PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tracleer 62,5 mg potahované tablety

Tracleer 125 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tracleer 62,5 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje bosentanum 62,5 mg (jako monohydricum).

Tracleer 125 mg potahované tablety
Jedna potahovaná tableta obsahuje bosentanum 125 mg (jako monohydricum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tablety):

Tracleer 62,5 mg potahované tablety
Oranžově-bílé, kulaté, bikonvexní, potahované tablety, s vystupujícím popisem “62,5” na jedné straně.

Tracleer 125 mg potahované tablety
Oranžově-bílé, oválné, bikonvexní, potahované tablety, s vystupujícím popisem “125” na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba plicní arteriální hypertenze (PAH) pro zlepšení zátěžové kapacity a symptomů u pacientů funkční klasifikace III WHO. Účinnost byla prokázána u:

- primární (idiopatická a dědičná) plicní arteriální hypertenze
- plicní arteriální hypertenze sekundární při sklerodermii bez signifikantního intersticiálního plicního onemocnění
- plicní arteriální hypertenze sdružená s vrozeným levo-pravým zkratem a Eisenmengerovým syndromem

Bylo prokázáno jisté zlepšení u nemocných s plicní arteriální hypertenzí funkční klasifikace II WHO (viz bod 5.1).

Tracleer je též indikován pro snížení počtu nových vředů na prstech u pacientů se systémovou sklerózou a pokračující vředovou chorobou prstů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Tablety se užívají ráno a večer, s jídlem nebo nalačno. Potahované tablety se polykají spolu s vodou.

Dávkování

Plicní arteriální hypertenze

Léčba má být zahájena a monitorována pouze lékařem se zkušenostmi s terapií plicní arteriální hypertenze.

Dospělí
U dospělých pacientů se léčba přípravkem Tracleer má zahájit dávkou 62,5 mg dvakrát denně po dobu čtyř týdnů a potom zvýšit na udržovací dávku 125 mg dvakrát denně. Stejná doporučení platí pro znovunasazení přípravku Tracleer po přerušení léčby (viz bod 4.4).

Pediatrická populace
Pediatrické farmakokinetické údaje od pediatrických pacientů ukazují, že koncentrace bosentanu u dětí s PAH ve věku od 1 roku do 15 let byly v průměru nižší než u dospělých pacientů, a že se nezvyšovaly zvýšením dávky přípravku Tracleer nad 2 mg/kg tělesné hmotnosti ani zvýšením frekvence dávkování z dvakrát denně na třikrát denně (viz bod 5.2). Zvýšení dávky ani zvýšení frekvence dávkování pravděpodobně nepovede k dalšímu klinickému přínosu.

Na základě těchto farmakokinetických výsledků, pokud se používá u dětí s PAH ve věku 1 rok a starších, je doporučená počáteční i udržovací dávka 2 mg/kg ráno a večer.

U novorozenců s přetrvávající plicní hypertenzí novorozenců (PPHN) nebyl přínos bosentanu ve standardní léčbě prokázán. Ohledně dávkování nelze dát žádné doporučení (viz body 5.1 a 5.2).

Postup v případě klinického zhoršení PAH

V případě klinického zhoršení (např. zkrácení vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze o alespoň 10 % ve srovnání s měřením před zahájením terapie) i přes léčbu přípravkem Tracleer po dobu alespoň osmi týdnů (cílová dávka po dobu alespoň čtyř týdnů) mají být zváženy alternativní možnosti terapie. Nicméně někteří pacienti, kteří nevykazují žádnou terapeutickou odpověď po osmi týdnech léčby přípravkem Tracleer, mohou reagovat příznivě po další čtyř- až osmitýdenní terapii.

V případě pozdního klinického zhoršení i přes léčbu přípravkem Tracleer (tj. po několika měsících léčby) má být terapie přehodnocena. U některých pacientů, kteří nereagují dobře na přípravek Tracleer v dávce 125 mg dvakrát denně, se může jejich zátěžová kapacita mírně zlepšit, pokud se dávka zvýší na 250 mg dvakrát denně. Je třeba pečlivě stanovit poměr mezi prospěchem a rizikem a vzít v úvahu, že jaterní toxicita je závislá na dávce (viz body 4.4 a 5.1).

Ukončení terapie

S náhlým ukončením terapie přípravkem Tracleer u pacientů s plicní arteriální hypertenzí existují pouze omezené zkušenosti. Nebyl pozorován žádný důkaz pro akutní “rebound” efekt. Aby se však zamezilo možnému výskytu klinického zhoršení v důsledku potenciálního “rebound” efektu, má se zvážit postupné snižování dávky (polovina dávky po dobu tří až sedmi dnů). V průběhu ukončování léčby se doporučuje intenzivnější sledování pacienta.
Pokud se rozhodne o ukončení léčby přípravkem Tracleer, je třeba tak učinit postupně se současným zaváděním alternativního způsobu léčby.

Systémová skleróza s probíhajícím vředovým onemocněním prstů

Léčbu má zahajovat a sledovat pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou systémové sklerózy.

Dospělí

Léčba se zahájí dávkou 62,5 mg dvakrát denně podávanou po dobu 4 týdnů s následným zvýšením na udržovací dávku 125 mg dvakrát denně. Stejná doporučení platí pro znovunasazení přípravku Tracleer po přerušení léčby (viz bod 4.4).

Zkušenosti z kontrolovaných klinických studií se v této indikaci omezují na dobu 6měsíců (viz bod 5.1).

Odezva pacientů na léčbu a potřeba pokračující léčby musí být pravidelně hodnocena. Je třeba důkladně vyhodnocovat poměr přínosu a rizika léčby, přičemž se bere v potaz hepatotoxicita bosentanu (viz body 4.4 a 4.8).

Pediatrická populace
Neexistují žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů mladších než 18 let. U malých dětí s tímto onemocněním nejsou k dispozici o přípravku Tracleer žádné farmakokinetické údaje.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou až těžkou jaterní dysfunkcí je přípravek Tracleer kontraindikován (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (tj. Child-Pugh třída A) (viz bod 5.2) není úprava dávky nutná.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná. U dialyzovaných pacientů není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Starší pacienti

U pacientů starších než 65 let není úprava dávky nutná.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Středně závažná až závažná porucha funkce jater, tj. Child-Pugh třída B nebo C (viz bod 5.2)
- Výchozí hodnoty jaterních aminotransferáz, tj. aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo alaninaminotransferázy (ALT) přesahující trojnásobek horního limitu normálu (viz bod 4.4)
- Souběžné užívání cyklosporinu A (viz bod 4.5)
- Těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6)
- Ženy ve fertilním věku, které neužívají spolehlivé metody antikoncepce (viz body 4.4, 4.5 a 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost přípravku Tracleer nebyla stanovena u pacientů s vážnou plicní arteriální hypertenzí. Jestliže se klinický stav zhorší, má se zvážit přechod k terapii, která je doporučena při závažném stupni onemocnění (např. epoprostenol) (viz bod 4.2).

U pacientů se stupněm I funkční klasifikace plicní arteriální hypertenze podle WHO nebyl stanoven poměr přínosu a rizika bosentanu.

Terapie přípravkem Tracleer smí být zahájena pouze tehdy, pokud je systémový systolický krevní tlak vyšší než 85 mmHg.

Nebyl prokázán prospěšný účinek přípravku Tracleer na hojení již existujících vředů na prstech.

Funkce jater

Zvýšení jaterních aminotransferáz, tj. aspartátaminotransferázy a alaninaminotransferázy (AST a/nebo ALT) spojené s užíváním bosentanu je závislé na dávce. Změny hladin jaterních enzymů se obvykle objeví během prvních 26 týdnů terapie, nicméně mohou se vyskytnout i později během léčby (viz bod 4.8). Tato zvýšení mohou být částečně důsledkem kompetitivní inhibice vylučování žlučových solí z hepatocytů, ale na rozvoji jaterní dysfunkce se pravděpodobně podílejí i jiné mechanizmy, které dosud nebyly zcela objasněny. Akumulace bosentanu v hepatocytech vedoucí k cytolýze s potenciálně vážným poškozením jater nebo imunologický mechanizmus nejsou vyloučeny. Riziko jaterní dysfunkce může být také zvýšeno, pokud jsou současně s bosentanem podávána léčiva, která jsou inhibitory exportní pumpy žlučových solí, např. rifampicin, glibenklamid a cyklosporin A (viz body 4.3 a 4.5), ale k dispozici jsou pouze omezené údaje.

Hladiny jaterních aminotransferáz musí být změřeny před zahájením terapie a následně v měsíčních intervalech po dobu léčby přípravkem Tracleer. Dále musí být hladiny jaterních aminotransferáz změřeny 2 týdny po každém zvýšení dávky.

Doporučení v případě zvýšení ALT/AST

Hladiny ALT/AST	**Doporučení pro terapii a monitorování**
> 3 a ≤ 5 × HLN	Výsledek by měl být potvrzen druhým jaterním testem; pokud jsou hodnoty potvrzeny, je třeba individuálně rozhodnout o pokračování podávání přípravku Tracleer, případně se snížením dávky, nebo zastavit podávání přípravku Tracleer (viz bod 4.2). Má se pokračovat v monitorování hladin aminotransferáz nejméně každé 2 týdny. Jestliže se hladiny aminotransferáz navrátí k hodnotám před počátkem léčby, má se podle níže popsaných podmínek zvážit pokračování v léčbě nebo znovunasazení přípravku Tracleer.
> 5 a ≤ 8 × HLN	Výsledek by měl být potvrzen druhým jaterním testem; pokud jsou hodnoty potvrzeny, terapie se má ukončit a hladiny aminotransferáz se mají monitorovat nejméně každé 2 týdny. Jestliže se hladiny aminotransferáz navrátí k hodnotám před počátkem léčby, má se podle níže popsaných podmínek zvážit znovuzahájení léčby přípravkem Tracleer.
> 8 × HLN	Terapie musí být ukončena a není možné uvažovat o obnovení léčby přípravkem Tracleer.

V případě přidružených klinických symptomů poškození jater, tj. nauzea, zvracení, horečka, bolesti břicha, žloutenka, neobvyklá apatie nebo únava, syndrom podobný chřipce (bolesti kloubů, svalů, horečka)**, musí být terapie ukončena a není možné uvažovat o obnovení léčby přípravkem Tracleer.**

Opětné zahájení terapie
O obnovení terapie přípravkem Tracleer je možné uvažovat pouze tehdy, pokud potenciální výhody terapie přípravkem Tracleer převáží možná rizika a pokud jsou hladiny jaterních aminotransferáz v rozmezí hodnot před zahájením léčby. Doporučuje se porada s hepatologem. Znovuzahájení terapie musí respektovat pokyny rozepsané v odstavci 4.2. **Hladiny aminotransferáz musí být potom zkontrolovány do tří dnů po obnovení terapie, pak opět po dalších dvou týdnech a poté podle doporučení uvedených výše.**

HLN= Horní Limit Normálu

Koncentrace hemoglobinu

Terapie bosentanem byla spojena se snížením koncentrace hemoglobinu závislým na dávce (viz bod 4.8). V placebem kontrolovaných studiích nebyla snížení hladiny hemoglobinu v souvislosti s bosentanem progresivní a stabilizovala se po prvních 4–12 týdnech terapie. Doporučuje se zkontrolovat koncentrace hemoglobinu před zahájením léčby, každý měsíc během prvních čtyř měsíců

a poté každého čtvrt roku. Pokud se objeví klinicky relevantní snížení koncentrace hemoglobinu, má se provést další zhodnocení a vyšetření za účelem stanovení příčiny a potřeby specifické léčby.
V období po uvedení na trh byly hlášeny případy anémie vyžadující transfúzi červených krvinek (viz bod 4.8).

Ženy ve fertilním věku

Protože Tracleer může způsobit neúčinnost hormonálních antikoncepčních přípravků a vzhledem k riziku zhoršení pulmonární arteriální hypertenze v průběhu těhotenství a také k teratogenním účinkům sledovaným u zvířat:

- u žen ve fertilním věku nesmí být léčba přípravkem Tracleer započata, pokud nepoužívají spolehlivou antikoncepci a pokud není výsledek těhotenského testu před terapií negativní
- hormonální antikoncepce se během léčby přípravkem Tracleer nesmí používat jako jediná metoda antikoncepce
- během léčby se doporučuje provádět každý měsíc těhotenský test, aby bylo možné časné zjištění těhotenství

Další informace viz bod 4.5 a 4.6.

Veno-okluzivní plicní choroba

U pacientů s veno-okluzivní plicní chorobou byly po podání vasodilatačních látek (především prostacyklinů) hlášeny případy plicního edému. Proto pokud se po podání přípravku Tracleer pacientům s PAH objeví známky plicního edému, je nutné uvažovat o možnosti přidružené veno-okluzivní plicní choroby. Po uvedení přípravku na trh byly případy plicního edému u pacientů léčených přípravkem Tracleer, u kterých bylo při diagnóze podezření na veno-okluzivní plicní chorobu, hlášeny vzácně.

Pacienti s plicní arteriální hypertenzí a souběžným selháním levé komory

U pacientů s plicní arteriální hypertenzí a souběžnou dysfunkcí levé komory nebyla provedena žádná specifická studie. Nicméně v placebem kontrolované studii (studie AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]) bylo po průměrnou dobu 1,5 roku léčeno 1 611 pacientů (804 léčeno bosentanem a 807 dostávalo placebo) s těžkým chronickým selháním srdce (CHF = Chronic Heart Failure). V této studii došlo během prvních 4–8 týdnů léčby bosentanem ke zvýšenému výskytu hospitalizací kvůli chronickému srdečnímu selhání, což by mohl být důsledek retence tekutin. V této studii se retence tekutin projevila časným přírůstkem tělesné hmotnosti, sníženou koncentrací hemoglobinu a zvýšenou incidencí edému nohou. Na konci této studie nebyl mezi skupinami pacientů léčených bosentanem a placebem žádný rozdíl v počtu všech hospitalizací kvůli srdečnímu selhání, ani v mortalitě. Proto se doporučuje sledovat u pacientů příznaky retence tekutin (např. přírůstek tělesné hmotnosti), zejména pokud souběžně trpí vážnou systolickou dysfunkcí. Pokud k tomu dojde, doporučuje se zahájit terapii diuretiky nebo pokud jsou již podávána, zvýšit jejich dávku. Před zahájením terapie přípravkem Tracleer je u pacientů se známkami retence tekutin nutno zvážit podání diuretik.

Plicní arteriální hypertenze se současnou infekcí HIV

Z klinických hodnocení jsou pouze omezené zkušenosti s podáváním přípravku Tracleer pacientům s PAH se současnou infekcí HIV, která je léčena antiretrovirovými přípravky (viz bod 5.1). Interakční studie mezi bosentanem a lopinavirem+ritonavirem u zdravých subjektů prokázala zvýšené koncentrace bosentanu v krevní plazmě s maximální hladinou během prvních 4 dnů léčby (viz bod 4.5).Při zahájení léčby přípravkem Tracleer u pacientů, kteří potřebují ritonavirem potencované inhibitory proteáz, je třeba pečlivě sledovat schopnost pacientů tolerovat Tracleer, přičemž na počátku zahajovací fáze je nutno věnovat zvláštní pozornost riziku hypotenze a jaterním funkčním testům. Nelze vyloučit zvýšené dlouhodobé riziko hepatotoxicity a nežádoucích hematologických příhod při použití bosentanu v kombinaci s antiretrovirovými léčivými přípravky. Vzhledem k možnosti interakcí souvisejících

s indukčním účinkem bosentanu na CYP450 (viz bod 4.5), které by mohly ovlivnit účinnost antiretrovirové terapie, musí tito pacienti být též pečlivě sledováni s ohledem na jejich HIV infekci.

Plicní hypertenze jako sekundární následek chronického obstrukčního plicního onemocnění (CHOPN)

Bezpečnost a schopnost tolerance bosentanu byla zkoumána v jedné probatorní, nekontrolované dvanáctitýdenní studii u 11 pacientů s plicní hypertenzí vzniklou sekundárně následkem závažné CHOPN (stupeň III klasifikace GOLD). Byl pozorován vzrůst minutové ventilace a pokles saturace kyslíkem, přičemž nejčastějším nežádoucím účinkem byla dušnost, která po přerušení léčby bosentanem vymizela.

Současné podávání s jinými léčivy

Současné podávání přípravku Tracleer s cyklosporinem A je kontraindikováno (viz bod 4.3 a 4.5). Současné podávání přípravku Tracleer s glibenklamidem, flukonazolem a rifampicinem se nedoporučuje. Další informace viz bod 4.5.

Současnému podávání přípravku Tracleer s inhibitorem CYP3A4 a inhibitorem CYP2C9 je nutno se vyhnout (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bosentan je induktor isoenzymů CYP2C9 a CYP3A4 cytochromu P 450 (CYP). Údaje získané *in vitro* také naznačují indukci CYP2C19. V důsledku toho budou při současném podání přípravku Tracleer plazmatické koncentrace látek metabolizovaných těmito isoenzymy sníženy. Je nutno zvážit možnost změny účinku léčiv, která jsou metabolizována těmito isoenzymy. Při zahájení, změně dávky nebo ukončení souběžné léčby s přípravkem Tracleer může být nutná úprava dávky těchto přípravků.

Bosentan je metabolizován prostřednictvím CYP2C9 a CYP3A4. Inhibice těchto isoenzymů může zvýšit plazmatickou koncentraci bosentanu (viz ketokonazol). Vliv inhibitorů CYP2C9 na koncentraci bosentanu nebyl studován. Tuto kombinaci je nutno používat obezřetně.

Flukonazol a další inhibitory CYP2C9 a CYP3A4: Současné podávání s flukonazolem, který inhibuje hlavně CYP2C9, ale do určité míry také CYP3A4, může vést k velkému zvýšení plazmatických koncentrací bosentanu. Tato kombinace se nedoporučuje. Z toho samého důvodu se s přípravkem Tracleer nedoporučuje současné podání ani silného inhibitoru CYP3A4 (jako např. ketokonazolu, itrakonazolu nebo ritonaviru), ani inhibitoru CYP2C9 (jako např. vorikonazolu).

Cyklosporin A: Současné podávání přípravku Tracleer a cyklosporinu A (inhibitor kalcineurinu) je kontraindikováno (viz bod 4.3). V případě současného podávání byly počáteční koncentrace bosentanu přibližně třicetkrát vyšší než koncentrace naměřené po samotném bosentanu. V rovnovážném stavu byly plazmatické koncentrace bosentanu třikrát až čtyřikrát vyšší než po podání samotného bosentanu. Mechanizmus této interakce spočívá nejspíše v cyklosporinem navozené inhibici vychytávání bosentanu do hepatocytů zprostředkovaného transportními proteiny. Koncentrace cyklosporinu A v krvi (substrát CYP3A4) se snížily přibližně o 50 %. S největší pravděpodobností jde o důsledek indukce CYP3A4 navozené bosentanem.

Takrolimus, sirolimus: Současné podávání takrolimu nebo sirolimu a přípravku Tracleer nebylo u lidí studováno, ale společné podávání takrolimu nebo sirolimu a přípravku Tracleer může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace bosentanu analogicky, jako je tomu při současné aplikaci s cyklosporinem A. Souběžně užívaný přípravek Tracleer může snížit plazmatickou koncentraci takrolimu a sirolimu. Proto se souběžné užívání přípravku Tracleer a takrolimu nebo sirolimu nedoporučuje. Pacienti, kteří vyžadují podávání zmíněné kombinace přípravků, musí být pečlivě sledováni s ohledem na výskyt nežádoucích příhod souvisejících s přípravkem Tracleer a musí být monitorovány koncentrace takrolimu a sirolimu v krvi.

Glibenklamid: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu pěti dní snížilo plazmatickou koncentraci glibenklamidu (substrát CYP3A4) o 40 %, s potenciálně významným snížením hypoglykemického účinku. Plazmatické koncentrace bosentanu byly také sníženy o 29 %. Navíc byl u pacientů, kterým byla podávána tato kombinovaná léčba, pozorován větší výskyt zvýšení hladin aminotransferáz. Jak glibenklamid, tak bosentan inhibují exportní pumpu žlučových solí, což by mohlo zvýšené hladiny aminotransferáz vysvětlit. Tato kombinace se nemá používat. S jinými deriváty sulfonylmočoviny nejsou žádné další údaje o lékových interakcích k dispozici.

Rifampicin: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů a rifampicinu, což je účinný induktor CYP2C9 a CYP34, 9 zdravým jedincům snížilo plazmatickou koncentraci bosentanu o 58 %, přičemž v individuálních případech mohlo toto snížení dosáhnout až 90 %. V důsledku toho lze při současném podávání s rifampicinem očekávat významné snížení účinku bosentanu. Současné podávání rifampicinu s přípravkem Tracleer se nedoporučuje. Údaje o dalších induktorech CYP3A4, např. karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu a třezalce tečkované chybí, nicméně předpokládá se, že jejich současné podávání může vést ke snížené systémové expozici bosentanu. Nelze vyloučit klinicky významné snížení účinnosti.

Lopinavir + ritonavir (a ostatní inhibitory proteáz potencované ritonavirem): Současné podávání bosentanu 125 mg a lopinaviru + ritonaviru 400 + 100 mg dvakrát denně zdravým dobrovolníkům po dobu 9,5 dne vedlo na počátku podávání k minimálním plazmatickým koncentracím bosentanu, které byly 48krát vyšší oproti hodnotám při podávání samotného bosentanu. Devátého dne byly koncentrace bosentanu v plazmě přibližně 5krát vyšší ve srovnání s podáváním samotného bosentanu. Tuto interakci nejpravděpodobněji způsobuje inhibice vychytávání do hepatocytů zprostředkovaného transportními proteiny a inhibice CYP3A4 způsobené ritonavirem, čímž se snižuje clearance bosentanu. Při současném podávání lopinaviru + ritonaviru nebo jiných ritonavirem potencovaných inhibitorů proteáz je nutné sledovat schopnost pacientů tolerovat přípravek Tracleer.

Po současném podávání bosentanu po dobu 9,5 dne klesly plazmatické expozice lopinaviru a ritonaviru klinicky nevýznamnou měrou (přibližně o 14, respektive o 17 %). Plné indukce bosentanem však nemuselo být dosaženo a další poklesy inhibitorů proteáz nelze vyloučit. Doporučuje se příslušné sledování terapie HIV. Podobné účinky by se daly očekávat u ostatních inhibitorů proteáz potencovaných ritonavirem (viz bod 4.4).

Ostatní antiretrovirové látky: ohledně dalších dostupných antiretrovirových látek nelze vzhledem k nedostatku údajů poskytnout žádná specifická doporučení. Vzhledem k potvrzené hepatotoxicitě nevirapinu, která by se mohla kumulovat s hepatotoxicitou bosentanu, se jejich kombinace nedoporučuje.

Hormonální kontraceptiva: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů s jednou dávkou perorálního kontraceptiva obsahujícího norethisteron 1 mg + ethinylestradiol 35 µg snížilo AUC norethisteronu o 14 % a ethinylestradiolu o 31 %. Avšak snížení vystavení vlivu bylo u jednotlivých jedinců až 56 % a 66 %. Z tohoto důvodu se užívání hormonů jako jediné metody antikoncepce bez ohledu na cestu podání (tj. perorální, injekční, transdermální nebo implantační formy) nepovažuje za spolehlivý způsob antikoncepce (viz body 4.4 a 4.6).

Warfarin: Současné podávání bosentanu 500 mg dvakrát denně po dobu šesti dní snížilo plazmatické koncentrace jak S-warfarinu (substrát CYP2C9), tak R-warfarinu (substrát CYP3A4) o 29, respektive o 38 %. Podle klinické zkušenosti souběžné podávání bosentanu s warfarinem u pacientů s plicní arteriální hypertenzí nemělo za následek klinicky relevantní změny INR (International Normalized Ratio) nebo dávky warfarinu (výchozí hodnoty versus hodnoty na konci klinických studií). Navíc byla frekvence změn dávkování warfarinu během testů kvůli změnám INR nebo kvůli nežádoucím účinkům obdobná mezi pacienty léčenými bosentanem a pacienty s placebem. U warfarinu nebo podobných perorálních antikoagulancií není po zahájení terapie bosentanem úprava dávky nutná, ale doporučuje se intenzivnější sledování INR, zejména během zahajování léčby bosentanem a v období titrování na vyšší dávku.

Simvastatin: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu 5 dní snížilo plazmatické koncentrace simvastatinu (substrát CYP3A4) a jeho aktivního metabolitu β-hydroxykyseliny o 34 %, respektive o 46 %. Plazmatické koncentrace bosentanu nebyly při současném podávání se simvastatinem ovlivněny. Je nutno zvážit monitorování hladin cholesterolu a následnou úpravu dávky.

Ketokonazol: Současné podávání bosentanu 62,5 mg dvakrát denně po dobu 6 dní a ketokonazolu, účinného inhibitoru CYP3A4, zvýšilo plazmatické koncentrace bosentanu přibližně dvakrát. Má se za to, že úprava dávky přípravku Tracleer není nutná. Ačkoliv ve studiích *in vivo* to nebylo prokázáno, lze podobná zvýšení plazmatických koncentrací bosentanu očekávat i u jiných účinných inhibitorů CYP3A4 (jako např. itrakonazol nebo ritonavir). Při kombinaci s inhibitorem CYP3A4 jsou však pacienti, kteří jsou pomalými metabolizátory s ohledem na CYP2C9, ohroženi zvýšením plazmatických koncentrací bosentanu, které mohou dosáhnout vyšších úrovní, a vyvolat tak případně škodlivé nežádoucí účinky.

Epoprostenol: Omezené údaje získané ze studie (AC-052-356, [BREATHE-3]), ve které 10 dětských pacientů bylo léčeno kombinací bosentanu a epoprostenolu, naznačují, že jak po jednotlivé dávce, tak i po opakovaném podání byly hodnoty C_{max} a AUC bosentanu u pacientů s kontinuální infuzí epoprostenolu nebo bez ní podobné (viz bod 5.1).

Sildenafil: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně (rovnovážný stav) se sildenafilem 80 mg třikrát denně (v rovnovážném stavu) současně podávaným po dobu 6 dnů zdravým dobrovolníkům mělo za následek snížení AUC sildenafilu o 63 % a zvýšení AUC bosentanu o 50 %. Při současném podávání se doporučuje zvýšená opatrnost.

Digoxin: Současné podávání bosentanu 500 mg s digoxinem dvakrát denně po dobu 7 dní snížilo u digoxinu AUC o 12 %, C_{max} o 9 % a C_{min} o 23 %. Mechanizmem této interakce může být indukce P-glykoproteinu. Není pravděpodobné, že by tato interakce měla klinický význam.

