

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bopaho, 62,5 mg, tabletki powlekane

Bopaho, 125 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 62,5 mg bozentanu (jako 64,54 mg bozentanu jednowodnego).

Każda tabletki powlekana zawiera 125 mg bozentanu (jako 129,08 mg bozentanu jednowodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Opis:

Bopaho, 62,5 mg: okrągłe, dwuwypukłe, jasnopomarańczowe tabletki powlekane, o średnicy około 6,1 mm.

Bopaho, 125 mg: owalne, dwuwypukłe, jasnopomarańczowe tabletki powlekane, o długości około 11,1 mm i szerokości około 5,1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w celu poprawy wydolności wysiłkowej oraz złagodzenia objawów u pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi zakwalifikowanymi jako III klasa czynnościowa według WHO. Wykazano skuteczność w następujących chorobach:

- pierwotnym (idiopatycznym i dziedzicznym) tętnicznym nadciśnieniem płucnym,
- wtórnym tętnicznym nadciśnieniem płucnym powstałym w przebiegu twardziny układowej bez znaczących śródmiąższowych zmian płucnych,
- tętnicznym nadciśnieniem płucnym przebiegającym z wrodzonym przeciekiem tętniczo-żylnym i zespołem Eisenmengera.

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tętnicze nadciśnienie płucne

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

Do opakowania dołączono kartę ostrzeżeń dla pacjenta zawierającą ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjenci powinni wiedzieć przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Bopaho oraz w jego trakcie.

Dorośli

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

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne u 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 do poziomu powyżej 2 mg/kg mc. 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 tych danych farmakokinetycznych zalecana dawka początkowa i podtrzymująca stosowana u dzieci z TNP w wieku 1 roku i starszych wynosi 2 mg/kg mc., rano i wieczorem.

U noworodków z przetrwałym nadciśnieniem płucnym (PPHN), nie wykazano korzyści z włączenia bozentanu do standardowego leczenia. Brak zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkty 5.1 i 5.2). Nie należy stosować produktu leczniczego Bopaho u dzieci o masie ciała poniżej 31 kg, należy zastosować wówczas alternatywny produkt leczniczy zawierający bozentan.

Postępowanie w przypadkach klinicznego pogorszenia TNP

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

W przypadku wystąpienia późnego pogorszenia stanu klinicznego, pomimo leczenia produktem Bopaho (np. po kilku miesiącach leczenia), należy dokonać ponownej oceny leczenia. U niektórych pacjentów, którzy nie reagują na podawaną dwa razy na dobę dawkę 125 mg produktu leczniczego Bopaho, 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 produktu leczniczego

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące nagłego przerwania podawania produktu leczniczego Bopaho u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Nie obserwowano oznak ostrego nawrotu objawów choroby. Jednakże, w celu uniknięcia 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 leczniczego zaleca się intensywniejsze kontrolowanie stanu pacjenta.

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

Twardzina układowa z obecnymi owrzodzeniami palców

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

Do opakowania dołączono kartę ostrzeżeń dla pacjenta zawierającą ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjenci powinni wiedzieć przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Bopaho oraz w jego trakcie.

Dorośli

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

Doświadczenie z kontrolowanego badania klinicznego w tym wskazaniu jest ograniczone do okresu 6 miesięcy (patrz punkt 5.1). Należy regularnie przeprowadzać ocenę odpowiedzi pacjenta na leczenie i konieczności dalszego leczenia. Wymagana jest staranna ocena stosunku korzyści do ryzyka z uwzględnieniem hepatotoksyczności bozentanu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dzieci i młodzież

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

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Bopaho jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2). Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (tj. klasa A w klasyfikacji Childa-Pugha) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, rano i wieczorem, z pokarmem lub bez pokarmu.

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 ciężkich zaburzenia 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).
- 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

Dotychczas 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. eprostamol). Dotychczas nie ustalono stosunku korzyści do ryzyka dla bozentanu u pacjentów z nadciśnieniem płucnym w klasie I zaburzeń czynnościowych wg WHO.

Leczenie produktem leczniczym Bopaho można rozpocząć wyłącznie, jeżeli ogólnoustrojowe skurczowe ciśnienie tętnicze krwi jest większe niż 85 mm Hg.

Nie wykazano korzystnego wpływu produktu leczniczego Bopaho 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 także 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 również inne mechanizmy, których jednoznacznie nie ustalono, są prawdopodobnie 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 bozentanu z produktami leczniczymi będącymi 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 produktu leczniczego Bopaho, należy oznaczać aktywność aminotransferaz wątrobowych. Dodatkowo, aktywność aminotransferaz należy oznaczać po 2 tygodniach po każdym zwiększeniu dawki.
Zalecenia w przypadku zwiększenia aktywności AlAT i (lub) AspAT

Aktywność AlAT

i (lub) AspAT

> 3 i $\leq 5 \times$ GGN

Zalecenia dotyczące leczenia i obserwacji

Wynik taki należy potwierdzić przez powtórzenie badania; w przypadku potwierdzenia, należy podjąć decyzję indywidualnie u każdego pacjenta o kontynuowaniu stosowania produktu leczniczego Bopaho, możliwie przy zmniejszonej dawce, bądź o przerwaniu podawania produktu leczniczego Bopaho (patrz punkt 4.2). Monitorowanie aktywności aminotransferaz należy kontynuować przynajmniej co 2 tygodnie. Jeżeli aktywność aminotransferaz powróci do wartości sprzed leczenia, należy rozważyć kontynuację leczenia lub ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Bopaho, zgodnie z niżej opisanymi warunkami.

