dawce 125 mg dwa razy na dobę (stan stacjonarny) wraz z 80 mg sildenafilu 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%. W przypadku jednoczesnego podawania tych leków zaleca się zachowanie ostrożności.

*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.

*Lopinawir+rytonawir (i inne wzmacniane rytonawirem inhibitory proteazy)*: jednoczesne podawanie bozentanu 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 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 bozentan.

Po jednoczesnym podawaniu bozentanu przez okres 9,5 dnia stężenia lopinawiru i rytonawiru w osoczu zmniejszyły się do poziomu nie mającego 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. Zalecane jest właściwe monitorowanie leczenia zakażenia wirusem HIV. Podobne skutki spodziewane są podczas podawania innych wzmocnionych rytonawirem inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.4).

*Inne leki przeciwretrowirusowe*: ze względu na brak danych klinicznych nie ma specyficznych zaleceń dotyczących innych dostępnych leków przeciwretrowirusowych. Należy podkreślić, że ze względu na znaczną hepatotoksyczność nevirapiny, która może być gromadzona w wątrobie razem z bozentanem, nie zaleca się jednoczesnego podawania tych preparatów.

#### **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 bozentanu u kobiet ciężarnych. Potencjalne zagrożenie dla człowieka jest jeszcze nieznanne. Bozentan jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

##### Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym

Przed rozpoczęciem leczenia bozentanem 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 bozentan 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 inną 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 bozentanem oraz zważywszy na ryzyko, że nadciśnienie płucne ulega znacznemu nasileniu w trakcie ciąży, w czasie leczenia bozentanem zaleca się comiesięczne wykonywanie testu ciążowego, umożliwiającego wczesne wykrycie ciąży.

#### Stosowanie w okresie laktacji

Nie wiadomo, czy bozentan jest wydzielany do mleka kobiecego. Nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia bozentanem.

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

Nie przeprowadzono badań wpływu bozentanu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Bozentan może powodować zawroty głowy, co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie 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. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi leku (występującymi u co najmniej 1% pacjentów leczonych bozentanem i przy częstości co najmniej 0,5% większej niż dla placebo) są ból głowy (11,5% w porównaniu z 9,8%), obrzęki/zatrzymanie płynów (13,2% w porównaniu z 10,9%), nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby (10,9% w porównaniu z 4,6%) i niedokrwistość/zmniejszenie stężenia hemoglobiny (9,9% w porównaniu z 4,9%).

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

Działania niepożądane zaobserwowane w 20 kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem bozentanu są uporządkowane zgodnie z częstością występowania, wg 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  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Zgłoszenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są oznaczone *kursywą*, a kategorie częstości opierają się na wskaźnikach zgłaszania zdarzeń niepożądanych dla bozentanu w 20 badaniach kontrolowanych placebo.

Kategorie częstości nie uwzględniają innych czynników, takich jak różny czas badań, warunki początkowe, czy podstawowa charakterystyka pacjentów. W każdej z grup częstości, działania niepożądane są uszeregowane od najcięższych do najmniej ciężkich. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic zdarzeń niepożądanych między ogólnym zbiorem danych i zatwierdzonymi wskazaniami.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Niepożądane działanie</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny (patrz punkt 4.4)
	Nieznana <sup>1</sup>	<i>Niedokrwistość lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny wymagające przetoczenia masy</i>

		<i>erytrocytarnej</i>
	Niezbyt często	<i>Małopłytkowość Neutropenia, leukopenia</i>
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcje nadwrażliwości (w tym <u>zapalenie skóry, świąd i wysypka</u> ) <sup>2</sup>
	Rzadko	<i>Anafilaksja i (lub) obrzęk naczynioruchowy</i>
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy <sup>3</sup>
	Często	<i>Omdlenia</i> <sup>4</sup>
Zaburzenia serca	Często	<i>Kołatanie serca</i> <sup>4</sup>
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nagle zaczerwienienie, zwł. twarzy <i>Niedociśnienie</i>
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	<i>Zwiększona aktywność aminotransferaz związana z zapaleniem wątroby i (lub) żółtaczką (patrz punkt 4.4)</i>
	Rzadko	<i>Marskość wątroby, niewydolność wątroby</i>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Rumień
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk, zatrzymanie płynów w organizmie <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Nie można określić częstości występowania na podstawie dostępnych danych.