Pediatrická populace
Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (teratogenitu, embryotoxicitu, viz bod 5.3). Neexistují žádné spolehlivé údaje o užívání přípravku Tracleer u těhotných žen. Potenciální riziko pro lidi stále není známé. Přípravek Tracleer je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy v reprodukčním věku

Před zahájením léčby přípravkem Tracleer u žen v reprodukčním věku je třeba ověřit, že žena není těhotná, poskytnout příslušné rady o spolehlivých metodách antikoncepce a zahájit spolehlivou antikoncepci. Pacienti a předepisující lékaři si musí být vědomi toho, že následkem možných farmakokinetických interakcí může přípravek Tracleer způsobit selhání hormonálních antikoncepčních přípravků (viz bod 4.5). Proto ženy v reprodukčním věku nesmějí užívat hormonální antikoncepci (zahrnující perorální, injekční, transdermální nebo implantační formy) jako jedinou metodu antikoncepce, ale musejí používat i nějakou další nebo alternativní spolehlivou antikoncepční metodu. Pokud existuje jakákoliv pochybnost o tom, jakou radu je nutné poskytnout jednotlivé pacientce, doporučuje se konzultace s gynekologem. Vzhledem k možnému selhání hormonální antikoncepce během léčby přípravkem Tracleer a také s ohledem na riziko závažného zhoršení plicní hypertenze vlivem těhotenství se během terapie přípravkem Tracleer doporučuje provádění těhotenských testů jednou měsíčně, aby se umožnilo časné zjištění těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se bosentan vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojení se během léčby přípravkem Tracleer nedoporučuje.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly testikulární účinky (viz bod 5.3). Ve studii zjišťující účinky bosentanu na testikulární funkce u mužských pacientů s PAH se po 3 nebo 6 měsících léčby bosentanem u 8 z 24 pacientů prokázaly snížené koncentrace spermatu v porovnání s výchozími hodnotami, a to nejméně o 42 %. Na základě těchto zjištění a předklinických údajů nelze vyloučit, že by bosentan mohl mít u mužů škodlivé účinky na spermatogenezi. U chlapců nelze po léčbě bosentanem vyloučit dlouhodobý vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie ke zhodnocení přímého vlivu přípravku Tracleer na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nicméně přípravek Tracleer může způsobit hypotenzi s příznaky jako závrať nebo synkopa, které by mohly schopnost řídit nebo obsluhovat stroje ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Ve 20 studiích kontrolovaných placebem, prováděných na základě různých terapeutických indikací, bylo celkem 2 486 pacientů léčeno bosentanem při denních dávkách v rozmezí 100 až 2000 mg a 1 838 pacientů bylo léčeno placebem. Průměrná doba trvání léčby byla 45 týdnů. Nežádoucí účinky byly definovány jako příhody vyskytující se u alespoň 1 % pacientů léčených bosentanem při frekvenci vyšší alespoň o 0,5 % než u placeba. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou bolest hlavy (11,5 %), edém / retence tekutin (13,2 %), abnormální výsledky testů jaterních funkcí (10,9 %) a anémie / pokles hemoglobinu (9,9 %).

Léčba bosentanem souvisela se vzestupy jaterních aminotransferáz a poklesy koncentrace hemoglobinu v závislosti na dávce (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Nežádoucí účinky sledované ve 20 placebem kontrolovaných studiích bosentanu a po uvedení přípravku na trh jsou řazeny do skupin podle četnosti výskytu s použitím následující konvence: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až <1/10); méně časté (≥ 1/1000 až <1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až <1/1000); velmi vzácné (<1/10 000); není známo (z dostupných údajů nelze určit).
V rámci každé skupiny četnosti se nežádoucí účinky uvádějí podle klesající závažnosti. Ve výskytu nežádoucích účinků nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly mezi celkovým souborem dat a jednotlivými schválenými indikacemi.

Třída orgánových systémů	**Četnost**	**Nežádoucí účinek**
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anémie, pokles hemoglobinu (viz bod 4.4)
	Není známo	Anémie nebo pokles hemoglobinu vyžadující transfuzi erytrocytů[1]
	Méně časté	Trombocytopenie[1]
	Méně časté	Neutropenie, leukopenie[1]
Poruchy imunitního systému	Časté	Reakce z přecitlivělosti (včetně dermatitidy, svědění a vyrážky)[2]
	Vzácné	Anafylaxe a/nebo angioedém[1]

Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy[3]
	Časté	Synkopa[1, 4]
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace[1, 4]
Cévní poruchy	Časté	Zrudnutí
	Časté	Hypotenze[1, 4]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Nazální kongesce[1]
Gastrointestinální poruchy	Časté	Gastroezofageální refluxní choroba Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Abnormální testy jaterních funkcí (viz bod 4.4)
	Méně časté	Vzestupy aminotransferáz související s hepatitidou (včetně možné exacerbace skryté hepatitidy) a/nebo žloutenkou[1] (viz bod 4.4)
	Vzácné	Cirhóza jater, selhání jater[1]
Poruchy kůže a podkoží	Časté	Erytém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Edém, zadržování tekutin[5]

[1]Údaje získané po uvedení přípravku na trh, frekvence jsou založeny na statistickém modelu z údajů z placebem kontrolovaných studií.
[2] Reakce z přecitlivělosti byly hlášeny u 9,9 % pacientů užívajících bosentan a u 9,1 % pacientů dostávajících placebo.
[3] Bolesti hlavy byly udávány u 11,5 % pacientů užívajících bosentan a u 9,8 % pacientů dostávajících placebo.
[4] Tyto typy reakcí se též mohou vztahovat k základnímu onemocnění.
[5] Edém nebo porucha vylučování tekutin byly hlášeny u 13,2 % pacientů užívajících bosentan a u 10,9 % pacientů dostávajících placebo.

Po uvedení na trh byly hlášeny vzácné případy neobjasněné cirhózy jater po dlouhodobé terapii přípravkem Tracleer u pacientů s vícečetnými současnými chorobami a polypragmázií. Vyskytly se též vzácné případy jaterního selhání. Tyto případy zdůrazňují význam přísného dodržování měsíčního rozpisu sledování jaterní funkce po dobu léčby přípravkem Tracleer (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Nekontrolované klinické studie u pediatrických pacientů:
Profil bezpečnosti v první pediatrické nekontrolované studii provedené s potahovanými tabletami (BREATHE-3: n = 19, střední hodnota věku 10 let [rozmezí 3 až 15 let], otevřená, bosentan 2 mg/kg dvakrát denně, trvání léčby 12 týdnů) byl podobný jako v klíčových studiích u dospělých pacientů s PAH. Ve studii BREATHE-3 byly nejčastějšími nežádoucími účinky zrudnutí kůže (21 %), bolesti hlavy a abnormální testy jaterních funkcí (oba po 16 %).

Souhrná analýza nekontrolovaných pediatrických studií provedených u PAH s bosentanem v dávce 32 mg ve formě dispergovatelných tablet (FUTURE 1/2, FUTURE 3/prodloužení) zahrnovala celkem 100 dětí léčených bosentanem v dávce 2 mg/kg dvakrát denně (n = 33), 2 mg/kg třikrát denně (n = 31) nebo 4 mg/kg dvakrát denně (n = 36). Při zařazení bylo šest pacientů ve věku 3 měsíce až 1 rok, 15 dětí bylo ve věku v rozmezí 1 rok až méně než 2 roky a 79 dětí bylo ve věku 2 až 12 let. Střední hodnota doby trvání léčby byla 71,8 týdne (rozmezí 0,4 až 258 týdnů).

Bezpečnostní profil byl v této souhrnné analýze nekontrolovaných pediatrických studií podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v klíčových studiích u dospělých pacientů s PAH s výjimkou infekcí, které byly hlášeny častěji než u dospělých (69,0 % vs 41,3 %). Tento rozdíl v četnosti infekcí

může být zčásti způsoben vyšší střední hodnotou doby expozice léčbě v pediatrickém souboru (střední hodnota 71,8 týdne) v porovnání se souborem dospělých (střední hodnota 17,4 týdne). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly infekce horních cest dýchacích (25 %), plicní (arteriální) hypertenze (20 %), nasofaryngitida (17 %), pyrexie (15 %), zvracení (13 %), bronchitida (10 %), bolest břicha (10 %) a průjem (10 %). V četnostech nežádoucích účinků nebyl mezi pacienty staršími a mladšími než 2 roky žádný relevantní rozdíl, nicméně toto zjištění je založeno pouze na 21 dětech mladších 2 let včetně 6 pacientů ve věku mezi 3 měsíci a 1 rokem). Nežádoucí účinky typu jaterních abnormalit a anémie/poklesu hemoglobinu se objevily u 9, respektive u 5 % pacientů.

V randomizované, placebem kontrolované studii provedené u pacientů s PPHN (FUTURE-4) bylo bosentanem v dávce 2 mg/kg dvakrát denně ve formě dispergovatelných tablet léčeno celkem 13 novorozenců (8 pacientů bylo na placebu). Střední doba trvání léčby byla 4,5 dne u bosentanu (rozmezí 0,5 až 10,0 dní) a 4,0 dny u placeba (rozmezí 2,5 až 6,5 dne). Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů léčených bosentanem a u pacientů léčených placebem byly, v uvedeném pořadí, anémie nebo pokles hemoglobinu (7 a 2 pacienti), generalizovaný edém (3 a 0 pacientů) a zvracení (2 a 0 pacientů).

Změny laboratorních hodnot

Zhoršení jaterních funkcí

V klinickém programu se obecně během prvních 26 týdnů léčby vyskytovala na dávce závislá zvýšení hodnot jaterních aminotransferáz, která se obvykle rozvinula postupně a byla převážně asymptomatická. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny vzácné případy cirhózy jater a selhání jater.

Mechanizmus tohoto nežádoucího účinku není jasný. Tato zvýšení aminotransferáz se mohou při pokračující terapii udržovací dávkou přípravku Tracleer nebo po snížení dávky vrátit spontánně k výchozím hodnotám, nicméně někdy může být nutné léčbu přerušit nebo ukončit (viz bod 4.4).

Ve 20 integrovaných, placebem kontrolovaných studiích bylo pozorováno zvýšení jaterních aminotransferáz na ≥ 3násobek horního limitu normálu (HLN) u 11,2 % pacientů léčených bosentanem ve srovnání s 2,4 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Vzrůsty na ≥ 8 x HLN byly pozorovány u 3,6 % pacientů léčených bosentanem a u 0,4 % pacientů dostávajících placebo. Vzrůsty aminotransferáz souvisely se zvýšeným bilirubinem (≥ 2 x HLN) bez důkazu biliární obstrukce u 0,2 % (5 pacientů) léčených bosentanem a u 0,3 % (6 pacientů) dostávajících placebo.

V souhrnné analýze provedené u 100 pacientů s PAH z nekontrolovaných pediatrických studií FUTURE 1/2 a FUTURE 3/prodloužení byla zvýšení jaterních aminotransferáz ≥ 3 x HLN pozorována u 2 % pacientů.

Ve studii FUTURE-4 zahrnující 13 novorozenců s PPHN léčených bosentanem v dávce 2 mg/kg dvakrát denně po dobu kratší než 10 dní (rozmezí 0,5 až 10,0 dní) se během léčby nevyskytly žádné případy zvýšení jaterních aminotransferáz ≥ 3 x HLN, nicméně 3 dny po ukončení léčby bosentanem se objevil jeden případ hepatitidy.

Hemoglobin

V placebem kontrolovaných studiích u dospělých bylo hlášeno snížení koncentrace hemoglobinu z výchozí hodnoty na hodnotu nižší než 10 g/dl bylo hlášeno u 8,0 % pacientů léčených bosentanem a u 3,9 % pacientů, kteří dostávali placebo (viz bod 4.4).

V souhrnné analýze provedené u 100 dětí s PAH z nekontrolovaných pediatrických studií FUTURE 1/2 a FUTURE 3/prodloužení byl u 10,0 % pacientů hlášen pokles koncentrací hemoglobinu z výchozích hodnot na méně než 10 g/dl. K poklesu pod 8 g/dl nedošlo.

Ve studii FUTURE-4 se během léčby u 6 ze 13 novorozenců s PPHN léčených bosentanem vyskytl pokles hemoglobinu z výchozích hodnot v rámci referečního rozmezí na hodnoty nižší než je spodní limit normálu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Bosentan byl aplikován jako jednotlivá dávka zdravým jedincům až do množství 2400 mg a u pacientů s jiným onemocněním než plicní hypertenzí až do množství 2000 mg/den po dobu dvou měsíců. Nejčastějším nežádoucím účinkem byly bolesti hlavy mírné až střední intenzity.

Silné předávkování může mít za následek výraznou hypotenzi vyžadující aktivní kardiovaskulární podporu. V období po uvedení na trh byl hlášen 1 případ předávkování množstvím 10 000 mg přípravku Tracleer, které požil jeden dospívající pacient mužského pohlaví. Měl příznaky nevolnosti, zvracení, hypotenze, závratě, pocení a rozmazaného vidění. Zcela se zotavil během 24 h při podpoře krevního tlaku. Poznámka: bosentan se dialýzou neodstraňuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná antihypertenziva, ATC kód: C02KX01

Mechanizmus účinku

Bosentan je duální antagonista endotelinového receptoru (ERA) s afinitou jak k endotelinovému receptoru A, tak k endotelinovému receptoru B (ET_A a ET_B). Bosentan snižuje pulmonální i systémovou vaskulární rezistenci, což má za následek zvýšení minutového srdečního objemu bez zvýšení srdeční frekvence.

Neurohormon endotelin-1 (ET-1) je jedním z nejúčinnějších známých vazokonstriktorů a může také způsobit fibrózu, proliferaci buněk, srdeční hypertrofii a přestavbu a působí prozánětlivě. Tyto účinky jsou zprostředkovány vazbou endotelinu na ET_A a ET_B receptory lokalizované v endotelu a buňkách hladkých svalů cév. Koncentrace ET-1 ve tkáních a plazmě jsou zvýšeny při různých kardiovaskulárních poruchách a onemocněních pojivové tkáně, včetně plicní arteriální hypertenze, sklerodermie, akutního a chronického srdečního selhání, ischémie myokardu, systémové hypertenze a aterosklerózy, což svědčí pro patogenní roli ET-1 při těchto onemocněních. Při plicní arteriální hypertenzi a srdečním selhání, za nepřítomnosti antagonismu na endotelinovém receptoru, jsou zvýšené koncentrace ET-1 v silné korelaci se závažností a prognózou onemocnění.

Bosentan kompetuje s vazbou ET-1 a jiných ET peptidů na ET_A i ET_B receptory, s mírně vyšší afinitou k ET_A receptorům (K_i = 4,1–43 nanomolů) než k ET_B receptorům (K_i = 38-730 nanomolů). Bosentan je specifický antagonista ET receptorů a na jiné receptory se neváže.

Účinnost

Zvířecí modely
U zvířecích modelů plicní hypertenze snížilo chronické perorální podávání bosentanu plicní cévní rezistenci a zvrátilo plicní vaskulární rezistenci a hypertrofii pravé komory. U zvířecích modelů plicní fibrózy bosentan snižoval ukládání kolagenu v plicích.

Účinnost u dospělých pacientů s plicní arteriální hypertenzí
Byly provedeny dvě randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studie u 32 (studie AC-052-351) a 213 (studie AC-052-352, [BREATHE-1]) dospělých pacientů s plicní arteriální hypertenzí (primární plicní hypertenze nebo sekundární plicní hypertenze především u sklerodermie) se stupněm III–IV funkční klasifikace WHO. Po čtyřech týdnech aplikace bosentanu 62,5 mg dvakrát denně byly udržovacími dávkami hodnocenými v těchto studiích 125 mg dvakrát denně v AC-052-351 a 125 mg dvakrát denně a 250 mg dvakrát denně v AC-052-352.

Bosentan byl přidán ke stávající terapii pacientů, která mohla zahrnovat kombinaci antikoagulancií, vazodilatancií (např. blokátorů kalciových kanálů), diuretik, kyslíku a digoxinu, nikoli však epoprostenolu. Kontrolou bylo placebo a stávající terapie.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla pro každou studii změna vzdálenosti dosažené šestiminutovou chůzí ve dvanáctém týdnu v první studii a v šestnáctém týdnu ve druhé studii. V obou studiích vyvolalo podávání bosentanu významné zvýšení zátěžové kapacity. Prodloužení vzdálenosti chůze korigované k placebu bylo ve srovnání s výchozí hodnotou v primárním cílovém parametru každé studie 76 metrů (p = 0,02; t-test), respektive 44 metrů (p = 0,0002; Mannův-Whitneyův U test). Rozdíly mezi dvěma skupinami léčenými dávkou 125 mg dvakrát denně a 250 mg dvakrát denně nebyly statisticky významné, nicméně existoval trend směrem ke zlepšení zátěžové kapacity ve skupině, které byla podávána dávka 250 mg dvakrát denně.

U podsouboru populace pacientů bylo zlepšení ušlé vzdálenosti v šestiminutovém testu znatelné po čtyřech týdnech terapie, nepochybně evidentní po osmi týdnech terapie a udrželo se až do 28 týdnů dvojitě zaslepené terapie.

V retrospektivní analýze respondentů, založené na změnách ušlé vzdálenosti, funkční klasifikaci WHO a dušnosti u 95 pacientů randomizovaných do skupiny, která v placebem kontrolovaných studiích dostávala bosentan 125 mg dvakrát denně, bylo zjištěno, že v osmém týdnu došlo u 66 pacientů ke zlepšení, 22 pacientů bylo stabilizovaných a u 7 pacientů došlo ke zhoršení. Z 22 pacientů stabilizovaných v osmém týdnu došlo u šesti pacientů ke zlepšení v týdnu 12/16 a u čtyř došlo ve srovnání s výchozí hodnotou ke zhoršení. Ze sedmi pacientů, u kterých došlo ke zhoršení osmý týden, došlo u tří ke zlepšení v týdnu 12/16 a u čtyř došlo ve srovnání s výchozí hodnotou ke zhoršení.

Invazivní hemodynamické parametry byly stanoveny pouze v první studii. Terapie bosentanem vedla k významnému zvýšení srdečního indexu doprovázenému významným snížením plicního arteriálního tlaku, plicní vaskulární rezistence a středního tlaku pravé síně.

Při léčbě bosentanem bylo pozorováno snížení projevů plicní arteriální hypertenze. Měření dušnosti během testů chůzí vykázalo u pacientů léčených bosentanem zlepšení. Ve studii AC-052-352 byla výchozí hodnota u 92 % z 213 pacientů klasifikována jako stupeň III funkční klasifikace WHO a 8 % jako stupeň IV. Terapie bosentanem vedla ke zlepšení u 42,4 % pacientů (placebo 30,4 %) funkční klasifikace WHO. Celková změna funkční klasifikace WHO během obou testů byla významně lepší u pacientů léčených bosentanem ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Ve 28. týdnu byla léčba bosentanem spojena s významným snížením podílu klinického zhoršení ve srovnání s placebem (10,7 % vs 37,1 %; p = 0,0015).

V randomizované, dvojitě slepé, multicentrické, placebem kontrolované studii (AC-052-364; [EARLY]) dostávalo 185 pacientů s PAH třídy II funkční klasifikace WHO (s průměrnou výchozí hodnotou ušlé vzdálenosti při šestiminutovém testu chůzí 435 m) bosentan 62,5 mg dvakrát denně po dobu 4 týdnů a poté 125 mg dvakrát denně (n = 93), nebo placebo (n = 92) po dobu 6 měsíců. Do studie byli zařazeni nemocní, kteří pro PAH dosud nebyli léčeni (n = 156) nebo užívali stabilní dávku sildenafilu (n = 29). Přidruženými primárními cílovými parametry byla změna plicní vaskulární rezistence (PVR) (v %) a rozdíl ušlé vzdálenosti při šestiminutovém testu chůzí oproti výchozí hodnotě po šesti měsících v porovnání s placebovou skupinou. Přiložená tabulka uvádí analýzy předem specifikované v protokolu.

	PVR (dyn.s/cm^5)		Vzdálenost 6-minutové chůze (m)	
	Placebo (n =88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Výchozí hodnota; průměr (směrodatná odchylka)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Změna oproti výchozí hodnotě; průměr (směrodatná odchylka)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Léčebný účinek	-22,6 %		19	
Meze intervalu 95% spolehlivosti (95% CL)	-34, -10		-4, 42	
Hladina statistické významnosti - p	< 0,0001		0,0758	

PVR = plicní vaskulární rezistence

Terapie bosentanem byla spojena se snížením míry klinického zhoršení definovaného jako kombinovaný parametr složený z progrese symptomů, hospitalizace pro PAH nebo úmrtí ve srovnání s placebem (poměrné snížení rizika 77 %, pro 95% interval spolehlivosti 20 % až 94 %, p = 0,0114). Hlavní složkou léčebného účinku bylo zlepšení komponenty progrese symptomů. Ve skupině léčené bosentanem došlo k jedné hospitalizaci kvůli zhoršení PAH a v placebové skupině došlo ke třem hospitalizacím. V průběhu šestiměsíční dvojitě zaslepené studie bylo zaznamenáno po jednom úmrtí v každé z obou sledovaných skupin, závěry ve smyslu přežívání nelze proto jednoznačně vyvodit.

Ode všech 173 pacientů léčených bosentanem v kontrolované fázi a/nebo kteří přešli z placeba na bosentan v otevřené části prodloužené fáze studie EARLY byly získány dlouhodobé údaje. Průměrná délka léčby bosentanem byla 3,6 ± 1,8 roku (až 6,1 roku), přičemž 73 % pacientů bylo léčeno nejméně 3 roky a 62 % nejméně 4 roky. Pacienti mohli být v otevřené prodloužené části studie léčeni dalšími léky proti PAH podle potřeby. U většiny pacientů byla diagnostikována idiopatická nebo dědičná plicní arteriální hypertenze (61 %). Celkem 78 % pacientů zůstalo ve funkční třídě II dle WHO. Odhady přežití dle Kaplana-Meiera byly 90, respektive 85 % za 3, respektive 4 roky po zahájení léčby. Ve stejných časech 88 % a 79 % pacientů nezaznamenalo zhoršení PAH (definováno jako úmrtí ze všech příčin, transplantace plic, síňová septostomie nebo zahájení léčby intravenózními nebo subkutánními prostanoidy). Relativní přínos předchozí léčby placebem ve dvojitě zaslepené fázi a přínos jiných medikací nasazených v otevřené prodloužené části nejsou známy.

V prospektivní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (AC-052-405 [BREATHE-5]) dostávali pacienti s PAH stupně III funkční klasifikace WHO a Eisenmengerovým syndromem sdruženým s vrozeným srdečním onemocněním, bosentan 62,5 mg dvakrát denně po čtyři týdny a poté 125 mg dvakrát denně po dobu dalších dvanácti týdnů (n = 37, z nichž 31 mělo obousměrný zkrat převážně z prava do leva). Primárním cílem bylo prokázat, že bosentan nezhoršuje hypoxémii. Po 16 týdnech se průměrná saturace kyslíkem u skupiny užívající bosentan zvýšila o 1,0 % (95% interval spolehlivosti - 0,7; 2,8 %) v porovnání se skupinou užívající placebo (n = 17 pacientů), což dokazuje, že bosentan nezpůsobil zhoršení hypoxémie. Průměrná plicní vaskulární rezistence byla u skupiny užívající bosentan významně snížena (s převažujícícím účinkem pozorovaným u podskupiny pacientů s obousměrným nitrosrdečním zkratem). Po 16 týdnech bylo průměrné prodloužení ušlé vzdálenosti upravená na placebo při šestiminutovém testu chůzí 53 m (p = 0,0079), což odráží zlepšení zátěžové kapacity. V otevřené prodloužené fázi (AC-052-409) studie BREATHE-5 dostávalo 26 pacientů nadále během dalších 24 týdnů léčby (průměrně 24,4 ± 2,0 týdne) bosentan a, obecně, účinnost přetrvávala.

U 16 pacientů s PAH stupně III funkční klasifikace WHO se současnou infekcí HIV byla provedena otevřená, nekomparativní studie (AC-052-362; [BREATHE-4]). Pacienti byli léčeni bosentanem 62,5 mg dvakrát denně po čtyři týdny a potom 125 mg dvakrát denně po dobu dalších 12 týdnů. Po 16 týdnech léčby, oproti výchozímu stavu, bylo zjištěno významné zlepšení zátěžové kapacity: průměrné prodloužení ušlé vzdálenosti v šestiminutovém testu chůzí o 91,4 metrů z průměrných 332,6 metrů

přivýchozím stavu (p<0,001). Ohledně účinků bosentanu na účinnost antiretrovirovýchch léků nelze učinit žádné závěry (viz též bod 4.4).

Nejsou studie, které by prokázaly přínos léčby přípravkem Tracleer na přežití. Kvalita života však byla dlouhodobě sledována u všech 235 pacientů léčených bosentanem ve dvou klíčových, placebem kontrolovaných studiích (AC-052-351 a AC-052-352) a/nebo ve dvou jejich nekontrolovaných otevřených prodlouženích. Průměrná doba expozice bosentanu byla 1,9 roku ± 0,7 roku; (min: 0,1 roku; max: 3,3 roku), přičemž pacienti byli sledováni průměrně 2,0 ± 0,6 roku. Většina pacientů byla diagnostikována jako primární plicní hypertenze (72 %) a byli zařazeni podle funkční klasifikace WHO do třídy III (84 %). V této celkové populaci byly odhady přežití podle Kaplana-Meiera 93, respektive 84 % za jeden a dva roky od zahájení léčby bosentanem. Odhady přežití byly nižší v podskupině pacientů s PAH, jež vznikla sekundárně k systémové skleróze. Odhady mohou být ovlivněny počáteční léčbou epoprostenolem u 43 z 235 pacientů.

Studie provedené u dětí s plicní arteriální hypertenzí

BREATHE-3 (AC-052-356)
Bosentan ve formě potahovaných tablet byl hodnocen v otevřené nekontrolované studii u devatenácti pediatrických pacientů s plicní arteriální hypertenzí ve věku 3 až 15 let. Tato studie byla původně navržena jako farmakokinetická studie (viz bod 5.2). Pacienti měli primární plicní hypertenzi (10 pacientů) nebo plicní arteriální hypertenzi související s kongenitální srdeční vadou (9 pacientů) a byli při zahájení studie zařazeni podle funkční klasifikace WHO do stupně II (n = 15 pacientů, 79 %) nebo stupně III (n = 4 pacienti, 21 %). Pacienti byli na dobu dvanácti týdnů rozděleni do tří hmotnostních skupin a podle toho jim byla stanovena výše dávek bosentanu přibližně 2 mg/kg dvakrát denně. Polovina pacientů v každé skupině byla již léčena intravenózně podávaným epoprostenolem a dávka epoprostenolu zůstala konstantní po celou dobu trvání studie.

Hemodynamika byla měřena u sedmnácti pacientů. Průměrné zvýšení výchozích hodnot srdečního indexu byla 0,5 $l/min/m^2$, průměrné snížení plicního arteriálního tlaku byla 8 mmHg a průměrné snížení plicní vaskulární rezistence (PVR) byla 389 $dyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$. Tato hemodynamická zlepšení výchozích hodnot byla při souběžném podávání epoprostenolu nebo bez něj podobná. Změny výchozích hodnot parametrů zátěžové kapacity byly ve 12. týdnu vysoce variabilní a žádná z nich nebyla významná.