$> 5 \text{ i } \leq 8 \times \text{GGN}$	Wynik taki należy 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 produktem Bopaho, zgodnie z niżej opisanymi warunkami.
$> 8 \times \text{GGN}$	Należy przerwać leczenie i nie należy rozważać ponownego rozpoczęcia leczenia produktem Bopaho.

W przypadku objawów klinicznych uszkodzenia wątroby, tj. nudności, wymiotów, gorączki, bólu brzucha, żółtaczki, nietypowej senności lub przemęczenia, objawów grypopodobnych (ból stawów, ból mięśniowy, gorączka), należy przerwać leczenie i nie należy rozważać ponownego rozpoczęcia leczenia produktem Bopaho.

Ponowne rozpoczęcie leczenia

Ponowne rozpoczęcie leczenia produktem Bopaho należy rozważać wyłącznie, jeśli potencjalne korzyści leczenia produktem Bopaho 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.

Aktywność aminotransferaz należy skontrolować w ciągu 3 dni od ponownego rozpoczęcia leczenia, potem ponownie 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 prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, zmniejszenie stężenia hemoglobiny związane z bozentanem nie było postępujące i ulegało ustabilizowaniu po pierwszych 4-12 tygodniach leczenia. Zaleca się sprawdzanie stężeń hemoglobiny przed rozpoczęciem leczenia, co miesiąc w okresie pierwszych 4. miesięcy leczenia, a następnie raz na kwartał. Jeżeli wystąpi istotne klinicznie zmniejszenie stężenia hemoglobiny, należy dokonać dalszej oceny i zlecić wykonanie badań w celu określenia przyczyny oraz konieczności wdrożenia leczenia specjalistycznego. W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki niedokrwistości wymagające przetoczeń masy erytrocytarnej (patrz punkt 4.8).

Kobiety w wieku rozrodczym

Z uwagi na to, że bozentan może spowodować nieskuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych oraz biorąc pod uwagę ryzyko nasilenia nadciśnienia płucnego podczas ciąży, jak również działanie teratogenne obserwowane u zwierząt:

- Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Bopaho 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 Bopaho.
- Zaleca się comiesięczne wykonywanie testu ciążowego w czasie leczenia, umożliwiającego wczesne wykrycie ciąży.

Dokładniejsze informacje podane są w punktach 4.5 i 4.6.

Choroba żylna-okluzyjna płuc

Zgłaszano przypadki obrzęku płuc związanego ze stosowaniem leków rozszerzających naczynia krwionośne (głównie prostacyklin) u pacjentów z chorobą żylną-okluzyjną płuc. Z tego względu, w razie wystąpienia objawów obrzęku płuc u pacjentów z TNP leczonych bozentanem, należy rozważyć możliwość związanej z tym choroby żylną-okluzyjnej. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu rzadko zgłaszano obrzęk płuc u pacjentów otrzymujących bozentan, u których podejrzewano chorobę żylną-okluzyjną płuc.

Pacjenci z nadciśnieniem płucnym ze współistniejącą niewydolnością lewej komory

Nie przeprowadzono specyficznego badania 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 obserwowanie pacjentów pod kątem 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. U pacjentów z objawami zatrzymania płynów w organizmie przed rozpoczęciem stosowania produktu Bopaho należy rozważyć wdrożenie leczenia lekami moczopędnymi.

Tętnicze nadciśnienie płucne związane z zakażeniem wirusem HIV

Istnieje ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania bozentanu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym związanym z zakażeniem wirusem HIV, leczonych przeciwwretrowirusowymi produktami leczniczymi (patrz punkt 5.1). Badanie dotyczące interakcji bozentanu i lopinawiru+rytonawiru prowadzone u zdrowych pacjentów, wykazało zwiększenie stężenia bozentanu w osoczu, przy czym największe stężenie występowało w ciągu pierwszych 4 dni leczenia (patrz punkt 4.5). Rozpoczynając leczenie produktem Bopaho u pacjentów wymagających podawania inhibitorów proteazy wzmacnianych rytonawirem, należy uważnie obserwować ich tolerancję na produkt leczniczy Bopaho, 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 przeciwwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Ze względu na możliwość wystąpienia interakcji związanych z indukującym wpływem bozentanu na układ enzymatyczny CYP450 (patrz punkt 4.5), które mogą wpływać na skuteczność leczenia przeciwwretrowirusowego, pacjentów tych należy również uważnie obserwować pod kątem zakażenia wirusem HIV.