<sup>2</sup> Reakcje nadwrażliwości zgłaszano u 9,9% pacjentów leczonych bozentanem i 9,1% pacjentów otrzymujących placebo.

<sup>3</sup> Ból głowy wystąpił u 11,5% pacjentów przyjmujących bozentan i 9,8% pacjentów przyjmujących placebo.

<sup>4</sup> Te typy reakcji można również powiązać z pierwotną chorobą.

<sup>5</sup> Obrzęk lub zatrzymywanie płynów w organizmie wystąpił u 13,2% pacjentów przyjmujących bozentan i 10,9% pacjentów przyjmujących placebo.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki niewyjaśnionej marskości wątroby po dłuższym leczeniu bozentanem pacjentów z wieloma współistniejącymi chorobami i leczonych wieloma produktami leczniczymi. Zgłaszano również rzadkie przypadki niewydolności wątroby. Przypadki te potwierdzają znaczenie ścisłego przestrzegania miesięcznego harmonogramu monitorowania czynności wątroby w okresie leczenia bozentanem (patrz punkt 4.4).

Badania u dzieci z TNP (AC-052-356 [BREATHE-3]; AC-052-365 [FUTURE 1]), prowadzone bez grupy kontrolnej

Profil bezpieczeństwa w tej populacji (BREATHE-3: n = 19, bozentan 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę;

czas leczenia 12 tygodni; FUTURE 1: n = 36, bozentan 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 4 tygodnie, a następnie 4 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 badaniach BREATHE-3 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: nagłe zaczerwienienie, zwł. twarzy (21%), ból głowy i nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (każde 16%). W badaniach FUTURE 1 najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia (33%) i ból/dyskomfort w obrębie brzucha (19%). Nie zaobserwowano podniesionych wartości aktywności enzymów wątrobowych w badaniu FUTURE 1

## **Nieprawidłowości w badaniach 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 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 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, wartości te były  $\geq 3$ -krotnie większe od górnej granicy normy (GGN). Zaobserwowano zwiększenia  $\geq 8 \times$  GGN u 3,6% pacjentów leczonych bozentanem i 0,4% pacjentów otrzymujących placebo. Zwiększenie aktywności aminotransferaz było związane ze zwiększonym stężeniem bilirubiny ( $\geq 2 \times$  GGN), bez objawów niedrożności dróg żółciowych u 0,2% (5 pacjentów) leczonych bozentanem i 0,3% (6 pacjentów) otrzymujących placebo.

### Hemoglobina

Zgłaszano zmniejszenie stężenia hemoglobiny do poniżej 10 g/dl u 8,0% pacjentów leczonych bozentanem i u 3,9% pacjentów przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4).

### 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 {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu} e-mail: [adr@urpl.gov.pl](mailto:adr@urpl.gov.pl).

## **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 zdarzeniem niepożądanym były łagodne do umiarkowanych bóle głowy.

Duże przedawkowanie może spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze, wymagające czynnego postępowania terapeutycznego, zmierzającego do stabilizacji układu sercowo-naczyniowego. W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono jeden przypadek przedawkowania 10 000 mg bozentanu przyjętego przez młodzieńca. U pacjenta wystąpiły objawy, takie jak nudności, wymioty,

niedociśnienie, zawroty głowy, nasilone pocenie i zamazane widzenie. Objawy całkowicie ustąpiły w ciągu 24 godzin po zastosowaniu leczenia, polegającego na utrzymaniu odpowiedniej wartości ciśnienia krwi. Uwaga: bozentan nie jest usuwany z organizmu za pomocą dializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciw nadciśnieniowe, kod ATC: C02KX01