FUTURE 1/2 (AC-052-365/AC-052-367)
Studie FUTURE 1 byla otevřenou, nekontrolovanou studií, která byla provedena s bosentanem ve formě dispergovatelných tablet podávaným v udržovací dávce 4 mg/kg dvakrát denně 36 pacientům od 2 do 11 let věku. Studie byla primárně navržena jako farmakokinetická studie (viz bod 5.2). Na začátku studie měli pacienti idiopatickou (31 pacientů [86 %]) nebo familiární (5 pacientů [14 %]) PAH a byli zařazeni podle funkční klasifikace WHO do stupně II (n = 23 pacientů, 64 %) nebo stupně III (n = 13 pacientů, 36 %). Ve studii FUTURE 1 byla střední doba expozice hodnocené léčbě 13,1 týdne (rozmezí: 8,4 až 21,1). 33 z těchto pacientů byla poskytnuta pokračující léčba bosentanem ve formě dispergovatelných tablet v dávce 4 mg/kg dvakrát denně v nekontrolované prodloužené fázi studie FUTURE 2 po střední dobu celkového trvání léčby 2,3 roku (rozmezí: 0,2 až 5,0 roku). Na začátku studie FUTURE 1 užívalo 9 pacientů epoprostenol. U 9 pacientů byla během studie nově zahájena léčba specifická pro PAH. Odhad nepřítomnosti zhoršení PAH (úmrtí, transplantace plic nebo hospitalizace kvůli zhoršení PAH) dle Kaplana-Meiera po 2 letech byl 78,9 %. Odhad celkového přežití dle Kaplana-Meiera po 2 letech byl 91,2 %.

FUTURE 3 (AC-052-373)
V této otevřené, randomizované studii se 32 mg bosentanu ve formě dispergovatelných tablet bylo 64 dětí se stabilní PAH ve věku od 3 měsíců do 11 let randomizováno do skupiny léčené po dobu 24 týdnů bosentanem v dávce 2 mg/kg dvakrát denně (n = 33) nebo 2 mg/kg třikrát denně (n = 31). 43 dětí (67,2 %) bylo ve věku ≥ 2 roky až 11 let, 15 dětí (23,4 %) bylo ve věku mezi 1 a 2 roky a 6 dětí (9,4 %) bylo ve věku mezi 3 měsíci a 1 rokem. Studie byla primárně navržena jako farmakokinetická studie (viz bod 5.2), přičemž cílové parametry účinnosti byly pouze exploratorní. Etiologie PAH,

podle klasifikace Dana Point, zahrnovala idiopatickou PAH (46 %), dědičnou PAH (3 %), PAH související s korektivním chirurgickým zákrokem na srdci (38 %) a PAH-městnavé srdeční selhání související s levo-pravými zkraty, včetně Eisenmengerova syndromu (13 %). Na začátku léčby hodnoceným přípravkem byli pacienti zařazeni podle funkční klasifikace WHO do stupně I (n = 19 pacientů, 29 %), stupně II (n = 27 pacientů, 42 %) nebo stupně III (n = 18 pacientů, 28 %). Při vstupu do studie byli pacienti léčeni léčivými přípravky proti PAH (nejčastěji samotným inhibitorem PDE-5 [sildenafil] samotný [35,9 %], samotným bosentanem [10,9 %] a u 10,9 % pacientů kombinací bosentanu, iloprostu a sildenafilu) a v průběhu studie pokračovali ve své léčbě PHA.

Na začátku studie byla méně než polovina zařazených pacientů (45,3 % = 29/64) léčena bosentanem samotným nekombinovaným s dalšími léčivými přípravky proti PAH. Během 24 týdnů hodnocené léčby 40,6 % pacientů (26/64) setrvalo na monoterapii bosentanem aniž by u nich došlo ke zhoršení. Analýza celkové zahrnuté populace (64 pacientů) prokázala, že většina zůstala během doby léčby přinejmenším stabilní (tj. bez zhoršení) na základě nepediatrického specifického funkčního hodnocení dle WHO (97 % dvakrát denně, 100 % třikrát denně) a na základě lékařova celkového klinického dojmu (94 % dvakrát denně, 93 % třikrát denně). Odhad nepřítomnosti zhoršení PAH (úmrtí, transplantace plic nebo hospitalizace kvůli zhoršení PAH) dle Kaplana-Meiera po 24 týdnech byl 96,9 % ve skupině s podáváním dvakrát denně a 96,7 % ve skupině s podáváním třikrát denně.

Při podávání dávky 2 mg/kg třikrát denně v porovnání s dávkou 2 mg/kg dvakrát denně nebyl prokázán žádný klinický přínos.

Studie provedená u novorozenců s přetrvávající plicní hypertenzí novorozenců (PPHN):

FUTURE 4 (AC-052-391)
Šlo o dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou randomizovanou studii u předčasně nebo v termínu narozených novorozenců (gestační věk 36 až 42 týdnů) s PPHN. Pacienti se suboptimální odpovědí na inhalovaný oxid dusnatý (iNO) navzdory nejméně 4 hodinám kontinuální léčby byli léčeni bosentanem ve formě dispergovatelných tablet v dávce 2 mg/kg dvakrát denně (N = 13) nebo placebem (N = 8) podávaným nasogastrickou sondou jako přídatná léčba k iNO do kompletního vysazení iNO nebo do selhání léčby (definované jako potřeba extrakorporální membránové oxygenace [ECMO] nebo nasazení alternativního plicního vasodilatátoru) po dobu maximálně 14 dní.

Střední doba expozice hodnocené léčbě byla 4,5 (rozmezí: 0,5 až 10,0) dní ve skupině léčené bosentanem a 4,0 (rozmezí: 2,5 až 6,5) dní ve skupině léčené placebem.

Výsledky u této populace nenaznačily dodatečný přínos bosentanu:

- střední doba do úplného vysazení iNO byla 3,7 dne (95% CLs 1,17, 6,95) u bosentanu a 2,9 dne (95% CLs 1,26, 4,23) u placeba (p = 0,34).
- střední doba do úplného vysazení mechanické ventilace byla 10,8 dne (95% CLs 3,21, 12,21 dne) u bosentanu a 8,6 dne (95% CLs 3,71, 9,66 dne) u placeba (p = 0,24).
- u jednoho pacienta ve skupině léčené bosentanem došlo k selhání léčby (potřeba ECMO podle definice dle protokolu), což bylo stanoveno na základě zvyšujících se hodnot oxigenačního indexu během 8 hodin po první dávce hodnoceného léčiva. Tento pacient se během 60 dní následného pozorování uzdravil.

Kombinace s epoprostenolem
Kombinace bosentanu a epoprostenolu byla sledována ve dvou studiích: AC-052-355 (BREATHE-2) a AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená paralelně uspořádaná studie bosentanu versus placebo u 33 pacientů se závažnou plicní arteriální hypertenzí, kteří dostávali souběžně terapii epoprostenolem. AC-052-356 byla otevřená, nekontrolovaná studie; 10 z 19 pediatrických pacientů bylo během dvanácti týdenní studie léčeno souběžně bosentanem a epoprostenolem. Bezpečnostní profil kombinace se nelišil od profilu očekávaného u každého přípravku a kombinovaná terapie byla dobře tolerována u dětí i dospělých. Klinický přínos kombinace nebyl prokázán.

Systémová skleróza s probíhajícím vředovým onemocněním prstů
Byly provedeny dvě randomizované, dvojitě slepé, multicentrické, placebem kontrolované studie u 122 (Studie AC-052-401 [RAPIDS-1] a 190 (Studie AC-052-331 [RAPIDS-2]) dospělých pacientů se systémovou sklerózou a vředovým onemocněním prstů (buď stávající vředy na prstech nebo vředy na prstech během posledního roku v anamnéze). Ve studii AC-052-331 museli pacienti mít na prstu alespoň jeden vřed nedávného původu, přičemž napříč oběma studiemi mělo 85 % pacientů při zahájení studie stávající vředové onemocnění prstů. Po 4 týdnech podávání bosentanu 62,5 mg dvakrát denně byla hodnocená udržovací dávka v obou těchto studiích 125 mg dvakrát denně. Trvání dvojitě slepé terapie bylo 16 týdnů ve studii AC-052-401 a 24 týdnů ve studii AC-052-331.

Základní způsoby léčby systémové sklerózy a vředů na prstech byly povoleny, pokud byly konstantní po dobu alespoň 1 měsíce před zahájením léčby a během období dvojitě slepé studie.

Počet nových vředů na prstech od zahájení do skončení studie byl v obou studiích primárním parametrem účinnosti. Léčba bosentanem vedla ve srovnání s placebem k menšímu počtu nových vředů na prstech v průběhu studie. Ve studii AC-052-401 se během 16 týdnů dvojitě slepé terapie vyvinulo v průměru 1,4 nových vředů na prstech oproti 2,7 nových vředů na prstech ve skupině dostávající placebo ($p = 0.0042$). Ve studii AC-052-331 byly během 24 týdnů dvojitě slepé terapie odpovídající hodnoty 1,9 oproti 2,7 nových vředů na prstech ($p = 0,0351$). V obou studiích měli pacienti léčení bosentanem nižší pravděpodobnost vývoje nových vředů na prstech v průběhu studie a byla u nich delší doba, než se vyvinul nový vřed naprstech, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo. Tento účinek bosentanu na snížení počtu nových vředů na prstech byl výraznější u pacientů s četnými vředy na prstech.

V žádné z těchto 2 studií nebyl pozorován žádný účinek na dobu hojení vředů na prstech.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti bosentanu byly dokumentovány zejména u zdravých osob. Omezené údaje u pacientů ukazují, že vystavení vlivu bosentanu u dospělých pacientů s plicní arteriální hypertenzí je přibližně 2krát větší než u dospělých zdravých jedinců.

U zdravých jedinců bosentan vykazuje farmakokinetiku závislou na dávce a času. Clearance a distribuční objem klesají se zvýšenými intravenózními dávkami a zvyšují se s časem. Po perorálním podání je systémová expozice přímo úměrná dávce až do dávky 500 mg. Při vyšších perorálních dávkách roste C_{max} a AUC méně, než by odpovídalo dávce.

Absorpce

U zdravých jedinců je absolutní biologická dostupnost bosentanu přibližně 50 % a není ovlivněna potravou. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo během 3 – 5 hodin.

Distribuce

Bosentan se silně váže (> 98 %) na plazmatické proteiny, zejména albumin. Bosentan neproniká do erytrocytů.

Po intravenózní dávce 250 mg byl stanoven distribuční objem (V_{ss}) přibližně osmnáct litrů.

Biotransformace a vylučování

Po jedné intravenózní dávce 250 mg byla clearance 8,2 l/h. Terminální eliminační poločas ($t_{1/2}$) je 5,4 hodiny.

Při opakovaném podání se plazmatické koncentrace bosentanu postupně snižují na 50 až 65 % koncentrací stanovených po podání jedné dávky. Tento pokles je pravděpodobně důsledkem autoindukce metabolizujících jaterních enzymů. Rovnovážného stavu je dosaženo během 3 až 5 dní.

Bosentan se metabolizuje v játrech isoenzymy cytochromu P450, CYP2C9 a CYP3A4 a následně se vylučuje do žluči. V moči se naleznou méně než 3 % perorálně podané dávky.

Bosentan se metabolizuje na tři metabolity a pouze jeden z nich je farmakologicky aktivní. Tento metabolit se vylučuje převážně nezměněn žlučí. U dospělých pacientů je expozice tomuto aktivnímu metabolitu větší než u zdravých jedinců. U pacientů s prokázanou cholestázou může být expozice tomuto aktivnímu metabolitu zvýšena.

Bosentan je induktorem CYP2C9 a CYP3A4 a pravděpodobně také CYP2C19 a P-glykoproteinu. *In vitro* bosentan inhibuje v kulturách hepatocytů exportní pumpu žlučových solí.

Údaje in vitro prokázaly, že bosentan neměl relevantní inhibiční účinky na testované isoenzymy CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Proto se neočekává, že by bosentan zvyšoval plazmatické koncentrace léčiv metabolizovaných těmito isoenzymy.

Farmakokinetika u zvláštních populací
Na základě zkoumaného rozmezí každé proměnné se neočekává, že by farmakokinetika bosentanu byla v dospělé populaci významně ovlivněna pohlavím, tělesnou hmotností, rasou nebo věkem.

Děti
Farmakokinetika byla u pediatrických pacientů hodnocena ve 4 klinických studiích (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 a FUTURE-4 viz bod 5.1). Vzhledem k omezeným údajům u dětí mladších 2 let je farmakokinetika v této věkové kategorii stále nedostatečně charakterizována.

Studie AC-052-356 [BREATHE-3]) hodnotila farmakokinetiku po jednorázovém a opakovaném perorálním podání bosentanu ve formě potahovaných tablet v dávce 2 mg/kg dvakrát denně u 19 dětí ve věku od 3 do 15 let s plicní arteriální hypertenzí (PAH). V této studii expozice bosentanu klesala s časem způsobem konzistentním se známými autoindukčními vlastnostmi bosentanu. Průměrné hodnoty AUC (CV %) bosentanu u pediatrických pacientů, kterým bylo podáváno 31,25 mg, 62,5 mg nebo 125 mg dvakrát denně, byly po výše uvedených dávkách 3496 (49), 5428 (79), respektive 6124 (27) ng·h/ml, přičemž byly nižší než hodnota 8149 (47) ng·h/ml pozorovaná u dospělých pacientů s PAH, léčených 125 mg dvakrát denně. V rovnovážném stavu byla systémová expozice u pediatrických pacientů vážících 10 až 20 kg, 20 až 40 kg a > 40 kg 43, 67, respektive 75 % systémové expozice u dospělých.

Ve studii AC-052-365 [FUTURE-1] byly dispergovatelné tablety podány 36 dětem s PAH ve stáří 2 až 11 let. Nebyla pozorována žádná závislost na dávce, protože koncentrace bosentanu v krevní plazmě v rovnovážném stavu a hodnoty AUC byly při dávkách 2 a 4 mg/kg podobné (AUC_τ: 3577 ng.h/ml pro 2 mg/kg dvakrát denně a 3371 ng.h/ml pro 4 mg/kg dvakrát denně). Průměrná expozice bosentanu byla u těchto pediatrických pacientů zhruba poloviční oproti expozici u dospělých dostávajících udržovací dávku 125 mg dvakrát denně, avšak její rozmezí vykazovalo značný přesah s hodnotami pro dospělé.

Ve studii AC-052-373 [FUTURE 3], využívající dispergovatelné tablety, byla expozice bosentanu u pacientů léčených dávkou 2 mg/kg dvakrát denně srovnatelná s expozicí ve studii FUTURE 1. V celkové populaci (n = 31) vedla dávka 2 mg/kg dvakrát denně k denní expozici 8535 ng•h/ml; AUC_τ byla 4268 ng•h/ml (CV: 61%). U pacientů mezi 3 měsíci a 2 lety věku byla denní expozice 7879 ng•h/ml; AUC_τ byla 3939 ng•h/ml (CV: 72%). U pacientů mezi 3 měsíci a 1 rokem věku (n = 2) byla AUC_τ 5914 ng•h/ml (CV: 85%) a u pacientů mezi 1 až 2 roky věku (n = 7) byla AUC_τ 3507 ng•h/ml (CV: 70%). U pacientů starších 2 let (n = 22) byla denní expozice 8820 ng•h/ml; AUC_τ

byla 4410 ng•h/ml (CV: 58%). Dávkování bosentanu 2 mg/kg třikrát denně expozici nezvyšovalo, denní expozice byla 7275 ng•h/ml, (CV: 83%, n = 27).

Na základě nálezů ze studií BREATHE-3, FUTURE 1 a FUTURE 3 se ukazuje, že expozice bosentanu dosahuje plató u dětských pacientů při nižších dávkách než u dospělých, a že dávky převyšující 2 mg/kg dvakrát denně (4 mg/kg dvakrát denně nebo 2 mg/kg třikrát denně) nepovedou u pediatrických pacientů k vyšší expozici.

Ve studii AC-052-391 [FUTURE 4] provedené u novorozenců, se koncentrace bosentanu během prvního dávkovacího intervalu pomalu a kontinuálně zvyšovaly, což vedlo k nízké expozici (AUC_{0-12} v plné krvi: 164 ng•h/ml, n = 11). V rovnovážném stavu AUC_{τ} v plné krvi byla 6165 ng•h/ml (CV: 133%, n = 7), což se podobá expozici pozorované u dospělých pacientů s PAH léčených 125 mg dvakrát denně, přičemž se bere v úvahu distribuční poměr krev/plasma 0,6.

Následky těchto nálezů ohledně hepatotoxicity jsou neznámé. Pohlaví a současné užívání intravenózního epoprostenolu nemělo na farmakokinetiku bosentanu významný vliv.

Porucha funkce jater
U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) nebyly ve farmakokinetice pozorovány žádné významné změny. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater byla AUC bosentanu v rovnovážném stavu o 9 % vyšší a AUC aktivního metabolitu, Ro 48-5033, o 33 % vyšší než u zdravých dobrovolníků.

Vliv středně závažné poruchy funkce jater (Child-Pugh třída B) na farmakokinetiku bosentanu a jeho primární metabolit Ro 48-5033 byl hodnocen ve studii zahrnující 5 pacientů s plicní hypertenzí související s portální hypertenzí a s poruchou funkce jater Child-Pugh třídy B a 3 pacienty s plicní arteriální hypertenzí z jiných příčin a s normální funkcí jater. U pacientů s poruchou funkce jater Child-Pugh třídy B byla střední hodnota (95% interval spolehlivosti) AUC bosentanu v rovnovážném stavu 360 (212-613) ng.h/ml, tj. 4,7krát vyšší, a střední hodnota (95% interval spolehlivosti) AUC aktivního metabolitu Ro 48-5033 byla 106 (58,4-192) ng.h/ml, tj. 12,4krát vyšší, než u pacientů s normální funkcí jater (bosentan: střední hodnota [95% interval spolehlivosti] AUC: 76,1 [9,07-638] ng.h/ml; Ro 48-5033: střední hodnota [95% interval spolehlivosti] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng.h/ml). I když byl počet zařazených pacientů omezený a byla u nich pozorována vysoká variabilita, naznačují tyto údaje, že u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) dochází k výraznému zvýšení expozice bosentanu a jeho primárnímu metabolitu Ro 48-5033.

Farmakokinetika bosentanu nebyla u pacientů s Child-Pugh třídou C poruchy funkce jater hodnocena. Přípravek Tracleer je u ,pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater, tj. s Child-Pugh třídou B nebo C kontraindikován (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin
U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15 až 30 ml/min) se plazmatické koncentrace bosentanu snížily přibližně o 10 %. Plazmatické koncentrace metabolitů bosentanu se u těchto pacientů zvýšily přibližně dvakrát ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin. U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná. Specifická klinická zkušenost u pacientů podstupujících dialýzu neexistuje. Na základě fyzikálně-chemických vlastností a vysokého stupně vazby na proteiny se u bosentanu neočekává, že by se významnou měrou odstranil z cirkulace dialýzou (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dvouletá studie kancerogenity u myší prokázala zvýšenou kombinovanou incidenci hepatocelulárních adenomů a karcinomů u myších samců, nikoliv však u samic, při plazmatických koncentracích přibližně dvakrát až čtyřikrát vyšších než jsou plazmatické koncentrace dosahované při terapeutických dávkách u lidí. U potkanů vyvolalo perorální podávání bosentanu po dobu dvou let malé, významné zvýšení kombinované incidence adenomů a karcinomů folikulárních buněk štítné žlázy u samců,

nikoliv však u samic, při plazmatických koncentracích přibližně devětkrát až čtrnáctkrát vyšších, než jsou plazmatické koncentrace dosahované při terapeutické dávce u lidí. Testy genotoxicity byly negativní. U potkanů byla prokázána mírná nerovnováha hormonů štítné žlázy vyvolaná bosentanem. Nicméně se neprokázalo, že by bosentan ovlivňoval funkce štítné žlázy u lidí (tyroxin, TSH.)

Vliv bosentanu na mitochondriální funkce není znám.

Bylo prokázáno, že bosentan je teratogenní u potkanů při plazmatických hladinách vyšších než 1,5násobek plazmatických koncentrací dosahovaných při terapeutické dávce u lidí. Teratogenní účinky, včetně malformace hlavy, faciálních oblastí a velkých cév, byly závislé na dávce. Podobné typy malformací pozorované u jiných antagonistů receptoru ET a u myší s vypnutým genem pro ET naznačují, že jde o účinek vlastní této třídě látek. U žen ve fertilním věku musí být přijata příslušná preventivní opatření (viz body 4.3, 4.4 a 4.6).

S chronickým podáváním antagonistů endotelinového receptoru hlodavcům je spojován rozvoj testikulární tubulární atrofie a zhoršení fertility.

Ve studiích fertility u samců a samic potkanů nebyl při plazmatických koncentracích 21krát, respektive 43krát vyšších, než jsou očekávané terapeutické hladiny u lidí, pozorován vliv na počet spermií, motilitu a životnost, ani na pářící schopnost nebo plodnost. Neexistoval ani žádný nežádoucí vliv na vývoj implantovaného embrya nebo na implantaci.

Lehce zvýšená incidence testikulární tubulární atrofie byla pozorována u potkanů, kterým byl podáván bosentan perorálně v dávkách 125 mg/kg/den (asi čtyřnásobek maximální doporučené dávky u lidí [maximum recommended human dose - MRHD] a nejnižší testovaná dávka) po dobu dvou let, nicméně nikoli u dávek až 1500 mg/kg/den (asi 50násobek MRHD) po dobu 6 měsíců. Ve studii toxicity na juvenilních potkanech, kde potkani dostávali bosentan od 4. dne po vrhu až do dospělosti, byly po odstavení pozorovány snížené absolutní hmotnosti varlat a nadvarlat a snížené počty spermií v nadvarlatech. Hladina, při které se nepozorují žádné nežádoucí účinky (NOAEL) byla 21násobkem (21 dní po vrhu) a 2,3násobkem (69 dní po vrhu) lidské terapeutické expozice.

Nicméně 21 dní po vrhu nebyly po 7násobku (samci) a 19násobku (samice) lidské terapeutické expozice zjištěny žádné účinky na celkový vývoj, růst, smyslové a kognitivní funkce, reprodukční schopnosti. V dospělosti (69 dní po vrhu) nebyly žádné účinky bosentanu zjištěny při 1,3násobku (samci) a 2,6násobku (samice) terapeutické expozice u dětí s PAH.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:
Kukuřičný škrob
Předbobtnalý škrob
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Povidon
Glycerol-dibehenát
Magnesium-stearát

Obal tablety:
Hypromelóza
Triacetin
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

Ethylcelulóza

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tracleer 62,5 mg potahované tablety
PVC/PE/PVDC/Al blistry obsahující 14 potahovaných tablet.
Krabička obsahuje: 14, 56 nebo 112 potahovaných tablet.

Tracleer 125 mg potahované tablety
PVC/PE/PVDC/Al blistry obsahující 14 potahovaných tablet.
Krabička obsahuje: 56 nebo 112 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower, 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Tracleer 62,5 mg potahované tablety
EU/1/02/220/001
EU/1/02/220/002
EU/1/02/220/003

Tracleer 125 mg potahované tablety
EU/1/02/220/004
EU/1/02/220/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. května 2002

Datum prodloužení: 20. dubna 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu/.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tracleer 32 mg dispergovatelné tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje bosentanum 32,5 mg (jako monohydricum).
Pomocná látka: 3,7 mg aspartamu (E951) v jedné dispergovatelné tabletě

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dispergovatelná tableta:

Světle žluté až bělavé tablety ve tvaru čtyřlístku, dělené na 4 díly na jedné straně a s vyraženým číslem „32“ na druhé straně. Dispergovatelnou tabletu lze dělit na 4 stejné části.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba plicní arteriální hypertenze (PAH) pro zlepšení zátěžové kapacity a symptomů u pacientů funkční klasifikace III WHO. Účinnost byla prokázána u:

- primární (idiopatická a dědičná) plicní arteriální hypertenze
- plicní arteriální hypertenze sekundární při sklerodermii bez signifikantního intersticiálního plicního onemocnění
- plicní arteriální hypertenze sdružená s vrozeným levo-pravým zkratem a Eisenmengerovým syndromem

Bylo prokázáno jisté zlepšení u nemocných s plicní arteriální hypertenzí funkční klasifikace II WHO (viz bod 5.1).

Tracleer je též indikován pro snížení počtu nových vředů na prstech u pacientů se systémovou sklerózou a pokračující vředovou chorobou prstů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

<u>Způsob podání</u>

Tablety se mají užívat perorálně ráno a večer, s jídlem nebo bez jídla.

Dispergovatelné tablety se musí přidat do malého množství vody na lžíci a tekutina se musí zamíchat, aby se před spolknutím usnadnilo rozpuštění. Na lžíci je třeba přidat trochu další vody, kterou pacient spolkne, aby byla jistota, že bylo podáno celé množství léku. Jeli to možné, měla by se vypít sklenice vody, aby byla jistota požití veškerého léku. Je-li to třeba, lze dispergovatelnou tabletu rozdělit tak, že se rozláme podél rýh na jejím povrchu (viz bod 6.6).

Dispergovatelné tablety byly studovány pouze u pediatrických pacientů. Srovnání biologické dostupnosti mezi dispergovatelnými tabletami a potahovanými tabletami u dospělých ukázalo nižší expozici bosentanu u dispergovatelných tablet (viz bod 5.2). Proto by mělo být jejich podávání u dospělých vyhrazeno pacientům, kteří nemohou užívat potahované tablety.

Dávkování

Plicní arteriální hypertenze

Léčba má být zahájena a monitorována pouze lékařem se zkušenostmi s terapie plicní arteriální hypertenze.

Dospělí
U dospělých pacientů se léčba přípravkem Tracleer má zahájit dávkou 62,5 mg dvakrát denně po dobu čtyř týdnů a potom zvýšit na udržovací dávku 125 mg dvakrát denně. Stejná doporučení platí pro znovunasazení přípravku Tracleer po přerušení léčby (viz bod 4.4).

Pediatrická populace
Pediatrické farmakokinetické údaje od pediatrických pacientů ukazují, že koncentrace bosentanu u dětí s PAH ve věku od 1 roku do 15 let byly v průměru nižší než u dospělých pacientů, a že se nezvyšovaly zvýšením dávky přípravku Tracleer nad 2 mg/kg tělesné hmotnosti ani zvýšením frekvence dávkování z dvakrát denně na třikrát denně (viz bod 5.2). Zvýšení dávky ani zvýšení frekvence dávkování pravděpodobně nepovede k dalšímu klinickému přínosu.

Na základě těchto farmakokinetických výsledků, pokud se používá u dětí s PAH ve věku 1 rok a starších, je doporučená počáteční i udržovací dávka 2 mg/kg ráno a večer.

U novorozenců s přetrvávající plicní hypertenzí novorozenců (PPHN) nebyl přínos bosentanu ve standardní léčbě prokázán. Ohledně dávkování nelze dát žádné doporučení (viz body 5.1 a 5.2).