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

Badania dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji bozentanu przeprowadzono w eksploratoryjnym, niekontrolowanym, 12 tygodniowym badaniu z udziałem 11 pacjentów z nadciśnieniem płucnym występującym w przebiegu ciężkiej POChP (stadium III według klasyfikacji GOLD). Obserwowano zwiększenie wentylacji minutowej oraz spadek nasycenia tlenem. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym była duszność, która ustępowała po odstawieniu bozentanu.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu Bopaho i cyklosporyny A (patrz punkty 4.3 i 4.5). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Bopaho z glibenklamidem, flukonazolem i ryfampicyną (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Bopaho z inhibitorem CYP3A4, jak również inhibitorem CYP2C9 (patrz punkt 4.5).

Ostrzeżenie dotyczące substancji pomocniczych

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Bozentan jest induktorem cytochromu P450 (CYP), izoenzymów CYP2C9 oraz CYP3A4. Dane z badań *in vitro* sugerują także indukcję CYP2C19. Z tego względu stężenia w osoczu substancji metabolizowanych przez te izoenzymy zmniejszą się podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Bopaho. Należy wziąć pod uwagę możliwość zmienionej skuteczności produktów leczniczych metabolizowanych przez te izoenzymy. Może zaistnieć konieczność dostosowania dawkowania tych produktów po rozpoczęciu, zmianie dawki lub zaprzestaniu jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Bopaho.

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 dotychczas zbadany. Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie te produkty lecznicze.

Flukonazol i inne inhibitory zarówno CYP2C9, jak i CYP3A4

Jednoczesne podawanie z flukonazolem, hamującym głównie CYP2C9, ale także w pewnym stopniu CYP3A4, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężeń bozentanu w osoczu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych. Z tego samego powodu, nie zaleca się jednoczesnego podawania silnego inhibitora CYP3A4 (takiego jak: ketokonazol, itrakonazol lub rytonawir) oraz inhibitora CYP2C9 (takiego jak worykonazol) z produktem leczniczym Bopaho.

Cyklosporyna A

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Bopaho i cyklosporyny A (inhibitora kalcyneuryny) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne podanie obu produktów powodowało, że początkowe najmniejsze stężenia bozentanu były około 30-krotnie większe od stężeń zmierzonych po podaniu samego bozentanu. Stężenia bozentanu w osoczu w stanie stacjonarnym były 3 do 4-krotnie większe niż podczas stosowania samego bozentanu. Mechanizm tej interakcji polega najprawdopodobniej na hamowaniu przez cyklosporynę wychwytu bozentanu za pośrednictwem białka transportującego w hepatocytach. Stężenie cyklosporyny A (substratu CYP3A4) we krwi zmniejszyło się o około 50%. Jest to najprawdopodobniej spowodowane indukcją CYP3A4 przez bozentan.

Takrolimus, syrolimus

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego stosowania takrolimusu lub syrolimusu i bozentanu u ludzi, ale jednoczesne stosowanie takrolimusu lub syrolimusu i bozentanu może spowodować zwiększenie stężenia bozentanu w osoczu krwi, analogiczne jak podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną A. Jednocześnie podawany bozentan może zmniejszyć stężenia takrolimusu i syrolimusu w osoczu krwi. Dlatego nie jest zalecane jednoczesne podawanie produktu leczniczego Bopaho i takrolimusu lub syrolimusu. Pacjenci, u których konieczne jest zastosowanie takiego połączenia, powinni być uważnie obserwowani pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z podawaniem bozentanu oraz pod kątem stężeń 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) w osoczu o 40%, z potencjalnie znaczącym zmniejszeniem działania hipoglikemizującego. Zmniejszyły się także stężenia bozentanu w osoczu o 29%. Dodatkowo, u pacjentów otrzymujących także leczenie skojarzone, zaobserwowano częstsze występowanie zwiększonej aktywności aminotransferaz. Zarówno glibenklamid, jak i bozentan, hamują wydzielanie soli kwasów żółciowych, co mogłoby wyjaśniać zwiększoną aktywność aminotransferaz. Nie należy stosować tych produktów leczniczych jednocześnie. Brak danych dotyczących interakcji innych pochodnych sulfonilomocznika.

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%, a w indywidualnych przypadkach to zmniejszenie mogło osiągnąć prawie 90%. W efekcie należy oczekiwać znacznego zmniejszenia działania bozentanu podawanego jednocześnie z ryfampicyną. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ryfampicyny z produktem Bopaho. 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.