#### Mechanizm działania

Bozentan jest podwójnym antagonistą receptora endoteliny (ERA) z powinowactwem zarówno do receptorów typu A jak i B (ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub>). Bozentan zmniejsza 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 serca, przebudowie i wykazuje działanie prozapalne. Endotelina działa poprzez wiązanie z receptorami ET<sub>A</sub> i ET<sub>B</sub>, 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 tętniczym nadciśnieniu płucnym, twardzinie, ostrej i przewlekłej niewydolności serca, niedokrwieniu mięśnia sercowego, nadciśnieniu tętniczym układowym i miażdżycy tętnic, sugerując udział ET-1 w patomechanizmie tych chorób. W tętniczym nadciśnieniu płucnym i niewydolności serca, jeśli nieobecny jest antagonist receptorów 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<sub>A</sub>, jak i ET<sub>B</sub>, z nieco większym powinowactwem do receptorów ET<sub>A</sub> ( $K_i = 4,1-43$  nanomoli) niż do receptorów ET<sub>B</sub> ( $K_i = 38-730$  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 płucnym nadciśnieniem tętniczym

Dwa randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe 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 tętniczym nadciśnieniem płucnym (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.

Pierwotnym 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 pozostał 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 tętniczym nadciśnieniem płucnym. 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 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, wielośrodowym 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 stałą 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 miesięcy w porównaniu do placebo. W poniższej tabeli przedstawiono wstępnie określoną analizę protokołu.

	Naczyniowy opór płucny (dyn.s/cm <sup>5</sup> )		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% przedział ufności	-34, -10		-4, 42	
Wartość-P	< 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 produktu leczniczego 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  $3,6 \pm 1,8$  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 PAH, jeśli było to konieczne. U większości pacjentów rozpoznano idiopatyczne lub dziedziczne tętnicze nadciśnienie płucne (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% nie nastąpiło pogorszenie PAH (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 tętniczym nadciśnieniem płucnym 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 ( $n = 17$  pacjentów), co świadczy o tym, że bozentan nie wzmaga 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 6 minutowego marszu, po dokonaniu poprawki względem placebo, zwiększył się o 53 metry ( $p = 0,0079$ ) i doszło do poprawy wydolności wysiłkowej. W fazie rozszerzenia badania BREATHE-5 prowadzonej metodą otwartej próby (AC-052-409) 26 pacjentów nadal otrzymywało bozentan w trakcie kolejnego 24-tygodniowego okresu leczenia (średnia  $24,4 \pm 2,0$  tygodnie), przy czym stwierdzono, że na ogół działanie utrzymywało się.

W badaniu 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 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  $1,9 \pm 0,7$  roku (min.: 0,1 roku; maks.: 3,3 roku), a średnia długość okresu obserwacji pacjentów wynosiła  $2,0 \pm 0,6$  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 Kapłana-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 ocenę mogło wpłynąć rozpoczęcie podawania epoprostenolu u 43 z 235 pacjentów.

#### Badanie przeprowadzone u dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym

Jedno badanie zostało przeprowadzone u dzieci z nadciśnieniem płucnym. Bozentan został poddany ocenie w otwartym niekontrolowanym badaniu u 19 pacjentów pediatrycznych z tętniczym nadciśnieniem płucnym (AC-052-356, BREATHE-3: 10 pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem płucnym oraz 9 pacjentów z nadciśnieniem płucnym występujących w przebiegu wad wrodzonych serca). Głównym celem tego badania była ocena farmakokinetyki (patrz punkt 5.2). Pacjentów podzielono i podawano im dawki zgodnie z trzema grupami wagowymi przez 12 tygodni. Połowa pacjentów w każdej grupie była już leczona epoprostenolem, podawanym dożylnie, jego dawka pozostawała na stałym poziomie w czasie trwania badania. Przedział wieku wynosił od 3 do 15 lat. Na początku badania pacjenci znajdowali się w klasie II ( $n = 15$  pacjentów, 79%) lub klasie III ( $n = 4$  pacjentów, 21%) zaburzeń czynnościowych wg WHO.