Postup v případě klinického zhoršení PAH

V případě klinického zhoršení (např. zkrácení vzdálenosti v šestiminutovém testu chůze o alespoň 10 % ve srovnání s měřením před zahájením terapie) i přes léčbu přípravkem Tracleer po dobu alespoň osmi týdnů (cílová dávka po dobu alespoň čtyř týdnů) mají být zváženy alternativní možnosti terapie. Nicméně někteří pacienti, kteří nevykazují žádnou terapeutickou odpověď po osmi týdnech léčby přípravkem Tracleer, mohou reagovat příznivě po další čtyř- až osmitýdenní terapii.

V případě pozdního klinického zhoršení i přes léčbu přípravkem Tracleer (tj. po několika měsících léčby) má být terapie přehodnocena. U některých pacientů, kteří nereagují dobře na přípravek Tracleer v dávce 125 mg dvakrát denně, se může jejich zátěžová kapacita mírně zlepšit, pokud se dávka zvýší na 250 mg dvakrát denně. Je třeba pečlivě stanovit poměr mezi prospěchem a rizikem, a vzít v úvahu, že jaterní toxicita je závislá na dávce (viz body 4.4 a 5.1).

Ukončení terapie

S náhlým ukončením terapie přípravkem Tracleer u pacientů s plicní arteriální hypertenzí existují pouze omezené zkušenosti. Nebyl pozorován žádný důkaz pro akutní “rebound” efekt. Aby se však zamezilo možnému výskytu klinického zhoršení v důsledku potenciálního “rebound” efektu, má se zvážit postupné snižování dávky (polovina dávky po dobu tří až sedmi dnů). V průběhu ukončování léčby se doporučuje intenzivnější sledování pacienta.
Pokud se rozhodne o ukončení léčby přípravkem Tracleer, je třeba tak učinit postupně se současným zaváděním alternativního způsobu léčby.

Systémová skleróza s probíhajícím vředovým onemocněním prstů

Léčbu má zahajovat a sledovat pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou systémové sklerózy.

Dospělí
Léčba se zahájí dávkou 62,5 mg dvakrát denně podávanou po dobu 4 týdnů s následným zvýšením na udržovací dávku 125 mg dvakrát denně. Stejná doporučení platí pro znovunasazení přípravku Tracleer po přerušení léčby (viz bod 4.4).

Zkušenosti z kontrolovaných klinických studií se v této indikaci omezují na dobu 6 měsíců (viz bod 5.1).

Odezva pacientů na léčbu a potřeba pokračující léčby musí být pravidelně hodnocena. Je třeba důkladně vyhodnocovat poměr přínosu a rizika léčby, přičemž se bere v potaz hepatotoxicita bosentanu (viz bod 4.4 a 4.8).

Pediatrická populace
Neexistují žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů mladších než 18 let. U malých dětí s tímto onemocněním nejsou k dispozici o přípravku Tracleer žádné farmakokinetické údaje.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou až těžkou jaterní dysfunkcí je přípravek Tracleer kontraindikován (viz body 4.3, 4.4 a 5.2). U pacientů s mírnou poruchou funkce jatern (tj. Child-Pugh třída A) (viz bod 5.2) není úprava dávky nutná.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná. U dialyzovaných pacientů není úprava dávky nutná (viz bod 5.2).

Starší pacienti

U pacientů starších než 65 let není úprava dávky nutná.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Středně závažná až závažná porucha funkce jater, tj. Child-Pugh třída B nebo C (viz bod 5.2)
- Výchozí hodnoty jaterních aminotransferáz, tj. aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo alaninaminotransferázy (ALT) přesahující trojnásobek horního limitu normálu (viz bod 4.4)
- Souběžné užívání cyklosporinu A (viz bod 4.5)
- Těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6)
- Ženy ve fertilním věku, které neužívají spolehlivé metody antikoncepce (viz body 4.4, 4.5 a 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost přípravku Tracleer nebyla stanovena u pacientů s vážnou plicní arteriální hypertenzí. Jestliže se klinický stav zhorší, má se zvážit přechod k terapii, která je doporučena při závažném stupni onemocnění (např. epoprostenol) (viz bod 4.2).

U pacientů se stupněm I funkční klasifikace plicní arteriální hypertenze podle WHO nebyl stanoven poměr přínosu a rizika bosentanu.

Terapie přípravkem Tracleer smí být zahájena pouze tehdy, pokud je systémový systolický krevní tlak vyšší než 85 mmHg.

Nebyl prokázán prospěšný účinek přípravku Tracleer na hojení již existujících vředů na prstech.

Funkce jater

Zvýšení jaterních aminotransferáz, tj. aspartátaminotransferázy a alaninaminotransferázy (AST a/nebo ALT) spojené s užíváním bosentanu je závislé na dávce. Změny hladin jaterních enzymů se obvykle objeví během prvních 26 týdnů terapie, nicméně mohou se vyskytnout i později během léčby (viz bod 4.8). Tato zvýšení mohou být částečně důsledkem kompetitivní inhibice vylučování žlučových solí z hepatocytů, ale na rozvoji jaterní dysfunkce se pravděpodobně podílejí i jiné mechanizmy, které dosud nebyly zcela objasněny. Akumulace bosentanu v hepatocytech vedoucí k cytolýze s potenciálně vážným poškozením jater nebo imunologický mechanizmus nejsou vyloučeny. Riziko jaterní dysfunkce může být také zvýšeno, pokud jsou současně s bosentanem podávána léčiva, která jsou inhibitory exportní pumpy žlučových solí, např. rifampicin, glibenklamid a cyklosporin A (viz body 4.3 a 4.5), ale k dispozici jsou pouze omezené údaje.

Hladiny jaterních aminotransferáz musí být změřeny před zahájením terapie a následně v měsíčních intervalech po dobu léčby přípravkem Tracleer. Dále musí být hladiny jaterních aminotransferáz změřeny 2 týdny po každém zvýšení dávky.

Doporučení v případě zvýšení ALT/AST

Hladiny ALT/AST	**Doporučení pro terapii a monitorování**
> 3 a ≤ 5 × HLN	Výsledek by měl být potvrzen druhým jaterním testem; pokud jsou hodnoty potvrzeny, je třeba individuálně rozhodnout o pokračování podávání přípravku Tracleer, případně se snížením dávky, nebo zastavit podávání přípravku Tracleer (viz bod 4.2). Má se pokračovat v monitorování hladin aminotransferáz nejméně každé 2 týdny. Jestliže se hladiny aminotransferáz navrátí k hodnotám před počátkem léčby, má se podle níže popsaných podmínek zvážit pokračování v léčbě nebo znovunasazení přípravku Tracleer.
> 5 a ≤ 8 × HLN	Výsledek by měl být potvrzen druhým jaterním testem; pokud jsou hodnoty potvrzeny, terapie se má ukončit a hladiny aminotransferáz se mají monitorovat nejméně každé 2 týdny. Jestliže se hladiny aminotransferáz navrátí k hodnotám před počátkem léčby, má se podle níže popsaných podmínek zvážit znovuzahájení léčby přípravkem Tracleer.
> 8 × HLN	Terapie musí být ukončena a není možné uvažovat o obnovení léčby přípravkem Tracleer.

V případě přidružených klinických symptomů poškození jater, tj. nauzea, zvracení, horečka, bolesti břicha, žloutenka, neobvyklá apatie nebo únava, syndrom podobný chřipce (bolesti kloubů, svalů, horečka)**, musí být terapie ukončena a není možné uvažovat o obnovení léčby přípravkem Tracleer.**

Opětné zahájení terapie
O obnovení terapie přípravkem Tracleer je možné uvažovat pouze tehdy, pokud potenciální výhody terapie přípravkem Tracleer převáží možná rizika a pokud jsou hladiny jaterních aminotransferáz v rozmezí hodnot před zahájením léčby. Doporučuje se porada s hepatologem. Znovuzahájení terapie musí respektovat pokyny rozepsané v odstavci 4.2. **Hladiny aminotransferáz musí být potom zkontrolovány do tří dnů po obnovení terapie, pak opět po dalších dvou týdnech a poté podle doporučení uvedených výše.**

HLN= Horní Limit Normálu

Koncentrace hemoglobinu

Terapie bosentanem byla spojena se snížením koncentrace hemoglobinu závislým na dávce (viz bod 4.8). V placebem kontrolovaných studiích nebyla snížení hladiny hemoglobinu v souvislosti s bosentanem progresivní a stabilizovala se po prvních 4–12 týdnech terapie. Doporučuje se

zkontrolovat koncentrace hemoglobinu před zahájením léčby, každý měsíc během prvních čtyř měsíců a poté každého čtvrt roku. Pokud se objeví klinicky relevantní snížení koncentrace hemoglobinu, má se provést další zhodnocení a vyšetření za účelem stanovení příčiny a potřeby specifické léčby.
V období po uvedení na trh byly hlášeny případy anémie vyžadující transfúzi červených krvinek (viz bod 4.8).

Ženy ve fertilním věku

Protože Tracleer může způsobit neúčinnost hormonálních antikoncepčních přípravků a vzhledem k riziku zhoršení pulmonární arteriální hypertenze v průběhu těhotenství a také k teratogenním účinkům sledovaným u zvířat:

- u žen ve fertilním věku nesmí být léčba přípravkem Tracleer započata, pokud nepoužívají spolehlivou antikoncepci a pokud není výsledek těhotenského testu před terapií negativní
- hormonální antikoncepce se během léčby přípravkem Tracleer nesmí používat jako jediná metoda antikoncepce
- během léčby se doporučuje provádět každý měsíc těhotenský test, aby bylo možné časné zjištění těhotenství

Další informace viz bod 4.5 a 4.6.

Veno-okluzivní plicní choroba

U pacientů s veno-okluzivní plicní chorobou byly po podání vasodilatačních látek (především prostacyklinů) hlášeny případy plicního edému. Proto pokud se po podání přípravku Tracleer pacientům s PAH objeví známky plicního edému, je nutné uvažovat o možnosti přidružené veno-okluzivní plicní choroby. Po uvedení přípravku na trh byly případy plicního edému u pacientů léčených přípravkem Tracleer, u kterých bylo při diagnóze podezření na veno-okluzivní plicní chorobu, hlášeny vzácně.

Pacienti s plicní arteriální hypertenzí a souběžným selháním levé komory

U pacientů s plicní arteriální hypertenzí a souběžnou dysfunkcí levé komory nebyla provedena žádná specifická studie. Nicméně v placebem kontrolované studii (studie AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]) bylo po průměrnou dobu 1,5 roku léčeno 1 611 pacientů (804 léčeno bosentanem a 807 dostávalo placebo) s těžkým chronickým selháním srdce (CHF = Chronic Heart Failure). V této studii došlo během prvních 4–8 týdnů léčby bosentanem ke zvýšenému výskytu hospitalizací kvůli chronickému srdečnímu selhání, což by mohl být důsledek retence tekutin. V této studii se retence tekutin projevila časným přírůstkem tělesné hmotnosti, sníženou koncentrací hemoglobinu a zvýšenou incidencí edému nohou. Na konci této studie nebyl mezi skupinami pacientů léčených bosentanem a placebem žádný rozdíl v počtu všech hospitalizací kvůli srdečnímu selhání, ani v mortalitě. Proto se doporučuje sledovat u pacientů příznaky retence tekutin (např. přírůstek tělesné hmotnosti), zejména pokud souběžně trpí vážnou systolickou dysfunkcí. Pokud k tomu dojde, doporučuje se zahájit terapii diuretiky nebo pokud jsou již podávána, zvýšit jejich dávku. Před zahájením terapie přípravkem Tracleer je u pacientů se známkami retence tekutin zvážit podání diuretik.

Plicní arteriální hypertenze se současnou infekcí HIV

Z klinických hodnocení jsou pouze omezené zkušenosti s podáváním přípravku Tracleer pacientům s PAH se současnou infekcí HIV, která je léčena antiretrovirovými přípravky (viz bod 5.1). Interakční studie mezi bosentanem a lopinavirem+ritonavirem u zdravých subjektů prokázala zvýšené koncentrace bosentanu v krevní plazmě s maximální hladinou během prvních 4 dnů léčby (viz bod 4.5). Při zahájení léčby přípravkem Tracleer u pacientů, kteří potřebují ritonavirem potencované inhibitory proteáz, je třeba pečlivě sledovat schopnost pacientů tolerovat Tracleer, přičemž na počátku zahajovací fáze je nutno věnovat zvláštní pozornost riziku hypotenze a jaterním funkčním testům. Nelze vyloučit zvýšené dlouhodobé riziko hepatotoxicity a nežádoucích hematologických příhod při použití bosentanu

v kombinaci s antiretrovirovými léčivými přípravky. Vzhledem k možnosti interakcí souvisejících se s indukčním účinkem bosentanu na CYP450 (viz bod 4.5), které by mohly ovlivnit účinnost antiretrovirové terapie, musí tito pacienti být též pečlivě sledováni s ohledem na jejich HIV infekci.

Plicní hypertenze jako sekundární následek chronického obstrukčního plicního onemocnění (CHOPN)

Bezpečnost a schopnost tolerance bosentanu byla zkoumána v jedné probatorní, nekontrolované dvanáctitýdenní studii u 11 pacientů s plicní hypertenzí vzniklou sekundárně následkem závažné CHOPN (stadium III klasifikace GOLD). Byl pozorován vzrůst minutové ventilace a pokles saturace kyslíkem, přičemž nejčastějším nežádoucím účinkem byla dušnost, která po přerušení léčby bosentanem vymizela.

Současné podávání s jinými léčivy

Současné podávání přípravku Tracleer s cyklosporinem A je kontraindikováno (viz bod 4.3 a 4.5). Současné podávání přípravku Tracleer s glibenklamidem, flukonazolem a rifampicinem se nedoporučuje. Další informace viz bod 4.5.

Současnému podávání přípravku Tracleer s inhibitorem CYP3A4 a inhibitorem CYP2C9 je nutno se vyhnout (viz bod 4.5).

Přípravek Tracleer 32 mg dispergovatelné tablety obsahuje zdroj fenylalaninu (aspartam – E951). Ten může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bosentan je induktor, isoenzymů CYP2C9 a CYP3A4 cytochromu P 450 (CYP). Údaje získané *in vitro* také naznačují indukci CYP2C19. V důsledku toho budou při současném podání přípravku Tracleer plazmatické koncentrace látek metabolizovaných těmito isoenzymy sníženy. Je nutno zvážit možnost změny účinku léčiv, která jsou metabolizována těmito isoenzymy. Při zahájení, změně dávky nebo ukončení souběžné léčby s přípravkem Tracleer může být nutná úprava dávky těchto přípravků.

Bosentan je metabolizován prostřednictvím CYP2C9 a CYP3A4. Inhibice těchto isoenzymů může zvýšit plazmatickou koncentraci bosentanu (viz ketokonazol). Vliv inhibitorů CYP2C9 na koncentraci bosentanu nebyl studován. Tuto kombinaci je nutno používat obezřetně.

Flukonazol a další inhibitory CYP2C9 a CYP3A4: Současné podávání s flukonazolem, který inhibuje hlavně CYP2C9, ale do určité míry také CYP3A4, může vést k velkému zvýšení plazmatických koncentrací bosentanu. Tato kombinace se nedoporučuje. Z toho samého důvodu se s přípravkem Tracleer nedoporučuje současné podání ani silného inhibitoru CYP3A4 (jako např. ketokonazolu, itrakonazolu nebo ritonaviru), ani inhibitoru CYP2C9 (jako např. vorikonazolu).

Cyklosporin A: Současné podávání přípravku Tracleer a cyklosporinu A (inhibitor kalcineurinu) je kontraindikováno (viz bod 4.3). V případě současného podávání byly počáteční koncentrace bosentanu přibližně třicetkrát vyšší než koncentrace naměřené po samotném bosentanu. V rovnovážném stavu byly plazmatické koncentrace bosentanu třikrát až čtyřikrát vyšší než po podání samotného bosentanu. Mechanizmus této interakce spočívá nejspíše v cyklosporinem navozené inhibici vychytávání bosentanu do hepatocytů zprostředkovaného transportními proteiny. Koncentrace cyklosporinu A v krvi (substrát CYP3A4) se snížily přibližně o 50 %. S největší pravděpodobností jde o důsledek indukce CYP3A4 navozené bosentanem.

Takrolimus, sirolimus: Současné podávání takrolimu nebo sirolimu a přípravku Tracleer nebylo u lidí studováno, ale společné podávání takrolimu nebo sirolimu a přípravku Tracleer může vést ke zvýšení plazmatické koncentrace bosentanu analogicky, jako je tomu při současné aplikaci s cyklosporinem A. Souběžně užívaný přípravek Tracleer může snížit plazmatickou koncentraci takrolimu a sirolimu. Proto se souběžné užívání přípravk Tracleer a takrolimu nebo sirolimu nedoporučuje. Pacienti, kteří

vyžadují podávání zmíněné kombinace přípravků, musí být pečlivě sledováni s ohledem na výskyt nežádoucích příhod souvisejících s přípravkem Tracleer a musí být monitorovány koncentrace takrolimu a sirolimu v krvi.

Glibenklamid: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu pěti dní snížilo plazmatickou koncentraci glibenklamidu (substrát CYP3A4) o 40 %, s potenciálně významným snížením hypoglykemického účinku. Plazmatické koncentrace bosentanu byly také sníženy o 29 %. Navíc byl u pacientů, kterým byla podávána tato kombinovaná léčba, pozorován větší výskyt zvýšení hladin aminotransferáz. Jak glibenklamid, tak bosentan inhibují exportní pumpu žlučových solí, což by mohlo zvýšené hladiny aminotransferáz vysvětlit. Tato kombinace se nemá používat. S jinými deriváty sulfonylmočoviny nejsou žádné další údaje o lékových interakcích k dispozici.

Rifampicin: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů a rifampicinu, což je účinný induktor CYP2C9 a CYP34, 9 zdravým jedincům snížilo plazmatickou koncentraci bosentanu o 58 %, přičemž v individuálních případech mohlo toto snížení dosáhnout až 90 %. V důsledku toho lze při současném podávání s rifampicinem očekávat významné snížení účinku bosentanu. Současné podávání rifampicinu s přípravkem Tracleer se nedoporučuje. Údaje o dalších induktorech CYP3A4, např. karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu a třezalce tečkované chybí, nicméně předpokládá se, že jejich současné podávání může vést ke snížené systémové expozici bosentanu. Nelze vyloučit klinicky významné snížení účinnosti.

Lopinavir + ritonavir (a ostatní inhibitory proteáz potencované ritonavirem): Současné podávání bosentanu 125 mg a lopinaviru + ritonaviru 400 + 100 mg dvakrát denně zdravým dobrovolníkům po dobu 9,5 dne vedlo na počátku podávání k minimálním plazmatickým koncentracím bosentanu, které byly 48krát vyšší oproti hodnotám při podávání samotného bosentanu. Devátého dne byly koncentrace bosentanu v plazmě přibližně 5krát vyšší ve srovnání s podáváním samotného bosentanu. Tuto interakci nejpravděpodobněji způsobuje inhibice vychytávání do hepatocytů zprostředkovaného transportními proteiny a inhibice CYP3A4 způsobené ritonavirem, čímž se snižuje clearance bosentanu. Při současném podávání lopinaviru + ritonaviru nebo jiných ritonavirem potencovaných inhibitorů proteáz je nutné sledovat schopnost pacientů tolerovat přípravek Tracleer.

Po současném podávání bosentanu po dobu 9,5 dne klesly plazmatické expozice lopinaviru a ritonaviru klinicky nevýznamnou měrou (přibližně o 14, respektive o 17 %). Plné indukce bosentanem však nemuselo být dosaženo a další poklesy inhibitorů proteáz nelze vyloučit. Doporučuje se příslušné sledování terapie HIV. Podobné účinky by se daly očekávat u ostatních inhibitorů proteáz potencovaných ritonavirem (viz bod 4.4).

Ostatní antiretrovirové látky: ohledně dalších dostupných antiretrovirových látek nelze vzhledem k nedostatku údajů poskytnout žádná specifická doporučení. Vzhledem k potvrzené hepatotoxicitě nevirapinu, která by se mohla kumulovat s hepatotoxicitou bosentanu, se jejich kombinace nedoporučuje.

Hormonální kontraceptiva: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů s jednou dávkou perorálního kontraceptiva obsahujícího norethisteron 1 mg + ethinylestradiol 35 µg snížilo AUC norethisteronu o 14 % a ethinylestradiolu o 31 %. Avšak snížení vystavení vlivu bylo u jednotlivých jedinců až 56 % a 66 %. Z tohoto důvodu se užívání hormonů jako jediné metody antikoncepce bez ohledu na cestu podání (tj. perorální, injekční, transdermální nebo implantační formy) nepovažuje za spolehlivý způsob antikoncepce (viz bod 4.4, a 4.6).

Warfarin: Současné podávání bosentanu 500 mg dvakrát denně po dobu šesti dní snížilo plazmatické koncentrace jak S-warfarinu (substrát CYP2C9), tak R-warfarinu (substrát CYP3A4) o 29, respektive o 38 %. Podle klinické zkušenosti souběžné podávání bosentanu s warfarinem u pacientů s plicní arteriální hypertenzí nemělo za následek klinicky relevantní změny INR (International Normalized Ratio) nebo dávky warfarinu (výchozí hodnoty versus hodnoty na konci klinických studií). Navíc byla frekvence změn dávkování warfarinu během testů kvůli změnám INR nebo kvůli nežádoucím účinkům obdobná mezi pacienty léčenými bosentanem a pacienty s placebem. U warfarinu nebo podobných

perorálních antikoagulancií není po zahájení terapie bosentanem úprava dávky nutná, ale doporučuje se intenzivnější sledování INR, zejména během zahajování léčby bosentanem a v období titrování na vyšší dávku.

Simvastatin: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu 5 dní snížilo plazmatické koncentrace simvastatinu (substrát CYP3A4), a jeho aktivního metabolitu β-hydroxykyseliny o 34, respektive o 46 %. Plazmatické koncentrace bosentanu nebyly při současném podávání se simvastatinem ovlivněny. Je nutno zvážit monitorování hladin cholesterolu a následnou úpravu dávky.

Ketokonazol: Současné podávání bosentanu 62,5 mg dvakrát denně po dobu 6 dní a ketokonazolu, účinného inhibitoru CYP3A4, zvýšilo plazmatické koncentrace bosentanu přibližně dvakrát. Má se za to, že úprava dávky přípravku Tracleer není nutná. Ačkoliv ve studiích *in vivo* to nebylo prokázáno, lze podobná zvýšení plazmatických koncentrací bosentanu očekávat i u jiných účinných inhibitorů CYP3A4 (jako např. itrakonazol a ritonavir). Při kombinaci s inhibitorem CYP3A4 jsou však pacienti, kteří jsou pomalými metabolizátory s ohledem na CYP2C9, ohroženi zvýšením plazmatických koncentrací bosentanu, které mohou dosáhnout vyšších úrovní a vyvolat tak případně škodlivé nežádoucí účinky.

Epoprostenol: Omezené údaje získané ze studie (AC-052-356, [BREATHE-3]), ve které 10 dětských pacientů bylo léčeno kombinací bosentanu a epoprostenolu, naznačují, že jak po jednotlivé dávce, tak i po opakovaném podání byly hodnoty C_{max} a AUC bosentanu u pacientů s kontinuální infuzí epoprostenolu nebo bez ní podobné (viz bod 5.1).

Sildenafil: Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně (rovnovážný stav) se sildenafilem 80 mg třikrát denně (v rovnovážném stavu) současně podávaným po dobu 6 dnů zdravým dobrovolníkům mělo za následek snížení AUC sildenafilu o 63 % a zvýšení AUC bosentanu o 50 %. Při současném podávání se doporučuje zvýšená opatrnost.

Digoxin: Současné podávání bosentanu 500 mg s digoxinem dvakrát denně po dobu 7 dní snížilo u digoxinu AUC o 12 %, C_{max} o 9 % a C_{min} o 23 %. Mechanizmem této interakce může být indukce P-glykoproteinu. Není pravděpodobné, že by tato interakce měla klinický význam.

Pediatrická populace
Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (teratogenitu, embryotoxicitu, viz bod 5.3). Neexistují žádné spolehlivé údaje o užívání přípravku Tracleer u těhotných žen. Potenciální riziko pro lidi stále není známé. Přípravek Tracleer je v těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Ženy v reprodukčním věku

Před zahájením léčby přípravkem Tracleer u žen v reprodukčním věku je třeba ověřit, že žena není těhotná, poskytnout příslušné rady o spolehlivých metodách antikoncepce a zahájit spolehlivou antikoncepci. Pacienti a předepisující lékaři si musí být vědomi toho, že následkem možných farmakokinetických interakcí může přípravek Tracleer způsobit selhání hormonálních antikoncepčních přípravků (viz bod 4.5). Proto ženy v reprodukčním věku nesmějí užívat hormonální antikoncepci (zahrnující perorální, injekční, transdermální nebo implantační formy) jako jedinou metodu antikoncepce, ale musejí používat i nějakou další nebo alternativní spolehlivou antikoncepční metodu. Pokud existuje jakákoliv pochybnost o tom, jakou radu je nutné poskytnout jednotlivé pacientce, doporučuje se konzultace s gynekologem. Vzhledem k možnému selhání hormonální antikoncepce během léčby přípravkem Tracleer a také s ohledem na riziko závažného zhoršení plicní

hypertenze vlivem těhotenství se během terapie přípravkem Tracleer doporučuje provádění těhotenských testů jednou měsíčně, aby se umožnilo časné zjištění těhotenství.

Kojení
Není známo, zda se bosentan vylučuje do lidského mateřského mléka. Kojení se během léčby přípravkem Tracleer nedoporučuje.

Fertilita

Studie na zvířatech prokázaly testikulární účinky (viz bod 5.3). Ve studii zjišťující účinky bosentanu na testikulární funkce u mužských pacientů s PAH se po 3 nebo 6 měsících léčby bosentanem u 8 z 24 pacientů prokázaly snížené koncentrace spermatu v porovnání s výchozími hodnotami, a to nejméně o 42 %. Na základě těchto zjištění a předklinických údajů nelze vyloučit, že by bosentan mohl mít u mužů škodlivé účinky na spermatogenezi. U chlapců nelze po léčbě bosentanem vyloučit dlouhodobý vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie ke zhodnocení přímého vlivu přípravku Tracleer na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nicméně přípravek Tracleer může způsobit hypotenzi s příznaky jako závrať nebo synkopa, které by mohly schopnost řídit nebo obsluhovat stroje ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Ve 20 studiích kontrolovaných placebem, prováděných na základě různých terapeutických indikací, bylo celkem 2 486 pacientů léčeno bosentanem při denních dávkách v rozmezí 100 až 2000 mg a 1 838 pacientů bylo léčeno placebem. Průměrná doba trvání léčby byla 45 týdnů. Nežádoucí účinky byly definovány jako příhody vyskytující se u alespoň 1 % pacientů léčených bosentanem při frekvenci vyšší alespoň o 0,5 % než u placeba. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou bolesti hlavy (11,5 %), edém / retence tekutin (13,2 %), abnormální výsledky testů jaterních funkcí (10,9 %) a anémie / pokles hemoglobinu (9,9 %).