Lopinawir + rytonawir (i inne wzmacniane rytonawirem inhibitory proteazy)

Jednoczesne podawanie bozentanu 125 mg dwa razy na dobę i lopinawiru 400 mg + rytonawiru 100 mg dwa razy na dobę przez 9,5 dnia u zdrowych ochotników spowodowało, że początkowe najmniejsze stężenia bozentanu w osoczu były około 48-krotnie wyższe 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 spowodowana jest najprawdopodobniej hamowaniem przez rytonawir wychwyty za pośrednictwem białka transportującego w hepatocytach oraz hamowaniem CYP3A4, co zmniejsza klirens bozentanu. Podczas jednoczesnego podawania lopinawiru + rytonawiru lub innych wzmacnianych rytonawirem inhibitorów proteazy należy monitorować tolerancję bozentanu przez pacjenta.

Po jednoczesnym podawaniu bozentanu przez okres 9,5 dnia stężenie lopinawiru i rytonawiru w osoczu zmniejszyło 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 stężenia inhibitorów proteazy. Zalecane jest właściwe obserwowanie leczenia zakażenia wirusem HIV. Podobne efekty 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 newirapiny, która może być gromadzona w wątrobie razem z bozentanem, nie zaleca się jednoczesnego podawania tych produktów.

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 tętnicznym 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, częstotliwość zmiany dawki warfaryny w czasie badań z powodu zmian wskaźnika INR lub z powodu zdarzeń niepożądanych, była podobna w grupach pacjentów leczonych bozentanem i otrzymujących placebo. Nie ma konieczności dostosowania dawki warfaryny ani podobnych leków przeciwzakrzepowych podawanych doustnie, podczas rozpoczynania leczenia bozentanem, jednakże zaleca się częste oznaczanie 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 zmniejszyło stężenie symwastatyny (substratu CYP3A4) oraz jej aktywnego metabolitu β -hydroksykwasu w osoczu odpowiednio o 34% i 46%. Jednoczesne podawanie symwastatyny nie miało wpływu na stężenia bozentanu w osoczu. Należy rozważyć obserwację stężenia cholesterolu i w konsekwencji odpowiednio dostosować dawkowanie.

Ketokonazol

Jednoczesne podawanie przez 6 dni bozentanu w dawce 62,5 mg dwa razy na dobę i ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, zwiększyło stężenie bozentanu w osoczu około 2-krotnie. Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Bopaho. Choć 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 związanym z CYP2C9, przyjmujących jednocześnie inhibitory CYP3A4, istnieje ryzyko znacznego zwiększenia stężenia bozentanu w osoczu, mogącego prowadzić do potencjalnie szkodliwych zdarzeń niepożądanych.

Epoprostenol

Ograniczone dane uzyskane w czasie badania (AC-052-356 [BREATHE-3]), w którym 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, którzy otrzymywali lub nie epoprostenol w dożylnym wlewie ciągłym (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 spowodowało zmniejszenie wartości AUC sildenafilu o 63% oraz zwiększenie wartości AUC bozentanu o 50%. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku jednoczesnego podawania tych produktów.

Digoksylna

Jednoczesne podawanie przez 7 dni bozentanu w dawce 500 mg dwa razy na dobę z digoksylną zmniejszyło wartość AUC, C_{max} i C_{min} digoksylny odpowiednio o 12%, 9% i 23%. Mechanizmem tej interakcji może być indukcja p-glikoproteiny. Jest mało prawdopodobne, aby ta interakcja miała 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 szkodliwy wpływ na reprodukcję (teratogenność, embriotoksyczność - patrz punkt 5.3). Brak wiarygodnych danych dotyczących stosowania bozentanu u kobiet w ciąży. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest jeszcze znane. Bopaho jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Bopaho 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 kobiety w wieku rozrodczym nie mogą stosować hormonalnych środków antykoncepcyjnych (w tym w postaci doustnej, podawanych we wstrzyknięciach, systemów transdermalnych lub implantów) jako jedynej metody antykoncepcji, lecz muszą stosować dodatkową lub inną skuteczną metodę antykoncepcji. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, jaka skuteczna metoda antykoncepcji powinna być stosowana u pacjentki, należy rozważyć konsultację u ginekologa. Z powodu potencjalnej nieskuteczności antykoncepcji hormonalnej w trakcie leczenia produktem Bopaho oraz zważywszy na ryzyko znacznego nasilenia nadciśnienia płucnego w okresie ciąży, zaleca się comiesięczne wykonywanie testu ciążowego w czasie leczenia produktem Bopaho, umożliwiającego wczesne wykrycie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy bozentan przenika do mleka ludzkiego. Nie zaleca się karmienia piersią w trakcie leczenia produktem Bopaho.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały działanie na jądra (patrz punkt 5.3). W badaniu oceniającym wpływ bozentanu na czynność jąder u mężczyzn z TNP, u 6 z 24 pacjentów (25%) po 6 miesiącach leczenia bozentanem wykazano zmniejszenie stężenia plemników w nasieniu o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej. 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 u dzieci płci męskiej.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