U 17 pacjentów dokonano pomiarów hemodynamicznych. Średnie zwiększenie indeksu sercowego w stosunku do wartości początkowych wynosiło  $0,5 \text{ l/min/m}^2$ , średnie zmniejszenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej wynosiło 8 mm Hg, a średnie zmniejszenie PVR wynosiło  $389 \text{ dyna}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ . 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.

#### 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 wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie ślepy, prowadzonym w grupach równoległych, w którym podawano bozentan lub placebo 33 pacjentom z ciężkim tętniczym nadciśnieniem płucnym, 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.

### **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 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.

### Biotransformacja i wydalanie

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 przy udziale CYP2C9 oraz CYP3A4 -izoenzymów cytochromu P450. Mniej niż 3% podanej doustnie dawki zostaje wydalone w moczu w postaci nie zmienionej.

W wyniku metabolizmu bozentanu powstają trzy metabolity, z których tylko jeden wykazuje aktywność farmakologiczną. Metabolit ten wydalany jest głównie w postaci nie zmienionej, 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 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 szczególnych grupach pacjentów

Opierając się na badanym zakresie każdej zmiennej, należy oczekiwać, że płeć, masa ciała, grupa etniczna lub wiek w populacji osób dorosłych nie wywierają istotnego wpływu na farmakokinetykę bozentanu. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących dzieci w wieku poniżej 2 lat.

### Dzieci

Badano farmakokinetykę pojedynczych i powtarzanych dawek doustnych, stosowanych u dzieci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, którym podawano dawkę odpowiednią do masy ciała (patrz punkt 5.1, AC-052-356 [BREATHE-3]). 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 tętnicznym nadciśnieniem płucnym, 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 drugim badaniu farmakokinetycznym (AC-052-365 [FUTURE 1]), 36 dzieciom w wieku od 2 do 11 lat, z TNP, podawano dwa razy na dobę bozentan w dawce 2 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc., w postaci tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej. Nie zaobserwowano proporcjonalności do dawki. W stanie stacjonarnym stężenia bozentanu w osoczu były podobne do stężeń podczas przyjmowania doustnych dawek 2 mg/kg mc. i 4 mg/kg mc. Wartość AUC wyniosła 3577 ng·h/ml dla dawki 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę i 3371 ng·h/ml dla 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę. Średnia ekspozycja na bozentan u 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. Wyniki otrzymane w badaniach BREATHE-3 i FUTURE 1 wskazują, że ekspozycja na bozentan osiąga plateau przy mniejszych dawkach u dzieci niż u dorosłych, a dawki większe niż 2 mg/kg dwa razy na dobę nie zwiększą ekspozycji na bozentan u dzieci.

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

### Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (klasa A w klasyfikacji Child-Pugh) 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.

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby klasy B lub C w skali Child-Pugh nie badano farmakokinetyki bozentanu, a podawanie Bozentanu w tej populacji pacjentów jest przeciwwskazane (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 osób 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 krążenia 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 nieznan.

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 twaroczaszki 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 muszą być podjęte odpowiednie środki ostrożności (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.6).

W badaniach dotyczących płodności u samców i samic szczurów, gdy stężenia w osoczu wynosiły, odpowiednio, 21- i 43-krotnie więcej w stosunku do oczekiwanego stężenia terapeutycznego u ludzi, nie zaobserwowano wpływu na liczbę, ruchliwość i żywotność plemników, kopulację i płodność, ani też żadnego niepożądanego działania na rozwój zarodka przed implantacją, ani na jego implantację.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Skrobia kukurydziana

Skrobia żelowana kukurydziana

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Powidon K30

Poloksamer 188

Krzemionka koloidalna bezwodna

Glicerolu dibehenian

Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki *Opadry Orange 21K23007*::

Hypromeloza 2910

Tytanu dwutlenek (E 171)

Etyloceluloza

Triacetyna

Talk

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

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

Blistry PVC/PVDC/Aluminium.

Pudełka tekturowe zawierające 14, 56 lub 112 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych zaleceń.

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

Celon Pharma S.A.  
ul. Ogrodowa 2A, Kiełpin  
05-092 Łomianki

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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