Léčba bosentanem souvisela se vzestupy jaterních aminotransferáz a poklesy koncentrace hemoglobinu v závislosti na dávce (viz bod 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Nežádoucí účinky sledované ve 20 placebem kontrolovaných studiích bosentanu a po uvedení přípravku na trh jsou řazeny do skupin podle četnosti výskytu s použitím následující konvence: velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1 000 až <1/100), vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000), velmi vzácné (<1/1 0000); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé skupiny četnosti se nežádoucí účinky uvádějí podle klesající závažnosti. Ve výskytu nežádoucích účinků nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly mezi celkovým souborem dat a jednotlivými schválenými indikacemi.

Třída orgánových systémů	**Četnost**	**Nežádoucí účinek**
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anémie, pokles hemoglobinu (viz bod 4.4)
	Není známo	Anémie nebo pokles hemoglobinu vyžadující transfuzi erytrocytů[1]
	Méně časté	Trombocytopenie[1]
	Méně časté	Neutropenie, leukopenie[1]
Poruchy imunitního systému	Časté	Reakce z přecitlivělosti (včetně dermatitidy, svědění a vyrážky)[2]
	Vzácné	Anafylaxe a/nebo angioedém[1]

Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolesti hlavy[3]
	Časté	Synkopa[1, 4]
Srdeční poruchy	Časté	Palpitace[1, 4]
Cévní poruchy	Časté	Zrudnutí
	Časté	Hypotenze[1, 4]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Nazální kongesce[1]
Gastrointestinální poruchy	Časté	Gastroezofageální refluxní choroba Průjem
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi časté	Abnormální testy jaterních funkcí (viz bod 4.4)
	Méně časté	Vzestupy aminotransferáz související s hepatitidou (včetně možné exacerbace skryté hepatitidy) a/nebo žloutenkou[1] (viz bod 4.4)
	Vzácné	Cirhóza jater, selhání jater[1]
Poruchy kůže a podkoží	Časté	Erythém
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Edém, zadržování tekutin[5]

[1] Údaje získané po uvedení přípravku na trh, frekvence jsou založeny na statistickém modelu z údajů z placebem kontrolovaných studií
[2] Reakce z přecitlivělosti byly hlášeny u 9,9 % pacientů užívajících bosentan a u 9,1 % pacientů dostávajících placebo.
[3] Bolesti hlavy byly udávány u 11,5 % pacientů užívajících bosentan a u 9,8 % pacientů dostávajících placebo.
[4] Tyto typy reakcí se též mohou vztahovat k základnímu onemocnění.
[5] Edém nebo porucha vylučování tekutin byly hlášeny u 13,2 % pacientů užívajících bosentan a u 10,9 % pacientů dostávajících placebo.

Po uvedení na trh byly hlášeny vzácné případy neobjasněné cirhózy jater po dlouhodobé terapii přípravkem Tracleer u pacientů s vícečetnými současnými chorobami a polypragmázií. Vyskytly se též vzácné případy jaterního selhání. Tyto případy zdůrazňují význam přísného dodržování měsíčního rozpisu sledování jaterní funkce po dobu léčby přípravkem Tracleer (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Nekontrolované klinické studie u pediatrických pacientů:
Profil bezpečnosti v první pediatrické nekontrolované studii provedené s potahovanými tabletami (BREATHE-3: n = 19, střední hodnota věku 10 let [rozmezí 3 až 15 let], otevřená, bosentan 2 mg/kg dvakrát denně, trvání léčby 12 týdnů) byl podobný jako v klíčových studiích u dospělých pacientů s PAH. Ve studii BREATHE-3 byly nejčastějšími nežádoucími účinky zrudnutí kůže (21 %), bolesti hlavy a abnormální testy jaterních funkcí (oba po 16 %).

Souhrná analýza nekontrolovaných pediatrických studií provedených u PAH s bosentanem v dávce 32 mg ve formě dispergovatelných tablet (FUTURE 1/2, FUTURE 3/prodloužení) zahrnovala celkem 100 dětí léčených bosentanem v dávce 2 mg/kg dvakrát denně (n = 33), 2 mg/kg třikrát denně (n = 31) nebo 4 mg/kg dvakrát denně (n = 36). Při zařazení bylo šest pacientů ve věku 3 měsíce až 1 rok, 15 dětí bylo ve věku v rozmezí 1 rok až méně než 2 roky a 79 dětí bylo ve věku 2 až 12 let. Střední hodnota doby trvání léčby byla 71,8 týdne (rozmezí 0,4 až 258 týdnů).

Bezpečnostní profil byl v této souhrnné analýze nekontrolovaných pediatrických studií podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému v klíčových studiích u dospělých pacientů s PAH s výjimkou infekcí, které byly hlášeny častěji než u dospělých (69,0 % vs 41,3 %). Tento rozdíl v četnosti infekcí může být zčásti způsoben vyšší střední hodnotou doby expozice léčbě v pediatrickém souboru (střední

hodnota 71,8 týdne) v porovnání se souborem dospělých (střední hodnota 17,4 týdne). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly infekce horních cest dýchacích (25 %), plicní (arteriální) hypertenze (20 %), nasofaryngitida (17 %), pyrexie (15 %), zvracení (13 %), bronchitida (10 %), bolest břicha (10 %) a průjem (10 %). V četnostech nežádoucích účinků nebyl mezi pacienty staršími a mladšími než 2 roky žádný relevantní rozdíl, nicméně toto zjištění je založeno pouze na 21 dětech mladších 2 let včetně 6 pacientů ve věku mezi 3 měsíci a 1 rokem). Nežádoucí účinky typu jaterních abnormalit a anémie/poklesu hemoglobinu se objevily u 9, respektive u 5 % pacientů.

V randomizované, placebem kontrolované studii provedené u pacientů s PPHN (FUTURE-4) bylo bosentanem v dávce 2 mg/kg dvakrát denně ve formě dispergovatelných tablet léčeno celkem 13 novorozenců (8 pacientů bylo na placebu). Střední doba trvání léčby byla 4,5 dne u bosentanu (rozmezí 0,5 až 10,0 dní) a 4,0 dny u placeba (rozmezí 2,5 až 6,5 dne). Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů léčených bosentanem a u pacientů léčených placebem byly, v uvedeném pořadí, anémie nebo pokles hemoglobinu (7 a 2 pacienti), generalizovaný edém (3 a 0 pacientů) a zvracení (2 a 0 pacientů).

Změny laboratorních hodnot

Zhoršení jaterních funkcí

V klinickém programu se obecně během prvních 26 týdnů léčby vyskytovala na dávce závislá zvýšení hodnot jaterních aminotransferáz, která se obvykle rozvinula postupně a byla převážně asymptomatická. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny vzácné případy cirhózy jater a selhání jater.

Mechanizmus tohoto nežádoucího účinku není jasný. Tato zvýšení aminotransferáz se mohou při pokračující terapii udržovací dávkou přípravku Tracleer nebo po snížení dávky vrátit spontánně k výchozím hodnotám, nicméně někdy může být nutné léčbu přerušit nebo ukončit (viz bod 4.4).

Ve 20 integrovaných, placebem kontrolovaných studiích bylo pozorováno zvýšení jaterních aminotransferáz na ≥ 3násobek horního limitu normálu (HLN) u 11,2 % pacientů léčených bosentanem ve srovnání s 2,4 % pacientů, kterým bylo podáno placebo Vzrůsty na ≥ 8 x HLN byly pozorovány u 3,6 % pacientů léčených bosentanem a u 0,4 % pacientů dostávajících placebo. Vzrůsty aminotransferáz souvisely se zvýšeným bilirubinem (≥ 2 x HLN) bez důkazu biliární obstrukce u 0,2 % (5 pacientů) léčených bosentanem a u 0,3 % (6 pacientů) dostávajících placebo.

Souhrnné analýze provedené u 100 pacientů s PAH z nekontrolovaných pediatrických studií FUTURE 1/2 a FUTURE 3/prodloužení byla zvýšení jaterních aminotransferáz ≥ 3 x HLN pozorována u 2 % pacientů.

Ve studii FUTURE-4 zahrnující 13 novorozenců s PPHN léčených bosentanem v dávce 2 mg/kg dvakrát denně po dobu kratší než 10 dní (rozmezí 0,5 až 10,0 dní) se během léčby nevyskytly žádné případy zvýšení jaterních aminotransferáz ≥ 3 x HLN, nicméně 3 dny po ukončení léčby bosentanem se objevil jeden případ hepatitidy.

Hemoglobin

V placebem kontrolovaných studiích u dospělých bylo hlášeno snížení koncentrace hemoglobinu z výchozí hodnoty na hodnotu nižší než 10 g/dl bylo hlášeno u 8,0 % pacientů léčených bosentanem a u 3,9 % pacientů, kteří dostávali placebo (viz bod 4.4).

V souhrnné analýze provedené u 100 dětí s PAH z nekontrolovaných pediatrických studií FUTURE 1/2 a FUTURE 3/prodloužení byl u 10,0 % pacientů hlášen pokles koncentrací hemoglobinu z výchozích hodnot na méně než 10 g/dl. K poklesu pod 8 g/dl nedošlo.

Ve studii FUTURE-4 se během léčby u 6 ze 13 novorozenců s PPHN léčených bosentanem vyskytl pokles hemoglobinu z výchozích hodnot v rámci referečního rozmezí na hodnoty nižší než je spodní limit normálu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Bosentan byl aplikován jako jednotlivá dávka zdravým jedincům až do množství 2400 mg a u pacientů s jiným onemocněním než plicní hypertenzí až do množství 2000 mg/den po dobu dvou měsíců. Nejčastějším nežádoucím účinkem byly bolesti hlavy mírné až střední intenzity.

Silné předávkování může mít za následek výraznou hypotenzi vyžadující aktivní kardiovaskulární podporu. V období po uvedení na trh byl hlášen 1 případ předávkování množstvím 10 000 mg přípravku Tracleer, které požil jeden dospívající pacient mužského pohlaví. Měl příznaky nevolnosti, zvracení, hypotenze, závratě, pocení a rozmazaného vidění. Zcela se zotavil během 24 h při podpoře krevního tlaku. Poznámka: bosentan se dialýzou neodstraňuje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná antihypertenziva, ATC kód: C02KX01

Mechanizmus účinku

Bosentan je duální antagonista endotelinového receptoru (ERA) s afinitou jak k endotelinovému receptoru A, tak k endotelinovému receptoru B (ET_A a ET_B). Bosentan snižuje pulmonální i systémovou vaskulární rezistenci, což má za následek zvýšení minutového srdečního objemu bez zvýšení srdeční frekvence.

Neurohormon endotelin-1 (ET-1) je jedním z nejúčinnějších známých vazokonstriktorů a může také způsobit fibrózu, proliferaci buněk, srdeční hypertrofii a přestavbu a působí prozánětlivě. Tyto účinky jsou zprostředkovány vazbou endotelinu na ET_A a ET_B receptory lokalizované v endotelu a buňkách hladkých svalů cév. Koncentrace ET-1 ve tkáních a plazmě jsou zvýšeny při různých kardiovaskulárních poruchách a onemocněních pojivové tkáně, včetně plicní arteriální hypertenze, sklerodermie, akutního a chronického srdečního selhání, ischémie myokardu, systémové hypertenze a aterosklerózy, což svědčí pro patogenní roli ET-1 při těchto onemocněních. Při plicní arteriální hypertenzi a srdečním selhání, za nepřítomnosti antagonismu na endotelinovém receptoru, jsou zvýšené koncentrace ET-1 v silné korelaci se závažností a prognózou onemocnění.

Bosentan kompetuje s vazbou ET-1 a jiných ET peptidů na ET_A i ET_B receptory, s mírně vyšší afinitou k ET_A receptorům (K_i = 4,1–43 nanomolů) než k ET_B receptorům (K_i = 38-730 nanomolů). Bosentan je specifický antagonista ET receptorů a na jiné receptory se neváže.

Účinnost

Zvířecí modely
U zvířecích modelů plicní hypertenze snížilo chronické perorální podávání bosentanu plicní cévní rezistenci a zvrátilo plicní vaskulární rezistenci a hypertrofii pravé komory. U zvířecích modelů plicní fibrózy bosentan snižoval ukládání kolagenu v plicích.

Účinnost u dospělých pacientů s plicní arteriální hypertenzí
Byly provedeny dvě randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studie u 32 (studie AC-052-351) a 213 (studie AC-052-352, [BREATHE-1]) dospělých pacientů s plicní arteriální hypertenzí (primární plicní hypertenze nebo sekundární plicní hypertenze především u sklerodermie) se stupněm III–IV funkční klasifikace WHO. Po čtyřech týdnech aplikace bosentanu 62,5 mg dvakrát denně byly udržovacími dávkami hodnocenými v těchto studiích 125 mg dvakrát denně v AC-052-351 a 125 mg dvakrát denně a 250 mg dvakrát denně v AC-052-352.

Bosentan byl přidán ke stávající terapii pacientů, která mohla zahrnovat kombinaci antikoagulancií, vazodilatancií (např. blokátorů kalciových kanálů), diuretik, kyslíku a digoxinu, nikoli však epoprostenolu. Kontrolou bylo placebo a stávající terapie.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla pro každou studii změna vzdálenosti dosažené šestiminutovou chůzí ve dvanáctém týdnu v první studii a v šestnáctém týdnu ve druhé studii. V obou studiích vyvolalo podávání bosentanu významné zvýšení zátěžové kapacity. Prodloužení vzdálenosti chůze korigované k placebu bylo ve srovnání s výchozí hodnotou v primárním cílovém parametru každé studie 76 metrů (p = 0,02; t-test), respektive 44 metrů (p = 0,0002; Mannův-Whitneyův U test). Rozdíly mezi dvěma skupinami léčenými dávkou 125 mg dvakrát denně a 250 mg dvakrát denně nebyly statisticky významné, nicméně existoval trend směrem ke zlepšení zátěžové kapacity ve skupině, které byla podávána dávka 250 mg dvakrát denně.

U podsouboru populace pacientů bylo zlepšení ušlé vzdálenosti v šestiminutovém testu znatelné po čtyřech týdnech terapie, nepochybně evidentní po osmi týdnech terapie a udrželo se až do 28 týdnů dvojitě zaslepené terapie.

V retrospektivní analýze respondentů, založené na změnách ušlé vzdálenosti, funkční klasifikaci WHO a dušnosti u 95 pacientů randomizovaných do skupiny, která v placebem kontrolovaných studiích dostávala bosentan 125 mg dvakrát denně, bylo zjištěno, že v osmém týdnu došlo u 66 pacientů ke zlepšení, 22 pacientů bylo stabilizovaných a u 7 pacientů došlo ke zhoršení. Z 22 pacientů stabilizovaných v osmém týdnu došlo u šesti pacientů ke zlepšení v týdnu 12/16 a u čtyř došlo ve srovnání s výchozí hodnotou ke zhoršení. Ze sedmi pacientů, u kterých došlo ke zhoršení osmý týden, došlo u tří ke zlepšení v týdnu 12/16 a u čtyřh došlo ve srovnání s výchozí hodnotou ke zhoršení.

Invazivní hemodynamické parametry byly stanoveny pouze v první studii. Terapie bosentanem vedla k významnému zvýšení srdečního indexu doprovázenému významným snížením plicního arteriálního tlaku, plicní vaskulární rezistence a středního tlaku pravé síně.

Při léčbě bosentanem bylo pozorováno snížení projevů plicní arteriální hypertenze. Měření dušnosti během testů chůzí vykázalo u pacientů léčených bosentanem zlepšení. Ve studii AC-052-352 byla výchozí hodnota u 92 % z 213 pacientů klasifikována jako stupeň III funkční klasifikace WHO a 8 % jako stupeň IV. Terapie bosentanem vedla ke zlepšení u 42,4 % pacientů (placebo 30,4 %) funkční klasifikace WHO. Celková změna funkční klasifikace WHO během obou testů byla významně lepší u pacientů léčených bosentanem ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Ve 28. týdnu byla léčba bosentanem spojena s významným snížením podílu klinického zhoršení ve srovnání s placebem (10,7 % vs 37,1 %; p = 0,0015).

V randomizované, dvojitě slepé, multicentrické, placebem kontrolované studii (AC-052-364; EARLY) dostávalo 185 pacientů s PAH třídyII funkční klasifikace WHO (s průměrnou výchozí hodnotou ušlé vzdálenosti při šestiminutovém testu chůzí 435 m) bosentan 62,5 mg dvakrát denně po dobu 4 týdnů a poté 125 mg dvakrát denně (n = 93), nebo placebo (n = 92) po dobu 6 měsíců. Do studie byli zařazeni nemocní, kteří pro PAH dosud nebyli léčeni (n = 156) nebo užívali stabilní dávku sildenafilu (n = 29). Přidruženými primárními cílovými parametry byla změna plicní vaskulární rezistence (PVR) (v %) a rozdíl ušlé vzdálenosti při šestiminutovém testu chůzí oproti výchozí hodnotě po šesti měsících v porovnání s placebovou skupinou. Přiložená tabulka uvádí analýzy předem specifikované v protokolu.

	PVR (dyn.s/cm^5)		Vzdálenost 6-minutové chůze (m)	
	Placebo (n =88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Výchozí hodnota; průměr (směrodatná odchylka)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Změna oproti výchozí hodnotě;průměr (směrodatná odchylka)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Léčebný účinek	-22,6%		19	
Meze intervalu 95% spolehlivosti (95% CL)	-34, -10		-4, 42	
Hladina statistické významnosti - p	< 0,0001		0,0758	

PVR = plicní vaskulární rezistence

Terapie bosentanem byla spojena se snížením míry klinického zhoršení definovaného jako kombinovaný parametr složený z progrese symptomů, hospitalizace pro PAH nebo úmrtí ve srovnání s placebem (poměrné snížení rizika 77 %, pro 95% interval spolehlivosti 20 % až 94 %, p = 0,0114). Hlavní složkou léčebného účinku bylo zlepšení komponenzy progrese symptomů. Ve skupině léčené bosentanem došlo k jedné hospitalizaci kvůli zhoršení PAH a v placebové skupině došlo ke třem hospitalizacím. V průběhu šestiměsíční dvojitě zaslepené studie bylo zaznamenáno po jednom úmrtí v každé z obou sledovaných skupin, závěry ve smyslu přežívání nelze proto jednoznačně vyvodit.

Ode všech 173 pacientů léčených bosentanem v kontrolované fázi a/nebo kteří přešli z placeba na bosentan v otevřené části prodloužené fáze studie EARLY byly získány dlouhodobé údaje. Průměrná délka léčby bosentanem byla 3,6 ± 1,8 roku (až 6,1 roku), přičemž 73 % pacientů bylo léčeno nejméně 3 roky a 62 % nejméně 4 roky. Pacienti mohli být v otevřené prodloužené části studie léčeni dalšími léky proti PAH podle potřeby. U většiny pacientů byla diagnostikována idiopatická nebo dědičná plicní arteriální hypertenze (61 %). Celkem 78 % pacientů zůstalo ve funkční třídě II dle WHO. Odhady přežití dle Kaplana-Meiera byly 90, respektive 85 % za 3, respektive 4 roky po zahájení léčby. Ve stejných časech 88 % a 79 % pacientů nezaznamenalo zhoršení PAH (definováno jako úmrtí ze všech příčin, transplantace plic, síňová septostomie nebo zahájení léčby intravenózními nebo subkutánními prostanoidy). Relativní přínos předchozí léčby placebem ve dvojitě zaslepené fázi a přínos jiných medikací nasazených v otevřené prodloužené části nejsou známy.

V prospektivní, multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (AC-052-405 [BREATHE-5]) dostávali pacienti s PAH stupně III funkční klasifikace dle WHO a Eisenmengerovým syndromem sdruženým s vrozeným srdečním onemocněním, bosentan 62,5 mg dvakrát denně po čtyři týdny, a poté 125 mg dvakrát denně po dobu dalších dvanácti týdnů (n = 37, z nichž 31 mělo obousměrný zkrat převážně z prava do leva). Primárním cílem bylo prokázat, že bosentan nezhoršuje hypoxémii. Po 16 týdnech se průměrná saturace kyslíkem u skupiny užívající bosentan zvýšila o 1,0 % (95% interval spolehlivosti -0,7; 2,8 %) v porovnání se skupinou užívající placebo, což dokazuje, že bosentan nezpůsobil zhoršení hypoxémie. Průměrná plicní vaskulární rezistence byla u skupiny užívající bosentan významně snížena (s převažujícícím účinkem pozorovaným u podskupiny pacientů s obousměrným nitrosrdečním zkratem). Po 16 týdnech bylo průměrné prodloužení ušlé vzdálenosti upravená na placebo při šestiminutovém testu chůzí 53 m (p = 0,0079), což odráží zlepšení zátěžové kapacity. V otevřené prodloužené fázi (AC-052-409) studie BREATHE-5 26 pacientů nadále dostávalo během dalších 24 týdnů léčby (průměrně 24,4 ± 2,0 týdne) bosentan a, obecně, účinnost přetrvávala.

U 16 pacientů s PAH stupně III funkční klasifikace WHO se současnou infekcí HIV byla provedena otevřená, nekomparativní studie (AC-052-362; [BREATHE-4]). Pacienti byli léčeni bosentanem 62,5 mg dvakrát denně po čtyři týdny a potom 125 mg dvakrát denně po dobu dalších 12 týdnů. Po 16 týdnech léčby, oproti výchozímu stavu, bylo zjištěno významné zlepšení zátěžové kapacity: průměrné prodloužení ušlé vzdálenosti v šestiminutovém testu chůzí o 91,4 metrů z průměrných 332,6 metrů při

výchozím stavu (p< 0,001). Ohledně účinků bosentanu na účinnost antiretrovirových léků nelze učinit žádné závěry (viz též bod 4.4).

Nejsou studie, které by prokázaly přínos léčby přípravkem Tracleer na přežití. Kvalita života však byla dlouhodobě sledována u všech 235 pacientů léčených bosentanem ve dvou klíčových, placebem kontrolovaných studiích (AC-052-351 a AC-052-352) a/nebo ve dvou jejich nekontrolovaných otevřených prodlouženích. Průměrná doba expozice bosentanu byla 1,9 roku ± 0,7 roku; (min: 0,1 roku; max: 3,3 roku), přičemž pacienti byli sledováni průměrně 2,0 ± 0,9 roku. Většina pacientů byla diagnostikována jako primární plicní hypertenze (72 %) a byli zařazeni podle funkční klasifikace WHO do třídy III (84 %). V této celkové populaci byly odhady přežití podle Kaplana-Meiera 93 , respektive 84 % za jeden a dva roky od zahájení léčby bosentanem. Odhady přežití byly nižší v podskupině pacientů s PAH, jež vznikla sekundárně k systémové skleróze. Odhady mohou být ovlivněny počáteční léčbou epoprostenolem u 43 z 235 pacientů.

Studie provedené u dětí s plicní arteriální hypertenzí

BREATHE-3 (AC-052-356)
Bosentan ve formě potahovaných tablet byl hodnocen v otevřené nekontrolované studii u devatenácti pediatrických pacientů s plicní arteriální hypertenzí ve věku 3 až 15 let. Tato studie byla původně navržena jako farmakokinetická studie (viz bod 5.2). Pacienti měli primární plicní hypertenzi (10 pacientů) nebo plicní arteriální hypertenzi související s kongenitální srdeční vadou (9 pacientů) a byli při zahájení studie zařazeni podle funkční klasifikace WHO do stupně II (n = 15 pacientů, 79 %) nebo stupně III (n = 4 pacienti, 21 %). Pacienti byli na dobu dvanácti týdnů rozděleni do tří hmotnostních skupin a podle toho jim byla stanovena výše dávek bosentanu přibližně 2 mg/kg dvakrát denně. Polovina pacientů v každé skupině byla již léčena intravenózně podávaným epoprostenolem a dávka epoprostenolu zůstala konstantní po celou dobu trvání studie.

Hemodynamika byla měřena u sedmnácti pacientů. Průměrné zvýšení výchozích hodnot srdečního indexu byla 0,5 $l/min/m^2$, průměrné snížení plicního arteriálního tlaku byla 8 mmHg a průměrné snížení plicní vaskulární rezistence (PVR) byla 389 $dyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$. Tato hemodynamická zlepšení výchozích hodnot byla při souběžném podávání epoprostenolu nebo bez něj podobná. Změny výchozích hodnot parametrů zátěžové kapacity byly ve 12. týdnu vysoce variabilní a žádná z nich nebyla významná.

FUTURE 1/2 (AC-052-365/AC-052-367)
Studie FUTURE 1 byla otevřenou, nekontrolovanou studií, která byla provedena s bosentanem ve formě dispergovatelných tablet podávaným v udržovací dávce 4 mg/kg dvakrát denně 36 pacientům od 2 do 11 let věku. Studie byla primárně navržena jako farmakokinetická studie (viz bod 5.2). Na začátku studie měli pacienti idiopatickou (31 pacientů [86 %]) nebo familiární (5 pacientů [14 %]) PAH a byli zařazeni podle funkční klasifikace WHO do stupně II (n = 23 pacientů, 64 %) nebo stupně III (n = 13 pacientů, 36 %). Ve studii FUTURE 1 byla střední doba expozice hodnocené léčbě 13,1 týdne (rozmezí: 8,4 až 21,1). 33 z těchto pacientů byla poskytnuta pokračující léčba bosentanem ve formě dispergovatelných tablet v dávce 4 mg/kg dvakrát denně v nekontrolované prodloužené fázi studie FUTURE 2 po střední dobu celkového trvání léčby 2,3 roku (rozmezí: 0,2 až 5,0 roku). Na začátku studie FUTURE 1 užívalo 9 pacientů epoprostenol. U 9 pacientů byla během studie nově zahájena léčba specifická pro PAH. Odhad nepřítomnosti zhoršení PAH (úmrtí, transplantace plic nebo hospitalizace kvůli zhoršení PAH) dle Kaplana-Meiera po 2 letech byl 78,9 %. Odhad celkového přežití dle Kaplana-Meiera po 2 letech byl 91,2 %.

FUTURE 3 (AC-052-373)
V této otevřené, randomizované studii se 32 mg bosentanu ve formě dispergovatelných tablet bylo 64 dětí se stabilní PAH ve věku od 3 měsíců do 11 let randomizováno do skupiny léčené po dobu 24 týdnů bosentanem v dávce 2 mg/kg dvakrát denně (n = 33) nebo 2 mg/kg třikrát denně (n = 31). 43 dětí (67,2 %) bylo ve věku ≥ 2 roky až 11 let, 15 dětí (23,4 %) bylo ve věku mezi 1 a 2 roky a 6 dětí (9,4 %) bylo ve věku mezi 3 měsíci a 1 rokem. Studie byla primárně navržena jako farmakokinetická studie (viz bod 5.2), přičemž cílové parametry účinnosti byly pouze exploratorní. Etiologie PAH,

podle klasifikace Dana Point, zahrnovala idiopatickou PAH (46 %), dědičnou PAH (3 %), PAH související s korektivním chirurgickým zákrokem na srdci (38 %) a PAH-městnavé srdeční selhání související s levo-pravými zkraty, včetně Eisenmengerova syndromu (13 %). Na začátku léčby hodnoceným přípravkem byli pacienti zařazeni podle funkční klasifikace WHO do stupně I (n = 19 pacientů, 29 %), stupně II (n = 27 pacientů, 42 %) nebo stupně III (n = 18 pacientů, 28 %). Při vstupu do studie byli pacienti léčeni léčivými přípravky proti PAH (nejčastěji samotným inhibitorem PDE-5 [sildenafil] samotný [35,9 %], samotným bosentanem [10,9 %] a u 10,9 % pacientů kombinací bosentanu, iloprostu a sildenafilu) a v průběhu studie pokračovali ve své léčbě PHA.