Działania niepożądane bozentanu zaobserwowane w 20 badaniach kontrolowanych placebo oraz w okresie 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione od najcięższych do najmniej ciężkich. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych między ogólnym zbiorem danych i zatwierdzonymi wskazaniami.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny (patrz punkt 4.4)
	Niezbyt często	Małopłytkowość ¹ , neutropenia, leukopenia ¹
	Nieznana	Niedokrwistość lub zmniejszenie stężenia hemoglobiny wymagające przetoczenia krwinek czerwonych 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 wzroku	Nieznana	Nieostre widzenie
Zaburzenia serca	Często	Kołatanie serca ^{1,4}
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nagłe zaczerwienienie, niedociśnienie ^{1,4}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Przekrwienie błony śluzowej nosa ¹

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Choroba refluksowa przełyku, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby (patrz punkt 4.4)
	Niezbyt często	Zwiększona aktywność aminotransferaz związana z zapaleniem wątroby (w tym możliwe zaostrzenie istniejącego zapalenia wątroby) i (lub) żółtaczką ¹ (patrz punkt 4.4)
	Rzadko	Marskość wątroby, niewydolność wątroby ¹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Rumień
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Obrzęk, zatrzymanie płynów w organizmie ⁵

¹ Dane uzyskane z doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu, częstość na podstawie statystycznego modelowania danych z badań prowadzonych z kontrolą placebo.

² Reakcje nadwrażliwości zgłaszano u 9,9% pacjentów przyjmujących bozentan i u 9,1% pacjentów otrzymujących placebo.

³ Ból głowy zgłaszano u 11,5% pacjentów przyjmujących bozentan i u 9,8% pacjentów przyjmujących placebo.

⁴ Te typy reakcji można również powiązać z chorobą podstawową.

⁵ Obrzęk lub zatrzymywanie płynów w organizmie zgłaszano u 13,2% pacjentów przyjmujących bozentan i u 10,9% pacjentów przyjmujących placebo.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki niewyjaśnionej marskości wątroby po dłuższym leczeniu bozentanem u 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 produktem Bopaho (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Niekontrolowane badania kliniczne u dzieci i młodzieży

Profil bezpieczeństwa w pierwszym niekontrolowanym badaniu u dzieci i młodzieży z zastosowaniem leku w postaci tabletki powlekanej (BREATHE-3: n = 19, mediana wieku 10 lat [zakres 3-15 lat], metoda próby otwartej, bozentan 2 mg/kg m.c. 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 działaniami niepożądanymi były: nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy (21%), ból głowy i nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (każde 16%).

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

Profil bezpieczeństwa obserwowany w tej zbiorczej analizie niekontrolowanych badań klinicznych u dzieci był podobny do obserwowanego w kluczowych badaniach u dorosłych pacjentów z TNP z wyjątkiem zakażeń, które były zgłaszane częściej niż u dorosłych (69,0% wobec 41,3%). Ta różnica

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

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych

Nieprawidłowości w wynikach badań czynności wątroby

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

Mechanizm tego działania niepożądanego jest niejasny. Zwiększone aktywności aminotransferaz mogą 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, zwiększenie aktywności aminotransferaz ≥ 3 -krotnie powyżej górnej granicy normy (GGN) obserwowano u 11,2% pacjentów leczonych bozentanem w porównaniu do 2,4% pacjentów przyjmujących placebo. Zwiększenie aktywności aminotransferaz $\geq 8 \times$ GGN obserwowano 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 dowodów niedrożności dróg żółciowych u 0,2% (5 pacjentów) leczonych bozentanem i 0,3% (6 pacjentów) otrzymujących placebo.

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

W badaniu FUTURE-4 obejmującym 13 noworodków z PPHN leczonych bozentanem w dawce 2 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez okres 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 badaniach z kontrolą placebo 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/ Extension, 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 PPHN leczonych bozentanem wystąpiło podczas leczenia zmniejszenie stężenia hemoglobiny z wartości prawidłowych w punkcie początkowym do wartości poniżej dolnej granicy normy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Bozentan podawano zdrowym ochotnikom w pojedynczej dawce do 2400 mg i pacjentom z chorobą inną niż nadciśnienie płucne w dawce do 2000 mg na dobę przez 2 miesiące. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym był łagodny do umiarkowanego ból głowy.

Postępowanie

Duże przedawkowanie może spowodować znaczne niedociśnienie tętnicze, wymagające aktywnego wspomaganie układu sercowo-naczyniowego. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłoszono jeden przypadek przedawkowania 10 000 mg bozentanu przyjętego przez nastolatka.

U pacjenta wystąpiły objawy, takie jak: nudności, wymioty, niedociśnienie, zawroty głowy, pocenie się i niewyraźne widzenie. Objawy całkowicie ustąpiły w ciągu 24 godzin z zastosowaniem wspomaganie ciśnienia krwi. Uwaga: bozentan nie jest usuwany z organizmu za pomocą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnadciśnieniowe; kod ATC: C02KX01.