Na začátku studie byla méně než polovina zařazených pacientů (45,3 % = 29/64) léčena bosentanem samotným nekombinovaným s dalšími léčivými přípravky proti PAH. Během 24 týdnů hodnocené léčby 40,6 % pacientů (26/64) setrvalo na monoterapii bosentanem aniž by u nich došlo ke zhoršení. Analýza celkové zahrnuté populace (64 pacientů) prokázala, že většina zůstala během doby léčby přinejmenším stabilní (tj. bez zhoršení) na základě nepediatrického specifického funkčního hodnocení dle WHO (97 % dvakrát denně, 100 % třikrát denně) a na základě lékařova celkového klinického dojmu (94 % dvakrát denně, 93 % třikrát denně). Odhad nepřítomnosti zhoršení PAH (úmrtí, transplantace plic nebo hospitalizace kvůli zhoršení PAH) dle Kaplana-Meiera po 24 týdnech byl 96,9 % ve skupině s podáváním dvakrát denně a 96,7 % ve skupině s podáváním třikrát denně.

Při podávání dávky 2 mg/kg třikrát denně v porovnání s dávkou 2 mg/kg dvakrát denně nebyl prokázán žádný klinický přínos.

Studie provedená u novorozenců s přetrvávající plicní hypertenzí novorozenců (PPHN):

FUTURE 4 (AC-052-391)
Šlo o dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou randomizovanou studii u předčasně nebo v termínu narozených novorozenců (gestační věk 36 až 42 týdnů) s PPHN. Pacienti se suboptimální odpovědí na inhalovaný oxid dusnatý (iNO) navzdory nejméně 4 hodinám kontinuální léčby byli léčeni bosentanem ve formě dispergovatelných tablet v dávce 2 mg/kg dvakrát denně (N = 13) nebo placebem (N = 8) podávaným nasogastrickou sondou jako přídatná léčba k iNO do kompletního vysazení iNO nebo do selhání léčby (definované jako potřeba extrakorporální membránové oxygenace [ECMO] nebo nasazení alternativního plicního vasodilatátoru) po dobu maximálně 14 dní.

Střední doba expozice hodnocené léčbě byla 4,5 (rozmezí: 0,5 až 10,0) dní ve skupině léčené bosentanem a 4,0 (rozmezí: 2,5 až 6,5) dní ve skupině léčené placebem.

Výsledky u této populace nenaznačily dodatečný přínos bosentanu:

- střední doba do úplného vysazení iNO byla 3,7 dne (95% CLs 1,17, 6,95) u bosentanu a 2,9 dne (95% CLs 1,26, 4,23) u placeba (p = 0,34).
- střední doba do úplného vysazení mechanické ventilace byla 10,8 dne (95% CLs 3,21, 12,21 dne) u bosentanu a 8,6 dne (95% CLs 3,71, 9,66 dne) u placeba (p = 0,24).
- u jednoho pacienta ve skupině léčené bosentanem došlo k selhání léčby (potřeba ECMO podle definice dle protokolu), což bylo stanoveno na základě zvyšujících se hodnot oxigenačního indexu během 8 hodin po první dávce hodnoceného léčiva. Tento pacient se během 60 dní následného pozorování uzdravil.

Kombinace s epoprostenolem
Kombinace bosentanu a epoprostenolu byla sledována ve dvou studiích: AC-052-355 (BREATHE-2) a AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená paralelně uspořádaná studie bosentanu versus placebo u 33 pacientů se závažnou plicní arteriální hypertenzí, kteří dostávali souběžně terapii epoprostenolem. AC-052-356 byla otevřená, nekontrolovaná studie; 10 z 19 pediatrických pacientů bylo během dvanácti týdenní studie léčeno souběžně bosentanem a epoprostenolem. Bezpečnostní profil kombinace se nelišil od profilu očekávaného u každého přípravku a kombinovaná terapie byla dobře tolerována u dětí i dospělých. Klinický přínos kombinace nebyl prokázán.

Systémová skleróza s probíhajícím vředovým onemocněním prstů
Byly provedeny dvě randomizované, dvojitě slepé, multicentrické, placebem kontrolované studie u 122 (Studie AC-052-401, RAPIDS-1) a 190 (Studie AC-052-331, RAPIDS-2) dospělých pacientů se systémovou sklerózou a vředovým onemocněním prstů (buď stávající vředy na prstech, nebo vředy na prstech během posledního roku v anamnéze. Ve studii AC-052-331 museli pacienti mít na prstu alespoň jeden vřed nedávného původu, přičemž napříč oběma studiemi mělo 85 % pacientů při zahájení studie stávající vředové onemocnění prstů. Po 4 týdnech podávání bosentanu 62,5 mg dvakrát denně byla hodnocená udržovací dávka v obou těchto studiích 125 mg dvakrát denně. Trvání dvojitě slepé terapie bylo 16 týdnů ve studii AC-052-401 a 24 týdnů ve studii AC-052-331.

Základní způsoby léčby systémové sklerózy a vředů na prstech byly povoleny, pokud byly konstantní po dobu alespoň 1 měsíce před zahájením léčby a během období dvojitě slepé studie.

Počet nových vředů na prstech od zahájení do skončení studie byl v obou studiích primárním parametrem účinnosti. Léčba bosentanem vedla ve srovnání s placebem k menšímu počtu nových vředů na prstech v průběhu studie. Ve studii AC-052-401 se během 16 týdnů dvojitě slepé terapie vyvinulo v průměru 1,4 nových vředů na prstech oproti 2,7 nových vředů na prstech ve skupině dostávající placebo ($p = 0,0042$). Ve studii AC-052-331 byly během 24 týdnů dvojitě slepé terapie odpovídající hodnoty 1,9 oproti 2,7 nových vředů na prstech ($p = 0,0351$). V obou studiích měli pacienti léčení bosentanem nižší pravděpodobnost vývoje nových vředů na prstech v průběhu studie a byla u nich delší doba, než se vyvinul nový vřed na prstech, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo. Tento účinek bosentanu na snížení počtu nových vředů na prstech byl výraznější u pacientů s četnými vředy na prstech.

V žádné z těchto 2 studií nebyl pozorován žádný účinek na dobu hojení vředů na prstech.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti bosentanu byly dokumentovány zejména u zdravých osob. Omezené údaje u pacientů ukazují, že vystavení vlivu bosentanu u dospělých pacientů s plicní arteriální hypertenzí je přibližně 2krát větší než u dospělých zdravých jedinců.

U zdravých jedinců bosentan vykazuje farmakokinetiku závislou na dávce a času. Clearance a distribuční objem klesají se zvýšenými intravenózními dávkami a zvyšují se s časem. Po perorálním podání je systémová expozice přímo úměrná dávce až do dávky 500 mg. Při vyšších perorálních dávkách roste C_{max} a AUC méně, než by odpovídalo dávce.

Absorpce

U zdravých jedinců je absolutní biologická dostupnost bosentanu přibližně 50 % a není ovlivněna potravou. Maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo během 3 – 5 hodin.

Distribuce

Bosentan se silně váže (> 98 %) na plazmatické proteiny, zejména albumin. Bosentan neproniká do erytrocytů.

Po intravenózní dávce 250 mg byl stanoven distribuční objem (V_{ss}) přibližně osmnáct litrů.

Biotransformace a vylučování

Po jedné intravenózní dávce 250 mg byla clearance 8,2 l/h. Terminální eliminační poločas ($t_{1/2}$) je 5,4 hodiny.

Při opakovaném podání se plazmatické koncentrace bosentanu postupně snižují na 50 až 65 % koncentrací stanovených po podání jedné dávky. Tento pokles je pravděpodobně důsledkem autoindukce metabolizujících jaterních enzymů. Rovnovážného stavu je dosaženo během 3 až 5 dní.

Bosentan se metabolizuje v játrech isoenzymy cytochromu P450, CYP2C9 a CYP3A4 a následně se vylučuje do žluči. V moči se naleznou méně než 3 % perorálně podané.

Bosentan se metabolizuje na tři metabolity a pouze jeden z nich je farmakologicky aktivní. Tento metabolit se vylučuje převážně nezměněn žlučí. U dospělých pacientů je expozice tomuto aktivnímu metabolitu větší než u zdravých jedinců. U pacientů s prokázanou cholestázou může být expozice tomuto aktivnímu metabolitu zvýšena.

Bosentan je induktorem CYP2C9 a CYP3A4 a pravděpodobně také CYP2C19 a P-glykoproteinu. *In vitro* bosentan inhibuje v kulturách hepatocytů exportní pumpu žlučových solí.

Údaje *in vitro* prokázaly, že bosentan neměl relevantní inhibiční účinky na testované isoenzymy CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Proto se neočekává, že by bosentan zvyšoval plazmatické koncentrace léčiv metabolizovaných těmito isoenzymy.

Srovnání mezi lékovými formami

Ve zkřížené farmakokinetické studii (AC-052-116) dostalo 16 zdravých dospělých jedinců 62,5 mg bosentanu ve formě potahovaných tablet s obsahem 62,5 mg nebo 64 mg bosentanu ve formě dispergovatelných tablet s obsahem 32 mg. Po léčbě dispergovatelnými tabletami byla expozice bosentanu nižší než při použití potahovaných tablet (poměr geometrických průměrů pro $AUC_{0-\infty}$ 0,87 [90% interval spolehlivosti: 0,78; 0,97]). T_{max} a $t_{1/2}$ bosentanu nebyly lékovou formou významně ovlivněny.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Na základě zkoumaného rozmezí každé proměnné se neočekává, že by farmakokinetika bosentanu byla v dospělé populaci významně ovlivněna pohlavím, tělesnou hmotností, rasou nebo věkem.

Děti
Farmakokinetika byla u pediatrických pacientů hodnocena ve 4 klinických studiích (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 a FUTURE-4 viz bod 5.1). Vzhledem k omezeným údajům u dětí mladších 2 let je farmakokinetika v této věkové kategorii stále nedostatečně charakterizována.

Studie AC-052-356 [BREATHE-3]) hodnotila farmakokinetiku po jednorázovém a opakovaném perorálním podání bosentanu ve formě potahovaných tablet v dávce 2 mg/kg dvakrát denně u 19 dětí ve věku od 3 do 15 let s plicní arteriální hypertenzí (PAH). V této studii expozice bosentanu klesala s časem způsobem konzistentním se známými autoindukčními vlastnostmi bosentanu. Průměrné hodnoty AUC (CV %) bosentanu u pediatrických pacientů, kterým bylo podáváno 31,25 mg, 62,5 mg nebo 125 mg dvakrát denně, byly po výše uvedených dávkách 3496 (49), 5428 (79), respektive 6124 (27) ng·h/ml, přičemž byly nižší než hodnota 8149 (47) ng·h/ml pozorovaná u dospělých pacientů sPAH, léčených 125 mg dvakrát denně. V rovnovážném stavu byla systémová expozice u pediatrických pacientů vážících 10 až 20 kg, 20 až 40 kg a > 40 kg 43, 67, respektive 75 % systémové expozice u dospělých.

Ve studii AC-052-365 [FUTURE 1] byly dispergovatelné tablety podány 36 dětem s PAH ve stáří 2 až 11 let. Nebyla pozorována žádná závislost na dávce, protože koncentrace bosentanu v krevní plazmě v rovnovážném stavu A hodnoty AUC byly při dávkách 2 a 4 mg/kg podobné (AUC_{τ}; 3577 ng.h/ml pro 2 mg/kg dvakrát denně a 3371 ng.h/ml pro 4 mg/kg dvakrát denně). Průměrná expozice bosentanu byla u těchto pediatrických pacientů zhruba poloviční oproti expozici u dospělých dostávajících udržovací dávku 125 mg dvakrát denně, avšak její rozmezí vykazovalo značný přesah s hodnotami pro dospělé.

Ve studii AC-052-373 [FUTURE 3], využívající dispergovatelné tablety, byla expozice bosentanu u pacientů léčených dávkou 2 mg/kg dvakrát denně srovnatelná s expozicí ve studii FUTURE 1. V celkové populaci (n = 31) vedla dávka 2 mg/kg dvakrát denně k denní expozici 8535 ng•h/ml; AUC_τ byla 4268 ng•h/ml (CV: 61%). U pacientů mezi 3 měsíci a 2 lety věku byla denní expozice 7879 ng•h/ml; AUC_τ byla 3939 ng•h/ml (CV: 72%). U pacientů mezi 3 měsíci a 1 rokem věku (n = 2) byla AUC_τ 5914 ng•h/ml (CV: 85%) a u pacientů mezi 1 až 2 roky věku (n = 7) byla AUC_τ 3507 ng•h/ml (CV: 70%). U pacientů starších 2 let (n = 22) byla denní expozice 8820 ng•h/ml; AUC_τ byla 4410 ng•h/ml (CV: 58%). Dávkování bosentanu 2 mg/kg třikrát denně expozici nezvyšovalo, denní expozice byla 7275 ng•h/ml, (CV: 83%, n = 27).

Na základě nálezů ze studií BREATHE-3, FUTURE 1 a FUTURE 3 se ukazuje, že expozice bosentanu dosahuje plató u dětských pacientů při nižších dávkách než u dospělých, a že dávky převyšující 2 mg/kg dvakrát denně (4 mg/kg dvakrát denně nebo 2 mg/kg třikrát denně) nepovedou u pediatrických pacientů k vyšší expozici.

Ve studii AC-052-391 [FUTURE 4] provedené u novorozenců, se koncentrace bosentanu během prvního dávkovacího intervalu pomalu a kontinuálně zvyšovaly, což vedlo k nízké expozici (AUC_{0-12} v plné krvi: 164 ng•h/ml, n = 11). V rovnovážném stavu AUC_τ v plné krvi byla 6165 ng•h/ml (CV: 133%, n = 7), což se podobá expozici pozorované u dospělých pacientů s PAH léčených 125 mg dvakrát denně, přičemž se bere v úvahu distribuční poměr krev/plasma 0,6.

Následky těchto nálezů ohledně hepatotoxicity jsou neznámé. Pohlaví a současné užívání intravenózního epoprostenolu nemělo na farmakokinetiku bosentanu významný vliv.

Porucha funkce jater
U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) nebyly ve farmakokinetice pozorovány žádné významné změny. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater byla AUC bosentanu v rovnovážném stavu o 9 % vyšší a AUC aktivního metabolitu, Ro 48-5033, o 33 % vyšší než u zdravých dobrovolníků.

Vliv středně závažné poruchy funkce jater (Child-Pugh třída B) na farmakokinetiku bosentanu a jeho primární metabolit Ro 48-5033 byl hodnocen ve studii zahrnující 5 pacientů s plicní hypertenzí související s portální hypertenzí a s poruchou funkce jater Child-Pugh třídy B a 3 pacienty s plicní arteriální hypertenzí z jiných příčin a s normální funkcí jater. U pacientů s poruchou funkce jater Child-Pugh třídy B byla střední hodnota (95% interval spolehlivosti) AUC bosentanu v rovnovážném stavu 360 (212-613) ng.h/ml, tj. 4,7krát vyšší, a střední hodnota (95% interval spolehlivosti) AUC aktivního metabolitu Ro 48-5033 byla 106 (58,4-192) ng.h/ml, tj. 12,4krát vyšší, než u pacientů s normální funkcí jater (bosentan: střední hodnota [95% interval spolehlivosti] AUC: 76,1 [9,07-638] ng.h/ml; Ro 48-5033: střední hodnota [95% interval spolehlivosti] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng.h/ml). I když byl počet zařazených pacientů omezený a byla u nich pozorována vysoká variabilita, naznačují tyto údaje, že u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) dochází k výraznému zvýšení expozice bosentanu a jeho primárnímu metabolitu Ro 48-5033.

Farmakokinetika bosentanu nebyla u pacientů s Child-Pugh třídou C poruchy funkce jater hodnocena. Přípravek Tracleer je u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater, tj. s Child-Pugh třídou B nebo C, kontraindikován (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin
U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 15 až 30 ml/min) se plazmatické koncentrace bosentanu snížily přibližně o 10 %. Plazmatické koncentrace metabolitů bosentanu se u těchto pacientů zvýšily přibližně dvakrát ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin. U pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná. Neexistuje Specifická klinická zkušenost u pacientů podstupujících dialýzu neexistuje. Na základě fyzikálně-chemických vlastností a vysokého stupně vazby na proteiny se u bosentanu neočekává, že by se významnou měrou odstranil z cirkulace dialýzou (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Dvouletá studie kancerogenity u myší prokázala zvýšenou kombinovanou incidenci hepatocelulárních adenomů a karcinomů u myších samců, nikoliv však u samic, při plazmatických koncentracích přibližně dvakrát až čtyřikrát vyšších než jsou plazmatické koncentrace dosahované při terapeutických dávkách u lidí. U potkanů vyvolalo perorální podávání bosentanu po dobu dvou let malé, významné zvýšení kombinované incidence adenomů a karcinomů folikulárních buněk štítné žlázy u samců, nikoliv však u samic, při plazmatických koncentracích přibližně devětkrát až čtrnáctkrát vyšších, než jsou plazmatické koncentrace dosahované při terapeutické dávce u lidí. Testy genotoxicity byly negativní.U potkanů byla prokázána mírná nerovnováha hormonů štítné žlázy vyvolaná bosentanem. Nicméně se neprokázalo, že by bosentan ovlivňoval funkce štítné žlázy u lidí (tyroxin, TSH.)

Vliv bosentanu na mitochondriální funkce není znám.

Bylo prokázáno, že bosentan je teratogenní u potkanů při plazmatických hladinách vyšších 1,5násobek plazmatických koncentrací dosahovaných při terapeutické dávce u lidí. Teratogenní účinky, včetně malformace hlavy, faciálních oblastí a velkých cév, byly závislé na dávce. Podobné typy malformací pozorované u jiných antagonistů receptoru ET a u myší s vypnutým genem pro ET naznačují, že jde o účinek vlastní této třídě látek. U žen ve fertilním věku musí být přijata příslušná preventivní opatření (viz body 4.3, 4.4 a 4.6).

S chronickým podáváním antagonistů endotelinového receptoru hlodavcům je spojován rozvoj testikulární tubulární atrofie a zhoršení fertility.

Ve studiích fertility u samců a samic potkanů nebyl při plazmatických koncentracích 21krát, respektive 43krát vyšších, než jsou očekávané terapeutické hladiny u lidí, pozorován vliv na počet spermií, motilitu a životnost, ani na pářící schopnost nebo plodnost. Neexistoval ani žádný nežádoucí vliv na vývoj implantovaného embrya nebo na implantaci.

Lehce zvýšená incidence testikulární tubulární atrofie byla pozorována u potkanů, kterým byl podáván bosentan perorálně v dávkách 125 mg/kg/den (asi čtyřnásobek maximální doporučené dávky u lidí [maximum recommended human dose - MRHD] a nejnižší testovaná dávka) po dobu dvou let, nicméně nikoli u dávek až 1500 mg/kg/den (asi 50násobek MRHD) po dobu 6 měsíců. Ve studii toxicity na juvenilních potkanech, kde potkani dostávali bosentan od 4. dne po vrhu až do dospělosti, byly po odstavení pozorovány snížené absolutní hmotnosti varlat a nadvarlat a snížené počty spermií v nadvarlatech. Hladina, při které se nepozorují žádné nežádoucí účinky (NOAEL) byla 21násobkem (21 dní po vrhu) a 2,3násobkem (69 dní po vrhu) lidské terapeutické expozice.

Nicméně 21 dní po vrhu nebyly po 7násobku (samci) a 19násobku (samice) lidské terapeutické expozice zjištěny žádné účinky na celkový vývoj, růst, smyslové a kognitivní funkce, reprodukční schopnosti. V dospělosti (69 dní po vrhu) nebyly žádné účinky bosentanu zjištěny při 1,3násobku (samci) a 2,6násobku (samice) terapeutické expozice u dětí s PAH.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulosa
Hydrogenfosforečnan vápenatý
Sodná sůl kroskarmelosy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Kyselina vinná
Ovocné aroma (tutti frutti)
Aspartam (E951)

Draselná sůl acesulfamu
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 roky

Zbývající části rozdělené dispergovatelné tablety lze uchovávat při teplotě místnosti a musí se použít do 7 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

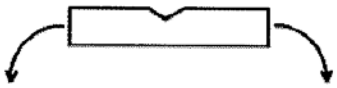
Blistry „peel-push“ Al/Al obsahující 14 dispergovatelných tablet.
Krabička obsahuje 56 dispergovatelných tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Dispergovatelná tableta je uzavřená v blistru zabezpečeném proti otevření dětmi.

Každou dispergovatelnou tabletu lze rozpustit ve vodě pro přípravu tekutého léku přidáním tablety do malého množství vody na lžíci s použitím takového množství vody, které postačuje k pokrytí celé tablety. Když se tableta úplně rozpustí, podejte tekutinu pacientovi.

Je-li to třeba, lze dispergovatelnou tabletu dělit lámáním podél rýh vytvořených na jejím povrchu. Držte tabletu mezi prostředníkem a ukazovákem na obou stranách rýh, rýhou nahoru, a tabletu rozlomte podél rýhy (viz obrázek níže).



Zbývající části rozdělené dispergovatelné tablety lze uchovávat při teplotě místnosti a musí se použít do 7 dnů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower, 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/02/220/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. května 2002

Datum prodloužení: 20. dubna 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu/.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Konrad Goldmann Strasse 5b
79100 Freiburg
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2)

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv včetně zpráv o potížích s játry o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 schválené registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky.
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Konrolovaný distribuční systém

Držitel rozhodnutí o registraci musí dohodnout podrobnosti kontrolovaného distribučního systému s kompetentními národními orgány a je povinen zavést takový program podle národních podmínek tak, aby zajistil, že před předepsáním bude pro všechny zdravotnické odborníky, kteří hodlají přípravek Tracleer předepisovat nebo kteří jej vydávají, k dispozici Souprava předepisujícího obsahující následující:
- Informace o přípravku Tracleer
- Informační brožuru pro pacienta /Výstražnou kartu pacienta

Poskytnutá informace o přípravku Tracleer musí obsahovat následující klíčové prvky:
- že Tracleer je teratogenní pro zvířata

- užívání přípravku Tracleer je kontraindikováno u těhotných žen
- nutnost účinné antikoncepce
- že existuje interakce s hormonálními antikoncepčními prostředky
- doporučují se měsíční těhotenské testy u žen, které mohou otěhotnět

- že přípravek Tracleer je hepatotoxický
  - přípravek Tracleer se nesmí užívat při středním až závažném poškození jater Child-Pugh třídy B nebo C
  - nutnost provádění testů jaterních funkcí
    - před zahájením léčby
    - v měsíčních intervalech po celou dobu léčby
    - 2 týdny po jakémkoli zvýšení dávky
  - nutnost pečlivého sledování a úpravy dávky, pokud hladiny stoupají nad trojnásobek horní meze normálních hodnot (ULN):
    - > 3 a ≤ 5 x ULN: ověřte hladiny a v případě jejich potvrzení snižte denní dávku nebo ukončete léčbu a sledujte jaterní funkce alespoň jednou za dva týdny
    - > 5 a ≤ 8 x ULN: ověřte hladiny a v případě jejich potvrzení ukončete léčbu a sledujte jaterní funkce alespoň jednou za dva týdny.
      Za výše popsaných okolností, pokud se hladiny vrátí k hodnotám před zahájením léčby, lze zvážit pokračování v léčbě či opětovné podávání přípravku Tracleer.
    - > 8 x ULN nebo kterékoli z přidružených klinických symptomů poškození jater: Léčbu je třeba ukončit, přičemž o obnovení podávání přípravku Tracleer se neuvažuje.
- že léčba přípravkem Tracleer souvisí s poklesem hemoglobinu
  - nutnost vyšetření krve
    - před zahájením léčby
    - měsíčně během prvních 4 měsíců
    - poté čtvrtletně
- Že léčba přípravkem Tracleer může být spojena s poklesem počtu spermií.
- Že současné podávání přípravku Trancleer a cyklosporinu je kontraindikováno
- Že bezpečnostní databáze přípravku Tracleer v indikaci snížení počtu nových vředů na prstech u pacientů se systémovou sklerózou a probíhajícím vředovým onemocněním prstů je omezená, a že se lékařům doporučuje, aby zařadili pacienty do programu dohledu/rejstříku pro další zlepšení znalostí o tomto přípravku. Tento program dohledu/rejstřík by měl lékaře vést k tomu, aby hlásili nežádoucí účinky.

Informace pro pacienty musí obsahovat následující informace:
- Že Tracleer je teratogenní pro zvířata
- Že těhotné ženy nesmí přípravek Tracleer užívat
- Že ženy, které mohou otěhotnět, musí používat účinnou antikoncepci
- Že samotné hormonální antikoncepční prostředky nejsou účinné
- Nutnost pravidelných těhotenských testů
- Že Tracleer způsobuje pokles hemoglobinu a nutnost pravidelných krevních testů
- Že Tracleer je hepatotoxický a že je nutné pravidelné sledování jaterních funkcí

Výstražná karta pacienta:
- Karta má pacientům připomínat, že musí pravidelně podstupovat krevní testy jaterních funkcí.
- Karta má pacientky informovat, že musí zabránit otěhotnění a že musí zajistit, že budou používána účinná antikoncepční opatření.

Registr hlášení vředů prstů (Digital Ulcer Outcome Registry - DUO)

Držitel rozhodnutí o registraci vytvoří program dohledu/registr pro sběr informací o demografii, bezpečnosti a výsledku dat pacientů se systémovou sklerózou a probíhajícím vředovým onemocněním prstů, kterým byl předepsán Tracleer ke snížení množství nových vředů na prstech. Údaje, které se mají shromažďovat, musí odsouhlasit CHMP. Podrobnosti o řízení programu dohledu/registru pro sledování musí být odsouhlaseny s národními kompetentními autoritami každého členského státu.