Mechanizm działania

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

Neurohormon endotelina-1 (ET-1) jest jednym z najsilniejszych znanych czynników naczyniokurczących i może także sprzyjać zwłóknieniu, rozrostowi komórek, przerostowi i przebudowie serca, oraz wykazuje działanie prozapalne. Endotelina działa poprzez wiązanie z receptorami ET_A i ET_B, znajdującymi się

w śródbłonku i komórkach mięśni gładkich naczyń. Ilość ET-1 w tkankach i osoczu zwiększa się w wielu zaburzeniach naczyniowo-sercowych oraz w chorobach tkanki łącznej, w tym w 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, w przypadku nieobecności antagonisty receptora endoteliny, zwiększone stężenia ET-1 są silnie skorelowane z ciężkością przebiegu i rokowaniem tych chorób.

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

Skuteczność kliniczna

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 kliniczna u dorosłych pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym

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

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

Głównym punktem końcowym każdego badania była zmiana dystansu pokonywanego podczas testu 6-minutowego marszu, w 12. tygodniu – dla pierwszego badania i 16. tygodniu – dla drugiego badania. W obydwu badaniach, leczenie bozentanem skutkowało znaczącym zwiększeniem 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 Manna-Whitney'a) w punkcie końcowym każdego z 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 zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w leczonej podgrupie pacjentów wydłużenie pokonywanego odcinka było widoczne po 4 tygodniach leczenia, po 8 tygodniach leczenia było wyraźnie widoczne i utrzymywało się do 28 tygodni.

W retrospektywnej analizie reakcji na leczenie, opartej na zmianie długości pokonywanego odcinka, klasie zaburzeń czynnościowych wg WHO oraz nasilenia duszności, u 95 pacjentów randomizowanych, do grupy bozentanu podawanego w dawce 125 mg dwa razy na dobę w badaniach kontrolowanych placebo, stwierdzono, że w 8. tygodniu stan ogólny 66 pacjentów poprawił się, 22 był stabilny,

a 7 pogorszył się. W porównaniu z oceną początkową, spośród 22 pacjentów w stanie stabilnym w tygodniu 8., stan 6 poprawił się w tygodniu 12/16., a 4 pogorszył się. W porównaniu z wartością początkową, spośród 7 pacjentów, których stan pogorszył się w tygodniu 8., stan 3 poprawił się w tygodniu 12/16., a 4 pogorszył się.

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 tętnicznym 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 częstotliwości pogarszania się stanu klinicznego w porównaniu z placebo w 28. tygodniu (odpowiednio 10,7% wobec 37,1%, $p = 0,0015$).

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

	PVR (dyn*s/cm ⁵)		Test 6-minutowego marszu (metry)	
	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)
Wynik leczenia	-22,6%		19	
95% CL	-34, -10		-4, 42	
Wartość p	< 0,0001		0,0758	

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

Leczeniu bozentanem towarzyszyło zmniejszenie częstości nasilenia objawów choroby, określanego jako złożona progresja objawowa, hospitalizacja w związku z TNP i zgon, w porównaniu z placebo (proporcjonalne zmniejszenie ryzyka 77%, 95% przedział ufności 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 przypadki hospitalizacji w grupie placebo. Tylko jeden zgon wystąpił w każdej grupie leczonej podczas 6-miesięcznego okresu leczenia metodą podwójnie ślepej 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 przedślonkowa lub rozpoczęcie dożylnego lub podskórnego leczenia prostanoidami). Nieznany jest względny wpływ wcześniejszego leczenia placebo w fazie prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby i leczenia innymi produktami leczniczymi, których podawanie rozpoczęto w okresie otwartego rozszerzenia badania.

Podczas prospektywnego, wielośrodkowego, randomizowanego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną 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 16 tygodniach, dystans 6 minutowego marszu skorygowany placebo zwiększył się średnio o 53 metry ($p = 0,0079$) i doszło do poprawy wydolności wysiłkowej. Dwudziestu sześciu pacjentów nadal otrzymywało bozentan w 24-tygodniowej fazie rozszerzenia badania BREATHE-5 prowadzonego metodą otwartej próby (AC-052-409) (średni czas trwania leczenia $24,4 \pm 2,0$ tygodnie), przy czym stwierdzono, że na ogół utrzymano skuteczność leku.

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 wysiłkowej w porównaniu z wartościami początkowymi: średnio zwiększenie dystansu w ciągu 6-minutowego marszu wynosiło +91,4 m w porównaniu do średniej wartości wyjściowej 332,6 m ($p < 0,001$). Nie można wysnuć 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 rozszerzeniem tych dwóch badań 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 Kaplana-Meiera po jednym roku i po dwóch latach od rozpoczęcia leczenia bozentanem wynosiła, odpowiednio, 93% i 84%. Szacowana przeżywalność była

mniejsza w podgrupie pacjentów z TNP wywołanym uogólnioną miażdżycą. Na estymację mogło wpłynąć rozpoczęcie podawania epoprostenolu u 43 z 235 pacjentów.