- **Povinnost vykonávat poregistrační opatření**

Popis	**Termín**
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Registr hlášení vředů prstů (DUO): multicentrický, prospektivní, observační, neintervenčný program ke sledování dodržování požadavků SmPC na jaterní a těhotenské testy.	Roční cyklus předkládání společně s PSUR
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Studie AC-052-516: Charakteristiky choroby a výsledky plicní arteriální hypertenze u dětí a dospívajících v reálném klinickém prostředí za účelem zajištění dalších informací o dlouhodobé bezpečnosti a výsledcích u pediatrických pacientů s PAH (Systematický přehled prospektivních observačních registrů).	Cyklus předkládání jednou za tři roky

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABIČKA SE 14, 56 A 112 TABLETAMI

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tracleer 62,5 mg potahované tablety

bosentanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje bosentanum 62,5 mg (jako monohydrát)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
56 potahovaných tablet
112 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower, 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/220/001
EU/1/02/220/002
EU/1/02/220/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Tracleer 62,5 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABIČKA S 56 A 112 TABLETAMI

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tracleer 125 mg potahované tablety

bosentanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje bosentanum 125 mg (jako monohydrát)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 potahovaných tablet
112 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower, 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/220/004
EU/1/02/220/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Tracleer 125 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABIČKA S 56 TABLETAMI

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tracleer 32 mg dispergovatelné tablety

bosentanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje bosentanum 32 mg (jako monohydrát)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Aspartam (E951), pro další informaci viz příbalová informace
Aspartam (E951) může být nebezpečný pro osoby s fenylketonurií.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

56 dispergovatelných tablet (14 x 4)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower, 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Velká Británie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/02/220/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Číslo šarže :

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Tracleer 32 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tracleer 62,5 mg tablety

bosentanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Actelion

3. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tracleer 125 mg tablety

bosentanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Actelion

3. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tracleer 32 mg dispergovatelné tablety

bosentanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Actelion

3. POUŽITELNOST

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

VÝSTRAŽNÁ KARTA PACIENTA

((Přední obal))

Důležitá bezpečnostní výstraha pro pacienty užívající přípravek Tracleer (bosentan)

Tato karta obsahuje důležité informace o přípravku Tracleer, přečtěte si, prosím, tuto kartu pečlivě dříve, než zahájíte léčbu přípravkem Tracleer

Vaše jméno:_____

Předepisující lékař: _____

Pokud máte dotazy týkající se přípravku Tracleer, zeptejte se svého lékaře.
Actelion Registration Ltd

((Zadní obal))

Antikoncepce

Užíváte v současné době antikoncepční prostředky?

☐ Ano ☐Ne

Pokud Ano vyjmenujte je zde:

.....

.....

Doneste tuto kartu svému lékaři nebo gynekologovi při své příští návštěvě a ten Vám bude schopen poradit ohledně potřeby používání doplňkových či alternativních způsobů antikoncepce.

((Vnitřní strana 1))

Pokud jste žena v reprodukčním věku, přečtěte si, prosím, pečlivě tuto stránku

Těhotenství

Tracleer může poškodit vývoj plodu. Proto nesmíte Tracleer užívat, jste-li těhotná, a během užívání přípravku Tracleer nesmíte otěhotnět.

Navíc, pokud se léčíte na plicní hypertenzní chorobu, může otěhotnění závažně zhoršit příznaky Vašeho onemocnění. Máte-li podezření, že jste otěhotněla, sdělte to svému lékaři či gynekologovi.

Antikoncepce

Hormonální – jako je perorální antikoncepce neboli antikoncepční pilulky, hormonální injekce, implantáty nebo antikoncepční náplasti proti otěhotnění u žen užívajících přípravek Tracleer spolehlivě nechrání. Navíc ke kterémukoliv z těchto typů hormonální antikoncepce musíte používat bariérovou antikoncepci - jako je kondom, vaginální pesar nebo vaginální houba. Určitě všechny možné otázky proberte se svým lékařem nebo gynekologem: vyplňte podrobnosti na zadní straně této karty a při příští návštěvě lékaře nebo gynekologa vezměte kartu sebou.

Před zahájením léčby přípravkem Tracleer a v průběhu léčby každý měsíc si musíte udělat těhotenský test, dokonce i když si myslíte, že nejste těhotná.

Datum prvního měsíčního testu:

((Vnitřní strana 2))

Krevní testy jaterních funkcí

Bylo zjištěno, že někteří pacienti užívající přípravek Tracleer vykazují abnormální výsledky testů jaterních funkcí. V průběhu léčby přípravkem Tracleer Váš lékař zařídí pravidelné krevní testy, aby zjistil změny funkce jater.

Nezapomeňte si nechat udělat jaterní testy každý měsíc.
Po zvýšení dávky se uskuteční doplňkový test po dvou týdnech.

Datum prvního měsíčního testu: .....

Váš měsíční rozpis krevních jaterních testů

☐Leden _____	☐ Květen _____	☐ Září _____
☐ Únor _____	☐ Červen _____	☐ Říjen _____
☐ Březen _____	☐ Červenec _____	☐ Listopad _____
☐ Duben _____	☐ Srpen _____	☐ Prosinec _____

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Tracleer 62,5 mg potahované tablety
Bosentanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně jakékoli další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Tracleer a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Tracleer užívat
3. Jak se Tracleer užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak uchovávat Tracleer
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Tracleer a k čemu se používá

Tablety přípravku Tracleer obsahují bosentan. Ten blokuje přirozeně se vyskytující hormon nazývaný endotelin-1 (ET-1), který způsobuje zužování krevních cév. Proto Tracleer vyvolává rozšíření krevních cév a patří ke skupině léků zvaných „antagonisté endothelinových receptorů“.

Tracleer se používá k léčbě
- **Plicní arteriální hypertenze** (PAH): PAH je onemocnění vyznačující se závažným zúžením krevních cév v plicích, což má za následek vysoký krevní tlak v cévách (tepnách), které přivádějí krev od srdce k plicím. Tento tlak snižuje množství kyslíku, který se v plicích může dostat do krve, což způsobuje větší obtížnost fyzické aktivity. Tracleer rozšiřuje plicní tepny a tím srdci usnadňuje čerpání krve těmito tepnami. Tím se snižuje krevní tlak a zmírňují se příznaky.

Tracleer se používá k léčbě pacientů s plicní arteriální hypertenzí (PAH), kteří jsou zařazeni do třídy III, ke zlepšení zátěžové kapacity (schopnosti podávat fyzický výkon) a příznaků. “Třída” označuje závažnost onemocnění: “třída III” zahrnuje výrazné omezení fyzické aktivity. Určitá zlepšení byla zaznamenána i u pacientů s PAH třídy II. “Třída II” zahrnuje mírné omezení fyzické aktivity. Typy PAH, při kterých je Tracleer indikován, jsou:
- primární (bez známé příčiny nebo dědičná);
- způsobená sklerodermií (také nazývaná systémová skleróza, onemocnění, které se vyznačuje nenormálním růstem pojivové tkáně, která je oporou pro kůži a jiné orgány);
- způsobená vrozenými srdečními vadami se zkraty (abnormálními propojeními), které způsobují nenormální průtok krve srdcem a plícemi.

- **Vředů na prstech:** (boláky na prstech na rukou a na nohou) u dospělých pacientů se stavem zvaným sklerodermie. Tracleer snižuje počet nově vzniklých vředů na prstech.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Tracleer užívat

Neužívejte Tracleer:

- **pokud jste alergický(á) na bosentan** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- **pokud máte problémy s játry** (zeptejte se svého lékaře)
- **pokud jste těhotná nebo byste mohla otěhotnět,** protože nepoužíváte spolehlivou **antikoncepční metodu.** Prosím, přečtěte si informaci v části „Antikoncepce“ a Další léčivé přípravky a Tracleer“
- **pokud užíváte cyklosporin A** (léčivo používané po transplantaci nebo k léčbě lupénky)

Pokud se na Vás vztahuje kterákoli z těchto skutečností, sdělte to svému lékaři.

Upozornění a opatření

Vyšetření, která provede lékař před léčbou

- krevní test k vyšetření jaterních funkcí
- krevní test ke sledování chudokrevnosti (nízký hemoglobin)
- těhotenský test, pokud jste žena, která může otěhotnět

Bylo zjištěno, že někteří pacienti užívající Tracleer mají abnormální výsledky testů jaterních funkcí a chudokrevnost (nízký hemoglobin).

Vyšetření, která bude lékař provádět během léčby

Váš lékař zajistí během léčby přípravkem Tracleer pravidelné provádění krevních testů pro ověření změn funkce jater a hladiny hemoglobinu.

Ohledně všech těchto testů také, prosím, sledujte Výstražnou kartu (najdete ji uvnitř balení tablet přípravku Tracleer). Pravidelné provádění těchto testů je důležité po celou dobu užívání přípravku Tracleer. Doporučujeme Vám zapsat si datum posledního a také datum příštího testu (zeptejte se na toto datum svého lékaře) do Výstražné karty, což Vám usnadní si zapamatovat den provedení dalšího testu.

<u>Krevní testy pro zjištění funkce jater</u>

Budou se provádět každý měsíc po dobu léčby přípravkem Tracleer. Při zvýšení dávky se po dvou týdnech provede test navíc.

Krevní testy na chudokrevnost

Budou se provádět každý měsíc po dobu prvních 4 měsíců léčby, poté každé tři měsíce, protože pacienti užívající přípravek Tracleer mohou být postiženi chudokrevností.

Pokud jsou tyto výsledky abnormální, může lékař rozhodnout o snížení dávky nebo zastavení léčby přípravkem Tracleer a provést další testy k vyšetření příčiny.

Děti a dospívající

Nedoporučuje se používat přípravek Tracleer u dětských pacientů se systémovou sklerózou a probíhajícím vředovým onemocněním prstů. Viz také bod 3. Jak se Tracleer užívá.

Další léčivé přípravky a Tracleer

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je zvláště důležité, abyste svému lékaři sdělil/a, zda užíváte:

- cyklosporin A (lék užívaný po transplantacích a při léčbě lupénky), který se nesmí užívat současně s přípravkem Tracleer
- sirolimus nebo takrolimus, léky, které se užívají po transplantacích, protože tyto přípravky se nedoporučuje užívat současně s přípravkem Tracleer

- glibenklamid (lék užívaný při cukrovce), rifampicin (k léčbě tuberkulózy) nebo flukonazol (k léčbě plísňových onemocnění), nevirapin (lék k léčbě HIV), protože tyto přípravky se nedoporučuje užívat současně s přípravkem Tracleer.
- další léky k léčbě infekce HIV, jejichž současné užívání s přípravkem Tracleer může vyžadovat zvláštní sledování
- hormonální antikoncepční přípravky, protože nejsou účinné jako jediný způsob antikoncepce, pokud užíváte přípravek Tracleer. Uvnitř Vašehoho balení tablet přípravku Tracleer naleznete Výstražnou kartu, kterou si musíte pečlivě přečíst. Váš lékař a/nebo gynekolog určí způsob antikoncepce, který je pro Vás vhodný.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Tracleer nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přípravek Tracleer však může způsobit hypotenzi (nízký krevní tlak), která může vyvolat pocit závratě a ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud tedy máte při užívání přípravku Tracleer závratě, nesmíte řídit dopravní prostředky ani obsluhovat přístroje nebo stroje.

Ženy v reprodukčním věku
NEUŽÍVEJTE Tracleer, pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět.

Těhotenské testy
Tracleer může poškodit nenarozené děti počaté před zahájením nebo během léčby. Pokud jste žena, která může otěhotnět, vyzve Vás lékař k provedení těhotenského testu před zahájením užívání a pravidelně během užívání přípravku Tracleer.

Antikoncepce
Pokud je možné, že byste mohla otěhotnět, používejte při užívání přípravku Tracleer spolehlivý způsob antikoncepce. Lékař nebo gynekolog Vám poradí spolehlivý způsob antikoncepce při užívání přípravku Tracleer. Tracleer může způsobit neúčinnost hormonální antikoncepce (podávané například ústy, v injekci, implantované nebo v kožních náplastech). Pokud tedy používáte hormonální antikoncepci, musíte též používat barierový způsob (například ženský kondom, pesar, vaginální houbu nebo Váš partner musí též používat kondom). V balení tablet přípravku Tracleer naleznete Výstražnou kartu. Měla byste ji vyplnit a při příští návštěvě vzít ke svému lékaři, aby Váš lékař či gynekolog mohl zhodnotit, zda potřebujete další či alternativní spolehlivou antikoncepci. Pokud užíváte Tracleer a jste ve věku, kdy můžete otěhotnět, doporučuje se provádět měsíčně těhotenské testy.

Pokud otěhotníte při užívání přípravku Tracleer nebo plánujete otěhotnět v nejbližší budoucnosti, sdělte to ihned svému lékaři.

Kojení
Svého lékaře ihned **informujte, pokud kojíte.** Doporučuje se přerušit kojení, pokud je Vám předepsán Tracleer, protože není známo, přechází-li tento lék do mateřského mléka.

Plodnost
Pokud jste muž užívající přípravek Tracleer, je možné, že tento lék může snížit počet Vašich spermií. Nelze vyloučit, že by to mohlo mít vliv na Vaši schopnost zplodit dítě. Pokud k tomu máte nějaké otázky nebo to u Vás vyvolává obavy, poraďte se se svým lékařem.

3. Jak se Tracleer užívá

Léčba přípravkem Tracleer má být zahájena a sledována pouze lékařem se zkušenostmi s léčbou plicní arteriální hypertenze nebo systémové sklerózy. Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Tracleer s jídlem a pitím
Přípravek Tracleer lze užívat s jídlem nebo nalačno.

Doporučená dávka

Dospělí
Léčba dospělých se obvykle zahajuje dávkou 62,5 mg dvakrát denně (ráno a večer) podávanou po dobu prvních 4 týdnů; poté Váš lékař obvykle doporučí užívání 125 mg tablety dvakrát denně v závislosti na tom, jak na léčbu přípravkem Tracleer reagujete.

Děti a dospívající
Doporučení pro dávkování u dětí je určeno pouze pro PAH. U dětí ve věku 1 rok a starších se léčba přípravkem Tracleer obvykle zahajuje dávkou 2 mg na kg tělesné hmotnosti dvakrát denně (ráno a večer). Lékař Vám doporučí, jakou dávku máte brát.
Upozorňujeme, že přípravek Tracleer je k dispozici také ve formě dispergovatelných (rozpustných) tablet o síle 32 mg, které mohou usnadnit správné dávkování u dětí a pacientů s nízkou tělesnou hmotností nebo u těch, kteří mají problém s polykáním potahovaných tablet.

Pokud máte pocit, že je účinek přípravku Tracleer příliš silný nebo příliš slabý, sdělte to svému lékaři, aby bylo možné určit, zda není nutné změnit dávku.

Jak se Tracleer užívá
Tablety se musí zapíjet vodou (ráno a večer). Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Tracleer, než jste měl(a)
Pokud si vezmete více tablet, než jste měl(a), ihned kontaktujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tracleer
Pokud si zapomenete vzít přípravek Tracleer, vezměte si dávku ihned, jakmile si vzpomenete, potom pokračujte v užívání v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tracleer
Náhlé ukončení léčby přípravkem Tracleer může vést ke zhoršení příznaků. Neukončujte užívání přípravku Tracleer, aniž by Vám k tomu dal pokyn Váš lékař. Váš lékař Vám může říci, abyste několik dní před úplným ukončením léčby dávku snížil(a).

tázky ohledně užívání tohoto přípravku, zeptejte éh lékaře nebo lékárníka.
Máte-li jakékoliv další otázky ohledně užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky přípravku Tracleer jsou:
- Abnormální funkce jater, která může postihnout více než 1 z 10 osob
- Chudokrevnost (nedostatek červených krvinek), která může postihnout až 1 osobu z 10. Chudokrevnost může někdy vyžadovat krevní transfuzi.

Během léčby přípravkem Tracleer budou sledovány hodnoty Vašich jaterních a krevních testů (viz bod 2). Je důležité, abyste absolvoval(a) tyto testy tak, jak určil lékař.

Známky toho, že játra nemusí správně pracovat, zahrnují:
- pocit na zvracení

- zvracení
- horečku (vysokou teplotu)
- bolest žaludku (břicha)
- žloutenku (zežloutnutí kůže nebo bělma očí)
- tmavé zbarvení moče
- svědění kůže
- netečnost nebo únavu (neobvyklý pocit únavy nebo vyčerpání)
- příznaky podobné chřipce (bolesti kloubů a svalů s horečkou)

Pokud si všimnete kteréhokoli z těchto příznaků, **sdělte to ihned svému lékaři**

Další nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout **více než 1 z 10** osob):

- Bolest hlavy
- Otok (otok nohou a kotníků a jiné známky zadržování tekutin)

Časté (mohou postihnout **až 1 osobu z 10**):

- Zarudlý vzhled nebo zrudnutí kůže
- Reakce z přecitlivělosti (včetně zánětu kůže, svědění a vyrážky)
- Gastroezofageální reflux (návrat kyselého žaludečního obsahu do jícnu)
- Průjem
- Synkopa (mdloby)
- Palpitace (rychlé nebo nepravidelné bušení srdce)
- Nízký krevní tlak
- Nosní kongesce (ucpaný nos)

Méně časté (mohou postihnout **až 1 osobu ze 100**):

- Trombocytopenie (nízký počet krevních destiček)
- Neutropenie/leukopenie (nízký počet bílých krvinek)
- Zvýšené hodnoty testů funkce jater s hepatitidou (zánětem jater), včetně možného zhoršení skryté hepatitidy, a/nebo žloutenkou (zežloutnutím kůže a bělma očí)

Vzácné (mohou postihnout **až 1 osobu z 1000**):

- Anafylaxe (celková alergická reakce), angioedém (otok, nejčastěji okolo očí, rtů, jazyka nebo v krku)
- Cirhóza (zjizvení) jater, jaterní selhání (závažná porucha funkce jater)

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících
U dětí užívajících přípravek Tracleer byly hlášeny stejné nežádoucí účinky jako u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak uchovávat Tracleer

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a na blistru za „EXP“.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co obsahuje přípravek Tracleer

- **Tracleer 62,5 mg potahované tablety:** Léčivou látkou je bosentanum ve formě monohydrátu. Jedna tableta obsahuje bosentanum 62,5 mg (ve formě monohydrátu).
- **Dalšími složkami** v jádru tablety jsou kukuřičný škrob, předbobtnalý škrob, sodná sůl karboxymethylškrobu, povidon, glycerol-dibehenát a stearát hořečnatý. **Potah tablety** obsahuje hypromelózu, triacetin, mastek, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172) a ethylcelulózu.

Jak Tracleer vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tracleer 62,5 mg potahované tablety jsou oranžově-bílé, kulaté potahované tablety s popisem “62,5” na jedné straně.

Blistry PVC/PE/PVDC/Al obsahující **14 potahovaných tablet.** Krabička obsahuje 14, 56 nebo 112 potahovaných tablet (Tracleer 62,5 mg potahované tablety).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:
Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower, 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Velká Británie

Výrobce
Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Konrad Goldmann Strasse 5b
79100 Freiburg
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien
Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

Lietuva
UAB ALGOL PHARMA
Tel: +370 37 40 86 81

България
Аквахим АД
Тел.: +359 2 807 50 00

Česká republika
Actelion Pharmaceuticals CZ, s.r.o.
Tel: +420 221 968 006

Danmark
Actelion Danmark,
Filial af Actelion Pharmaceuticals Sverige AB, Sverige
Tlf: +45 3694 45 95

Deutschland
Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Tel: +49 761 45 64 0

Eesti
Algol Pharma OÜ
Tel: +372 605 6014

Ελλάδα
Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 675 25 00

España
Actelion Pharmaceuticals España S.L.
Tel: +34 93 366 43 99

France
Actelion Pharmaceuticals France SAS
Tél: +33 1 58 62 32 32

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: + 385 (0) 1 2303 446

Ireland
Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Ísland
Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Sími: +46 (0)8 544 982 50

Italia
Actelion Pharmaceuticals Italia S.r.l.
Tel: +39 0542 64 87 40

Κύπρος
Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 675 25 00

Luxembourg/Luxemburg
Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

Magyarország
Actelion Pharmaceuticals Hungaria Kft.
Tel+36-1-413-3270

Malta
Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Nederland
Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.
Tel: +31 (0)348 435950

Norge
Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,
Filial Norge
Tlf: +47 2248 0370

Österreich
Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

Polska
Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (22) 262 31 00

Portugal
Actelion Pharmaceuticals Portugal Lda.
Tel: +351 21 358 6120

România
Geneva Romfarm International SRL
Tel: + 40 (021) 231 3561

Slovenija
Medis d.o.o.
Tel: +386-(0)1 589 69 00

Slovenská republika
Actelion Pharmaceuticals SK, s.r.o.
Tel: +420 221 968 006

Suomi/Finland
Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,
Filial Finland
Puh/Tel: +358 9 2510 7720

Sverige
Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Tel: +46 8 544 982 50

Latvija
Algol Pharma SIA
Tel: +371 6761 9365

United Kingdom
Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu/.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Tracleer 125 mg potahované tablety
Bosentanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně jakékoli další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Tracleer a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Tracleer užívat
3. Jak se Tracleer užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak uchovávat Tracleer
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Tracleer a k čemu se používá

Tablety přípravku Tracleer obsahují bosentan. Ten blokuje přirozeně se vyskytující hormon nazývaný endotelin-1 (ET-1), který způsobuje zužování krevních cév. Proto Tracleer vyvolává rozšíření krevních cév a patří ke skupině léků zvaných „antagonisté endothelinových receptorů“.

Tracleer se používá k léčbě
- **Plicní arteriální hypertenze** (PAH): PAH je onemocnění vyznačující se závažným zúžením krevních cév v plicích, což má za následek vysoký krevní tlak v cévách (tepnách), které přivádějí krev od srdce k plicím. Tento tlak snižuje množství kyslíku, který se v plicích může dostat do krve, což způsobuje větší obtížnost fyzické aktivity. Tracleer rozšiřuje plicní tepny a tím srdci usnadňuje čerpání krve těmito tepnami. Tím se snižuje krevní tlak a zmírňují se příznaky.

Tracleer se používá k léčbě pacientů s plicní arteriální hypertenzí (PAH), kteří jsou zařazeni do třídy III, ke zlepšení zátěžové kapacity (schopnosti podávat fyzický výkon) a příznaků. “Třída” označuje závažnost onemocnění: “třída III” zahrnuje výrazné omezení fyzické aktivity. Určitá zlepšení byla zaznamenána i u pacientů s PAH třídy II. “Třída II” zahrnuje mírné omezení fyzické aktivity. Typy PAH, při kterých je Tracleer indikován, jsou:
- primární (bez známé příčiny nebo dědičná);
- způsobená sklerodermií (také nazývaná systémová skleróza, onemocnění, které se vyznačuje nenormálním růstem pojivové tkáně, která je oporou pro kůži a jiné orgány);
- způsobená vrozenými srdečními vadami se zkraty (abnormálními propojeními), které způsobují nenormální průtok krve srdcem a plícemi.

- **Vředů na prstech:** (boláky na prstech na rukou a na nohou) u dospělých pacientů se stavem zvaným sklerodermie. Tracleer snižuje počet nově vzniklých vředů na prstech.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Tracleer užívat

Neužívejte Tracleer:

- **pokud jste alergický(á) na bosentan** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- **pokud máte problémy s játry** (zeptejte se svého lékaře)
- **pokud jste těhotná nebo byste mohla otěhotnět,** protože nepoužíváte spolehlivou antikoncepční metodu. Prosím, přečtěte si informaci v části „Antikoncepce“ a Další léčivé přípravky aTracleer“
- **pokud užíváte cyklosporin A** (léčivo používané po transplantaci nebo k léčbě lupénky)

Pokud se na Vás vztahuje kterákoli z těchto skutečností, sdělte to svému lékaři.

Upozornění a opatření

Vyšetření, která provede lékař před léčbou

- krevní test k vyšetření jaterních funkcí
- krevní test ke sledování chudokrevnosti (nízký hemoglobin)
- těhotenský test, pokud jste žena, která může otěhotnět

Bylo zjištěno, že někteří pacienti užívající Tracleer mají abnormální výsledky testů jaterních funkcí a chudokrevnost (nízký hemoglobin).

Vyšetření, která bude lékař provádět během léčby

Váš lékař zajistí během léčby přípravkem Tracleer pravidelné provádění krevních testů pro ověření změn funkce jater a hladiny hemoglobinu.

Ohledně všech těchto testů také, prosím, sledujte Výstražnou kartu (najdete ji uvnitř balení tablet přípravku Tracleer). Pravidelné provádění těchto testů je důležité po celou dobu užívání přípravku Tracleer. Doporučujeme Vám zapsat si datum posledního a také datum příštího testu (zeptejte se na toto datum svého lékaře) do Výstražné karty, což Vám usnadní si zapamatovat den provedení dalšího testu.

<u>Krevní testy pro zjištění funkce jater</u>

Budou se provádět každý měsíc po dobu léčby přípravkem Tracleer. Při zvýšení dávky se po dvou týdnech provede test navíc.

Krevní testy na chudokrevnost

Budou se provádět každý měsíc po dobu prvních 4 měsíců léčby, poté každé tři měsíce, protože pacienti užívající přípravek Tracleer mohou být postiženi chudokrevností.

Pokud jsou tyto výsledky abnormální, může lékař rozhodnout o snížení dávky nebo zastavení léčby přípravkem Tracleer a provést další testy k vyšetření příčiny.

Děti a dospívající

Nedoporučuje se používat přípravek Tracleer u dětských pacientů se systémovou sklerózou a probíhajícím vředovým onemocněním prstů. Viz také bod 3. Jak se Tracleer užívá.

Další léčivé přípravky a Tracleer

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je zvláště důležité, abyste svému lékaři sdělil/a, zda užíváte:

- cyklosporin A (lék užívaný po transplantacích a při léčbě lupénky), který se nesmí užívat současně s přípravkem Tracleer
- sirolimus nebo takrolimus, léky, které se užívají po transplantacích, protože tyto přípravky se nedoporučuje užívat současně s přípravkem Tracleer

- glibenklamid (lék užívaný při cukrovce), rifampicin (k léčbě tuberkulózy) nebo flukonazol (k léčbě plísňových onemocnění), nevirapin (lék k léčbě HIV), protože tyto přípravky se nedoporučuje užívat současně s přípravkem Tracleer
- další léky k léčbě infekce HIV, jejichž současné užívání s přípravkem Tracleer může vyžadovat zvláštní sledování
- hormonální antikoncepční přípravky, protože nejsou účinné jako jediný způsob antikoncepce, pokud užíváte přípravek Tracleer. Uvnitř Vašehoho balení tablet přípravku Tracleer naleznete Výstražnou kartu, kterou si musíte pečlivě přečíst. Váš lékař a/nebo gynekolog určí způsob antikoncepce, který je pro Vás vhodný.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Tracleer nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přípravek Tracleer však může způsobit hypotenzi (nízký krevní tlak), která může vyvolat pocit závratě a ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud tedy máte při užívání přípravku Tracleer závratě, nesmíte řídit dopravní prostředky ani obsluhovat přístroje nebo stroje.

Ženy v reprodukčním věku
NEUŽÍVEJTE Tracleer, pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět.

Těhotenské testy
Tracleer může poškodit nenarozené děti počaté před zahájením nebo během léčby. Pokud jste žena, která může otěhotnět, vyzve Vás lékař k provedení těhotenského testu před zahájením užívání a pravidelně během užívání přípravku Tracleer.