Badania przeprowadzone u dzieci i młodzieży z tętniczym nadciśnieniem płucnym

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bozentan w postaci tabletek powlekanych oceniono w otwartym, niekontrolowanym badaniu z udziałem 19 dzieci z tętniczym nadciśnieniem płucnym w wieku od 3 do 15 lat. Badanie to było zasadniczo zaprojektowane jako badanie farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2). Pacjenci mieli pierwotne nadciśnienie płucne (10 pacjentów) lub tętnicze nadciśnienie płucne występujące w przebiegu wad wrodzonych serca (9 pacjentów) i na początku badania znajdowali się w klasie II (n = 15 pacjentów, 79%) lub klasie III (n = 4 pacjentów, 21%) zaburzeń czynnościowych wg WHO. 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 była stała w czasie trwania 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 ciśnienia w tętnicy płucnej 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 próby otwartej bez grupy kontrolnej z zastosowaniem bozentanu w postaci tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, podawanego w dawce podtrzymującej 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę 36 pacjentom w wieku od 2 do 11 lat. Badanie to było zasadniczo zaprojektowane jako badanie farmakokinetyczne (patrz punkt 5.2). W punkcie początkowym pacjenci mieli idiopatyczne (31 pacjentów [86%]) lub rodzinne (5 pacjentów [14%]) TNP, i mieli II klasę czynnościową według klasyfikacji WHO (n = 23 pacjentów, 64%) lub klasę III (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 okresu leczenia wynoszącej 2,3 roku (zakres: 0,2 do 5,0 lat). W punkcie początkowym 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 wynosiła 78,9%. Estymata Kaplana-Meiera dla ogólnego przeżycia w ciągu 2 lat wynosiła 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

W tym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby 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 kryteria oceny skuteczności miały tylko charakter eksploracyjny. Etiologia TNP, zgodnie z klasyfikacją Dana Point, obejmowała idiopatyczne TNP (46%), dziedziczne TNP (3%), TNP związane z przebytą naprawczą operacją kardiologiczną (38%) oraz TNP--CHD związane z przeciekiem lewo-prawym,

włącznie z zespołem Eisenmengera (13%). W momencie rozpoczęcia leczenia w ramach badania pacjenci mieli I klasę czynnościową wg klasyfikacji WHO (n = 19 pacjentów, 29%), klasę II (n = 27 pacjentów, 42%) lub klasę III (n = 18 pacjentów, 28%). W momencie włączenia do badania pacjenci byli leczeni lekami przeciwko TNP (najczęściej samym inhibitorem PDE-5 [syldenafil] [35,9%], samym bozentanem [10,9%] oraz skojarzeniem bozentanu, iloprostu i sildenafilu [10,9%]) i kontynuowali swoje leczenie przeciwko 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 przeciwko TNP. 40,6% (26/64) pacjentów kontynuowało monoterapię bozentanem przez 24 tygodnie leczenia w ramach badania bez pogorszenia TNP. Analiza łącznej populacji włączonej do badania (64 pacjentów) wykazała, że w okresie leczenia większość z nich pozostała przynajmniej w stabilnym stanie (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 grupach otrzymujących bozentan, odpowiednio, dwa razy na dobę i trzy razy na dobę.

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

Badanie przeprowadzone u noworodków z przetrwałym nadciśnieniem płucnym (PPHN)

FUTURE 4 (AC-052-391)

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

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

Wyniki badania nie wskazują na dodatkową korzyść ze stosowania bozentanu w tej populacji:

- Mediana czasu do całkowitego odstawienia iNO wynosiła 3,7 dnia (95% 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.

Jednoczesne stosowanie z epoprostenolem

Jednoczesne stosowanie bozentanu z epoprostenolem oceniano w dwóch badaniach: AC-052-355 (BREATHE-2) oraz AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 było badaniem wielośrodkiem, randomizowanym, podwójnie ślepy, prowadzonym w grupach równoległych, w którym podawano bozentan lub placebo 33 pacjentom z ciężkim tętniczym nadciśnieniem płucnym, którzy jednocześnie otrzymywali epoprostenol. AC-052-356 było otwartym, niekontrolowanym badaniem, w którym 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 produktu leczniczego z osobna, a leczenie skojarzone było dobrze tolerowane u dzieci i młodzieży oraz dorosłych. Nie wykazano korzyści klinicznych takiego połączenia.

Twardzina układowa z obecnymi owrzodzeniami palców

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne bozentanu zostały głównie udokumentowane u zdrowych ochotników. Ograniczone dane dotyczące pacjentów pokazują, że ekspozycja na działanie bozentanu u pacjentów dorosłych z tętnicznym 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 wiązany z białkami osocza (> 98%), głównie z albuminami. Bozentan nie przenika do erytrocytów.

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

Metabolizm i eliminacja

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

Po podaniu wielokrotnym, stężenia bozentanu w osoczu zmniejszają 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 – 5 dni.

Bozentan jest wydalany z żółcią, po zmetabolizowaniu w wątrobie pod wpływem CYP2C9 oraz CYP3A4 – izoenzymów cytochromu P450. Mniej niż 3% podanej doustnie dawki jest wydalane z moczem.

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 aktywny metabolit jest większa niż u osobników zdrowych. U pacjentów z objawami cholestazy, ekspozycja na ten aktywny metabolit może się zwiększyć.

Bozentan jest induktorem CYP2C9 oraz CYP3A4, możliwe, że także CYP2C19 oraz p-glikoproteiny.

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

Farmakokinetyka w specjalnych populacjach

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 i młodzież

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 wielokrotnych dawek produktu leczniczego 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 tabletki do sporządzania zawiesiny podawany był 36 dzieciom w wieku od 2 do 11 lat, z TNP. Nie zaobserwowano proporcjonalności do dawki, ponieważ w stanie stacjonarnym stężenia bozentanu w osoczu i wartości AUC były podobne podczas przyjmowania doustnych dawek 2 mg/kg m.c. i 4 mg/kg m.c. (AUC_τ: 3577 ng·h/ml i 3371 ng·h/ml dla dawki, odpowiednio 2 mg/kg m.c. dwa razy na dobę i 4 mg/kg m.c. 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.

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 przy mniejszych dawkach u dzieci niż u dorosłych, a dawki większe niż 2 mg/kg m.c. 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 odstępnie między dawkami, co powodowało małą ekspozycję (AUC₀₋₁₂ we krwi pełnej: 164 ng h/ml, n = 11). W stanie stacjonarnym, AUC_τ wynosiło 6165 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.

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–30 ml/min), stężenie bozentanu w osoczu jest mniejsze o około 10%. U tych pacjentów stężenia metabolitów bozentanu w osoczu wzrosły około 2-krotnie w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. Brak specyficznego doświadczenia klinicznego u pacjentów poddawanych hemodializie. Biorąc pod uwagę właściwości fizykochemiczne oraz wysoki 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 wątrobowokomórkowych u samców, ale nie u samic, przy stężeniu w osoczu około 2 – 4 razy większym od stężenia uzyskiwanego po zastosowaniu dawek leczniczych u ludzi. U szczurów, doustne podawanie bozentanu przez 2 lata spowodowało niewielkie, znamienne zwiększenie łącznej częstości występowania gruczolaków i raków pęcherzykowych tarczycy u samców, ale nie u samic, przy stężeniu w osoczu około 9 do 14 razy większym od stężenia w osoczu uzyskiwanego po zastosowaniu dawek leczniczych u ludzi. W badaniach genotoksyczności Bozentan nie wykazywał takiego działania. U szczurów wykazano, że bozentan wywołuje łagodne zaburzenia hormonalne tarczycy. Niemniej jednak, nie było dowodów, 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 przy stężeniu w osoczu 1,5-krotnie większym niż stężenie uzyskiwane po zastosowaniu dawek leczniczych u ludzi. Działanie teratogenne,

w tym wystąpienie wad rozwojowych głowy i twarzoczaszki oraz dużych naczyń, było zależne od dawki. Podobieństwa w zakresie rodzajów wad wrodzonych obserwowanych w badaniach innych antagonistów receptora ET i myszy pozbawionych receptora ET (*ET knock-out mice*) wskazują na działania typowe dla całej grupy. U kobiet w wieku rozrodczym należy zachować 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 ani na zdolność do reprodukcji lub płodność po ekspozycji, odpowiednio 21 razy i 43 razy większej od oczekiwanej ekspozycji terapeutycznej u ludzi, ani też żadnego niepożądanego wpływu na rozwój zarodka przed implantacją, ani na jego implantację.

Nieznaczne zwiększenie częstości występowania zaniku kanalików nasiennych w jądrach zaobserwowano u szczurów, którym podawano doustnie bozentan w tak małej dawce jak 125 mg/kg mc./dobę (około 4-krotność maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi [MRHD], najmniejsza badana dawka) przez dwa lata, ale nie zaobserwowano przy dużej dawce 1500 mg/kg mc./dobę (około 50-krotność MRHD) podawanej przez 6 miesięcy. W badaniu toksyczności u młodych szczurów, w którym szczury otrzymywały bozentan od Dnia 4 *post partum* do dorosłości, po zakończeniu podawania zaobserwowano zmniejszenie masy bezwzględnej jąder i najądrzy oraz zmniejszenie liczby plemników w najądrzach. Wartość NOAEL była 21 razy (w Dniu 21 *post partum*) oraz 2,3 raza (Dzień 69 *post partum*) większa od ekspozycji terapeutycznej u ludzi.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Skrobia kukurydziana

Powidon (K-30)

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Skrobia żelowana, kukurydziana

Glicerolu dibehenian

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Opadry II 85F230061 Orange zawierający:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3350

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

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w pudełku tekturowym.

Blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium w pudełku tekturowym.

Wielkości opakowań: 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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bopaho, 62,5 mg: 21701

Bopaho, 125 mg: 21702

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 luty 2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 września 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2021