Antikoncepce
Pokud je možné, že byste mohla otěhotnět, používejte při užívání přípravku Tracleer spolehlivý způsob antikoncepce. Lékař nebo gynekolog Vám poradí spolehlivý způsob antikoncepce při užívání přípravku Tracleer. Tracleer může způsobit neúčinnost hormonální antikoncepce (podávané například ústy, v injekci, implantované nebo v kožních náplastech). Pokud tedy používáte hormonální antikoncepci, musíte též používat barierový způsob (například ženský kondom, pesar, vaginální houbu nebo Váš partner musí též používat kondom). V balení tablet přípravku Tracleer naleznete Výstražnou kartu. Měla byste ji vyplnit a při příští návštěvě vzít ke svému lékaři, aby Váš lékař či gynekolog mohl zhodnotit, zda potřebujete další či alternativní spolehlivou antikoncepci. Pokud užíváte Tracleer a jste ve věku, kdy můžete otěhotnět, doporučuje se provádět měsíční těhotenské testy.

Pokud otěhotníte při užívání přípravku Tracleer nebo plánujete otěhotnět v nejbližší budoucnosti, sdělte to ihned svému lékaři.

Kojení
Svého lékaře ihned **informujte, pokud kojíte.** Doporučuje se přerušit kojení, pokud je Vám předepsán Tracleer, protože není známo, přechází-li tento lék do mateřského mléka.

Plodnost
Pokud jste muž užívající přípravek Tracleer, je možné, že tento lék může snížit počet Vašich spermií. Nelze vyloučit, že by to mohlo mít vliv na Vaši schopnost zplodit dítě. Pokud k tomu máte nějaké otázky nebo to u Vás vyvolává obavy, poraďte se se svým lékařem.

3. Jak se Tracleer užívá

Léčba přípravkem Tracleer má být zahájena a sledována pouze lékařem se zkušenostmi s léčbou plicní arteriální hypertenze nebo systémové sklerózy. Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Tracleer s jídlem a pitím
Přípravek Tracleer lze užívat s jídlem nebo nalačno.

Doporučená dávka

Dospělí
Léčba dospělých se obvykle zahajuje dávkou 62,5 mg dvakrát denně (ráno a večer) podávanou po dobu prvních 4 týdnů; poté Váš lékař obvykle doporučí užívání 125 mg tablety dvakrát denně v závislosti na tom, jak na léčbu přípravkem Tracleer reagujete.

Děti a dospívající
Doporučení pro dávkování u dětí je určeno pouze pro PAH. U dětí ve věku 1 rok a starších se léčba přípravkem Tracleer obvykle zahajuje dávkou 2 mg na kg tělesné hmotnosti dvakrát denně (ráno a večer). Lékař Vám doporučí, jakou dávku máte brát.
Upozorňujeme, že přípravek Tracleer je k dispozici také ve formě dispergovatelných (rozpustných) tablet o síle 32 mg, které mohou usnadnit správné dávkování u dětí a pacientů s nízkou tělesnou hmotností nebo u těch, kteří mají problém s polykáním potahovaných tablet.

Pokud máte pocit, že je účinek přípravku Tracleer příliš silný nebo příliš slabý, sdělte to svému lékaři, aby bylo možné určit, zda není nutné změnit dávku.

Jak se Tracleer užívá
Tablety se musí zapíjet vodou (ráno a večer). Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Tracleer, než jste měl(a)
Pokud si vezmete více tablet, než jste měl(a), ihned kontaktujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tracleer
Pokud si zapomenete vzít přípravek Tracleer, vezměte si dávku ihned, jakmile si vzpomenete, potom pokračujte v užívání v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tracleer
Náhlé ukončení léčby přípravkem Tracleer může vést ke zhoršení příznaků. Neukončujte užívání přípravku Tracleer, aniž by Vám k tomu dal pokyn Váš lékař. Váš lékař Vám může říci, abyste několik dní před úplným ukončením léčby dávku snížil(a).

Máte-li jakékoliv další otázky ohledně užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky přípravku Tracleer jsou:
- Abnormální funkce jater, která může postihnout více než 1 z 10 osob
- Chudokrevnost (nedostatek červených krvinek), která může postihnout až 1 osobu z 10. Chudokrevnost může někdy vyžadovat krevní transfuzi.

Během léčby přípravkem Tracleer budou sledovány hodnoty Vašich jaterních a krevních testů (viz bod 2). Je důležité, abyste absolvoval(a) tyto testy tak, jak určil lékař.

Známky toho, že játra nemusí správně pracovat, zahrnují:
- pocit na zvracení

- zvracení
- horečku (vysokou teplotu)
- bolest žaludku (břicha)
- žloutenku (zežloutnutí kůže nebo bělma očí)
- tmavé zbarvení moče
- svědění kůže
- netečnost nebo únavu (neobvyklý pocit únavy nebo vyčerpání)
- příznaky podobné chřipce (bolesti kloubů a svalů s horečkou)

Pokud si všimnete kteréhokoli z těchto příznaků, **sdělte to ihned svému lékaři**

Další nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihnout **více než 1 z 10** osob):

- Bolest hlavy
- Otok (otok nohou a kotníků a jiné známky zadržování tekutin)

Časté (mohou postihnout **až 1 osobu z 10**):

- Zarudlý vzhled nebo zrudnutí kůže
- Reakce z přecitlivělosti (včetně zánětu kůže, svědění a vyrážky)
- Gastroezofageální reflux (návrat kyselého žaludečního obsahu do jícnu)
- Průjem
- Synkopa (mdloby)
- Palpitace (rychlé nebo nepravidelné bušení srdce)
- Nízký krevní tlak
- Nosní kongesce (ucpaný nos)

Méně časté (mohou postihnout **až 1 osobu ze 100**):

- Trombocytopenie (nízký počet krevních destiček)
- Neutropenie/leukopenie (nízký počet bílých krvinek)
- Zvýšené hodnoty testů funkce jater s hepatitidou (zánětem jater), včetně možného zhoršení skryté hepatitidy, a/nebo žloutenkou (zežloutnutím kůže a bělma očí)

Vzácné (mohou postihnout **až 1 osobu z 1000**):

- Anafylaxe (celková alergická reakce), angioedém (otok, nejčastěji okolo očí, rtů, jazyka nebo v krku)
- Cirhóza (zjizvení) jater, jaterní selhání (závažná porucha funkce jater)

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících
U dětí užívajících přípravek Tracleer byly hlášeny stejné nežádoucí účinky jako u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak uchovávat Tracleer

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a na blistru za „EXP“.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co obsahuje přípravek Tracleer

- **Tracleer 125 mg potahované tablety:** Léčivou látkou je bosentanum ve formě monohydrátu. Jedna tableta obsahuje bosentanum 125 mg (ve formě monohydrátu).
- **Dalšími složkami** v jádru tablety jsou kukuřičný škrob, předbobtnalý škrob, sodná sůl karboxymethylškrobu, povidon, glycerol-dibehenát a stearát hořečnatý. **Potah tablety** obsahuje hypromelózu, triacetin, mastek, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172) a ethylcelulózu.

Jak Tracleer vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Tracleer 125 mg potahované tablety jsou oranžově-bílé, oválné potahované tablety s popisem “125” na jedné straně.

Blistry PVC/PE/PVDC/Al obsahující **14 potahovaných tablet.** Krabička obsahuje 56 nebo 112 potahovaných tablet. (Tracleer 125 mg potahované tablety).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:
Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower, 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Velká Británie

Výrobce
Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Konrad Goldmann Strasse 5b
79100 Freiburg
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien
Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

Lietuva
UAB ALGOL PHARMA
Tel: +370 37 40 86 81

България
Аквахим АД
Тел.: +359 2 807 50 00

Česká republika
Actelion Pharmaceuticals CZ, s.r.o.
Tel: +420 221 968 006

Danmark
Actelion Danmark,
Filial af Actelion Pharmaceuticals Sverige AB, Sverige
Tlf: +45 3694 45 95

Deutschland
Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Tel: +49 761 45 64 0

Eesti
Algol Pharma OÜ
Tel: +372 605 6014

Ελλάδα
Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 675 25 00

España
Actelion Pharmaceuticals España S.L.
Tel: +34 93 366 43 99

France
Actelion Pharmaceuticals France SAS
Tél: +33 1 58 62 32 32

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: + 385 (0) 1 2303 446

Ireland
Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Ísland
Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Sími: +46 (0)8 544 982 50

Italia
Actelion Pharmaceuticals Italia S.r.l.
Tel: +39 0542 64 87 40

Κύπρος
Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 675 25 00

Luxembourg/Luxemburg
Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

Magyarország
Actelion Pharmaceuticals Hungaria Kft.
Tel: + 36-1-413-3270

Malta
Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Nederland
Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.
Tel: +31 (0)348 435950

Norge
Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,
Filial Norge
Tlf: +47 2248 0370

Österreich
Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

Polska
Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (22) 262 31 00

Portugal
Actelion Pharmaceuticals Portugal Lda.
Tel: +351 21 358 6120

România
Geneva Romfarm International SRL
Tel: + 40 (021) 231 3561

Slovenija
Medis d.o.o.
Tel: +386-(0)1 589 69 00

Slovenská republika
Actelion Pharmaceuticals SK, s.r.o.
Tel: +420 221 968 006

Suomi/Finland
Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,
Filial Finland
Puh/Tel: +358 9 2510 7720

Sverige
Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Tel: +46 8 544 982 50

Latvija
Algol Pharma SIA
Tel: +371 6761 9365

United Kingdom
Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu/.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Tracleer 32 mg dispergovatelné tablety
Bosentanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně jakékoli další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Tracleer a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Tracleer užívat
3. Jak se Tracleer užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak uchovávat Tracleer
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Tracleer a k čemu se používá

Tablety přípravku Tracleer obsahují bosentan. Ten blokuje přirozeně se vyskytující hormon nazývaný endotelin-1 (ET-1), který způsobuje zužování krevních cév. Proto Tracleer vyvolává rozšíření krevních cév a patří ke skupině léků zvaných „antagonisté endothelinových receptorů“.

Tracleer se používá k léčbě
- **Plicní arteriální hypertenze** (PAH): PAH je onemocnění vyznačující se závažným zúžením krevních cév v plicích, což má za následek vysoký krevní tlak v cévách (tepnách), které přivádějí krev od srdce k plicím. Tento tlak snižuje množství kyslíku, který se v plicích může dostat do krve, což způsobuje větší obtížnost fyzické aktivity. Tracleer rozšiřuje plicní tepny a tím srdci usnadňuje čerpání krve těmito tepnami. Tím se snižuje krevní tlak a zmírňují se příznaky.

Tracleer se používá k léčbě pacientů s plicní arteriální hypertenzí (PAH), kteří jsou zařazeni do třídy III, ke zlepšení zátěžové kapacity (schopnosti podávat fyzický výkon) a příznaků. “Třída” označuje závažnost onemocnění: “třída III” zahrnuje výrazné omezení fyzické aktivity. Určitá zlepšení byla zaznamenána i u pacientů s PAH třídy II. “Třída II” zahrnuje mírné omezení fyzické aktivity. Typy PAH, při kterých je Tracleer indikován, jsou:
- primární (bez známé příčiny nebo dědičná);
- způsobená sklerodermií (také nazývaná systémová skleróza, onemocnění, které se vyznačuje nenormálním růstem pojivové tkáně, která je oporou pro kůži a jiné orgány);
- způsobená vrozenými srdečními vadami se zkraty (abnormálními propojeními), které způsobují nenormální průtok krve srdcem a plícemi.

- **Vředů na prstech:** (boláky na prstech na rukou a na nohou) u dospělých pacientů se stavem zvaným sklerodermie. Tracleer snižuje počet nově vzniklých vředů na prstech.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Tracleer užívat

Neužívejte Tracleer:

- **pokud jste alergický(á) na bosentan** nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- **pokud máte problémy s játry** (zeptejte se svého lékaře)
- **pokud jste těhotná nebo byste mohla otěhotnět,** protože nepoužíváte spolehlivou **antikoncepční metodu.** Prosím, přečtěte si informaci v části „Antikoncepce“ a Další léčivé přípravky aTracleer“
- **pokud užíváte cyklosporin A** (léčivo používané po transplantaci nebo k léčbě lupénky)

Pokud se na Vás vztahuje kterákoli z těchto skutečností, sdělte to svému lékaři.

Upozornění a opatření
Vyšetření, která provede lékař před léčbou

- krevní test k vyšetření jaterních funkcí
- krevní test ke sledování chudokrevnosti (nízký hemoglobin)
- těhotenský test, pokud jste žena, která může otěhotnět

Bylo zjištěno, že někteří pacienti užívající Tracleer mají abnormální výsledky testů jaterních funkcí a chudokrevnost (nízký hemoglobin).

Vyšetření, která bude lékař provádět během léčby
Váš lékař zajistí během léčby přípravkem Tracleer pravidelné provádění krevních testů pro ověření změn funkce jater a hladiny hemoglobinu.

Ohledně všech těchto testů také, prosím, sledujte Výstražnou kartu (najdete ji uvnitř balení tablet přípravku Tracleer). Pravidelné provádění těchto testů je důležité po celou dobu užívání přípravku Tracleer. Doporučujeme Vám zapsat si datum posledního a také datum příštího testu (zeptejte se na toto datum svého lékaře) do Výstražné karty, což Vám usnadní si zapamatovat den provedení dalšího testu.

<u>Krevní testy pro zjištění funkce jater</u>
Budou se provádět každý měsíc po dobu léčby přípravkem Tracleer. Při zvýšení dávky se po dvou týdnech provede test navíc.

Krevní testy na chudokrevnost
Budou se provádět každý měsíc po dobu prvních 4 měsíců léčby, poté každé tři měsíce, protože pacienti užívající přípravek Tracleer mohou být postiženi chudokrevností.

Pokud jsou tyto výsledky abnormální, může lékař rozhodnout o snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Tracleer a provést další testy k vyšetření příčiny.

Děti a dospívající
Nedoporučuje se používat přípravek Tracleer u dětských pacientů se systémovou sklerózou a probíhajícím vředovým onemocněním prstů. Viz také bod 3. Jak se Tracleer užívá.

Další léčivé přípravky a Tracleer
Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je zvláště důležité, abyste svému lékaři sdělil/a, zda užíváte:

- cyklosporin A (lék užívaný po transplantacích a při léčbě lupénky), který se nesmí užívat současně s přípravkem Tracleer
- sirolimus nebo takrolimus, léky, které se užívají po transplantacích, protože tyto přípravky se nedoporučuje užívat současně s přípravkem Tracleer

- glibenklamid (lék užívaný při cukrovce), rifampicin (k léčbě tuberkulózy) nebo flukonazol (k léčbě plísňových onemocnění), nevirapin (lék k léčbě HIV), protože tyto přípravky se nedoporučuje užívat současně s přípravkem Tracleer
- další léky k léčbě infekce HIV, jejichž současné užívání s přípravkem Tracleer může vyžadovat zvláštní sledování
- hormonální antikoncepční přípravky, protože nejsou účinné jako jediný způsob antikoncepce, pokud užíváte přípravek Tracleer. Uvnitř Vašehoho balení tablet přípravku Tracleer naleznete Výstražnou kartu, kterou si musíte pečlivě přečíst. Váš lékař a/nebo gynekolog určí způsob antikoncepce, který je pro Vás vhodný.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tracleer nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přípravek Tracleer však může způsobit hypotenzi (nízký krevní tlak), která může vyvolat pocit závratě a ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud tedy máte při užívání přípravku Tracleer závratě, nesmíte řídit dopravní prostředky ani obsluhovat přístroje nebo stroje.

Ženy v reprodukčním věku
NEUŽÍVEJTE Tracleer, pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět.

Těhotenské testy
Tracleer může poškodit nenarozené děti počaté před zahájením nebo během léčby. Pokud jste žena, která může otěhotnět, vyzve Vás lékař k provedení těhotenského testu před zahájením užívání a pravidelně během užívání přípravku Tracleer.

Antikoncepce
Pokud je možné, že byste mohla otěhotnět, používejte při užívání přípravku Tracleer spolehlivý způsob antikoncepce. Lékař nebo gynekolog Vám poradí spolehlivý způsob antikoncepce při užívání přípravku Tracleer. Tracleer může způsobit neúčinnost hormonální antikoncepce (podávané například ústy, v injekci, implantované nebo v kožních náplastech). Pokud tedy používáte hormonální antikoncepci, musíte též používat barierový způsob (například ženský kondom, pesar, vaginální houbu nebo Váš partner musí též používat kondom). V balení tablet přípravku Tracleer naleznete Výstražnou kartu. Měla byste ji vyplnit a při příští návštěvě vzít ke svému lékaři, aby Váš lékař či gynekolog mohl zhodnotit, zda potřebujete další či alternativní spolehlivou antikoncepci. Pokud užíváte Tracleer a jste ve věku, kdy můžete otěhotnět, doporučuje se provádět měsíčně těhotenské testy.

Pokud otěhotníte při užívání přípravku Tracleer nebo plánujete otěhotnět v nejbližší budoucnosti, sdělte to ihned svému lékaři.

Kojení
Svého lékaře ihned **informujte, pokud kojíte.** Doporučuje se přerušit kojení, pokud je Vám předepsán Tracleer, protože není známo, přechází-li tento lék do mateřského mléka.

Plodnost
Pokud jste muž užívající přípravek Tracleer, je možné, že tento lék může snížit počet Vašich spermií. Nelze vyloučit, že by to mohlo mít vliv na Vaši schopnost zplodit dítě. Pokud k tomu máte nějaké otázky nebo to u Vás vyvolává obavy, poraďte se se svým lékařem.

Důležitá informace o některých ze složek přípravku Tracleer
Jedna dispergovatelná tableta Tracleer 32 mg obsahuje 3,7 mg aspartamu (E951), který je zdrojem fenylalaninu. Aspartam může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií.

3. Jak se Tracleer užívá

Léčba přípravkem Tracleer má být zahájena a sledována pouze lékařem se zkušenostmi s léčbou plicní arteriální hypertenze nebo systémové sklerózy. Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Tracleer s jídlem a pitím
Přípravek Tracleer lze užívat s jídlem nebo nalačno.

Doporučená dávka

Dospělí
Léčba dospělých se obvykle zahajuje dávkou 62,5 mg dvakrát denně (ráno a večer) podávanou po dobu prvních 4 týdnů; poté Váš lékař obvykle doporučí užívání 125 mg tablety dvakrát denně v závislosti na tom, jak na léčbu přípravkem Tracleer reagujete.

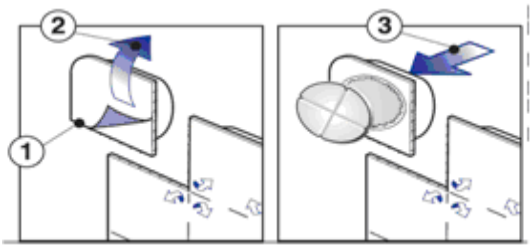
Děti a dospívající
Doporučení pro dávkování u dětí je určeno pouze pro PAH. U dětí ve věku 1 rok a starších se léčba přípravkem Tracleer obvykle zahajuje dávkou 2 mg na kg tělesné hmotnosti dvakrát denně (ráno a večer). Lékař Vám doporučí, jakou dávku máte brát.
Je-li třeba, lze dispergovatelnou tabletu rozdělit lámáním podél rýh na čtyři stejné části.

Pokud máte pocit, že je účinek přípravku Tracleer příliš silný nebo příliš slabý, sdělte to svému lékaři, aby bylo možné určit, zda není nutné změnit dávku.

Jak se Tracleer užívá
Tablety se musí zapíjet vodou (ráno a večer). Tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Dispergovatelná tableta je uzavřená v blistru odolném proti otevření dětmi.

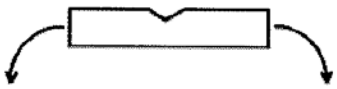
Dispergovatelnou tabletu vyjmete takto:



1. Oddělte jednotlivou dutinu blistru podél perforace.
2. Odloupněte vrchní vrstvu.
3. Protlačte farmaceutický přípravek folií.

Každou dispergovatelnou tabletu přípravku Tracleer lze rozpustit ve vodě pro přípravu kapalného léku. Kapalný lék připravíte tak, že tabletu vložíte do malého množství vody na lžíci. Použijte množství vody postačující k zalití celé tablety. Vyčkejte jednu minutu do úplného rozpuštění tablety a potom vypijte veškerou tekutinu. Přidejte do lžíce trochu další vody a tekutinu polkněte, abyste si byl(a) jistý(á), že jste spolkl(a) veškerý lék. Je-li to možné, vypijte sklenici vody, aby se zajistilo užití celého množství léku.

Je-li třeba, lze dispergovatelnou tabletu dělit podél dělících rýh. Držte tabletu na obou stranách rýhy mezi palcem a ukazovákem rýhou nahoru. Rozdělte na poloviny zlomením tablety podél dělících rýh (viz obrázek níže).



Jestliže jste užil(a) více přípravku Tracleer, než jste měl(a):
Pokud si vezmete více tablet, než jste měl(a), ihned kontaktujte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tracleer:
Pokud si zapomenete vzít přípravek Tracleer, vezměte si dávku ihned, jakmile si vzpomenete, potom pokračujte v užívání v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tracleer
Náhlé ukončení léčby přípravkem Tracleer může vést ke zhoršení příznaků. Neukončujte užívání přípravku Tracleer, aniž by Vám k tomu dal pokyn Váš lékař. Váš lékař Vám může říci, abyste několik dní před úplným ukončením léčby dávku snížil(a).

Máte-li jakékoliv další otázky ohledně užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky přípravku Tracleer jsou:
- Abnormální funkce jater, která může postihnout více než 1 z 10 osob
- Chudokrevnost (nedostatek červených krvinek), která může postihnout až 1 osobu z 10. Chudokrevnost může někdy vyžadovat krevní transfuzi.

Během léčby přípravkem Tracleer budou sledovány hodnoty Vašich jaterních a krevních testů (viz bod 2). Je důležité, abyste absolvoval(a) tyto testy tak, jak určil lékař.

Známky toho, že játra nemusí správně pracovat, zahrnují:
- pocit na zvracení
- zvracení
- horečku (vysokou teplotu)
- bolest žaludku (břicha)
- žloutenku (zežloutnutí kůže nebo bělma očí)
- tmavé zbarvení moče
- svědění kůže
- netečnost nebo únavu (neobvyklý pocit únavy nebo vyčerpání)
- příznaky podobné chřipce (bolesti kloubů a svalů s horečkou)

Pokud si všimnete kteréhokoli z těchto příznaků, **sdělte to ihned svému lékaři**

<u>Další nežádoucí účinky:</u>

Velmi časté (mohou postihnout **více než 1 z 10** osob):
- Bolesti hlavy
- Otok (otok nohou a kotníků a jiné známky zadržování tekutin)

Časté (mohou postihnout **až 1 osobu z 10**):

- Zarudlý vzhled nebo zrudnutí kůže
- Reakce z přecitlivělosti (včetně zánětu kůže, svědění a vyrážky)
- Gastroezofageální reflux (návrat kyselého žaludečního obsahu do jícnu)
- Průjem
- Synkopa (mdloby)
- Palpitace (rychlé nebo nepravidelné bušení srdce)
- Nízký krevní tlak
- Nosní kongesce (ucpaný nos)

Méně časté (mohou postihnout **až 1 osobu ze 100**):

- Trombocytopenie (nízký počet krevních destiček)
- Neutropenie/leukopenie (nízký počet bílých krvinek)
- Zvýšené hodnoty testů funkce jater s hepatitidou (zánětem jater), včetně možného zhoršení skryté hepatitidy, a/nebo žloutenkou (zežloutnutím kůže a bělma očí)

Vzácné (mohou postihnout **až 1 osobu z 1000**):

- Anafylaxe (celková alergická reakce), angioedém (otok, nejčastěji okolo očí, rtů, jazyka nebo v krku)
- Cirhóza (zjizvení) jater, jaterní selhání (závažná porucha funkce jater)

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících
U dětí užívajících přípravek Tracleer byly hlášeny stejné nežádoucí účinky jako u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak uchovávat Tracleer

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a na blistru za „EXP“.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Zbytky rozdělené dispergovatelné tablety se mohou uchovávat při okojové teplotě a musí se použít do 7 dnů.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co obsahuje přípravek Tracleer

- Léčivou látkou je bosentanum ve formě monohydrátu**.** Jedna dispergovatelná tableta obsahuje bosentanum 32 mg (ve formě monohydrátu).
- Dalšími složkami jsou mikrokrystalická celulosa, hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná sůl kroskarmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, kyselina vinná, ovocné aroma, aspartam (E951, prosím, přečtěte si další informace na konci části 2), draselná sůl acesulfamu, magnesium-stearát.

Jak Tracleer vypadá a co obsahuje toto balení

Tracleer 32 mg dispergovatelné tablety jsou světle žluté až bělavé dispergovatelné tablety ve tvaru čtyřlístku dělené na jedné straně na čtvrtiny, s vyraženým číslem „32“ na druhé straně.

Blistry pro sloupnutí a protlačení obsahující 14 dispergovatelných tablet: Krabičky obsahují 56 dispergovatelných tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci:
Actelion Registration Ltd
Chiswick Tower, 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Velká Británie

Výrobce
Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Konrad Goldmann Strasse 5b
79100 Freiburg
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien
Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

България
Аквахим АД
Тел.: +359 2 807 50 00

Česká republika
Actelion Pharmaceuticals CZ, s.r.o.
Tel: +420 221 968 006

Danmark
Actelion Danmark,
Filial af Actelion Pharmaceuticals Sverige AB, Sverige
Tlf: +45 3694 45 95

Deutschland
Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Tel: +49 761 45 64 0

Lietuva
UAB ALGOL PHARMA
Tel: +370 37 40 86 81

Luxembourg/Luxemburg
Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

Magyarország
Actelion Pharmaceuticals Hungaria Kft.
Tel: + 36-1-413-3270

Malta
Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Nederland
Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.
Tel: +31 (0)348 435950

Eesti
Algol Pharma OÜ
Tel: +372 605 6014

Ελλάδα
Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 675 25 00

España
Actelion Pharmaceuticals España S.L.
Tel: +34 93 366 43 99

France
Actelion Pharmaceuticals France SAS
Tél: +33 1 58 62 32 32

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel: + 385 (0) 1 2303 446

Ireland
Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Ísland
Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Sími: +46 (0)8 544 982 50

Italia
Actelion Pharmaceuticals Italia S.r.l.
Tel: +39 0542 64 87 40

Κύπρος
Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 675 25 00

Latvija
Algol Pharma SIA
Tel: +371 6761 9365

Norge
Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,
Filial Norge
Tlf: +47 2248 0370

Österreich
Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

Polska
Actelion Pharma Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (22) 262 31 00

Portugal
Actelion Pharmaceuticals Portugal Lda.
Tel: +351 21 358 6120

România
Geneva Romfarm International SRL
Tel: + 40 (021) 231 3561

Slovenija
Medis d.o.o.
Tel: +386-(0)1 589 69 00

Slovenská republika
Actelion Pharmaceuticals SK, s.r.o.
Tel: +420 221 968 006

Suomi/Finland
Actelion Pharmaceuticals Sverige AB,
Filial Finland
Puh/Tel: +358 9 2510 7720

Sverige
Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Tel: +46 8 544 982 50

United Kingdom
Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu/.