

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tracleer 62,5 mg plėvele dengtos tabletės

Tracleer 125 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Tracleer 62,5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 62,5 mg bozentano (*bosentanum*) (monohidrato pavidalu).

Tracleer 125 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 125 mg bozentano (*bosentanum*) (monohidrato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletės):

Tracleer 62,5 mg plėvele dengtos tabletės

Oranžinės-baltos, apvalios, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „62,5“.

Tracleer 125 mg plėvele dengtos tabletės

Oranžinės-baltos, ovalios, abipus išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „125“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) gydymas siekiant pagerinti fizinį pajėgumą ir palengvinti simptomus PSO III funkcinės klasės pacientams. Veiksmingumas buvo stebimas gydant:

- pirminę (idiopatinę ar paveldimą) plautinę arterinę hipertenziją;
- antrinę plautinę arterinę hipertenziją dėl sklerodermijos be ryškios intersticinės plaučių ligos;
- plautinę arterinę hipertenziją, susijusią su įgimtais sisteminės ir plaučių kraujotakos šuntais ir Eizenmengerio fiziologija.

Tam tikras pagerėjimas stebėtas ir pacientams, sergantiems PSO II funkcinės klasės plautine arterine hipertenzija (žr. 5.1 skyrių).

Tracleer taip pat skiriamas naujų pirštų opų atsiradimui sumažinti pacientams, sergantiems sistetine skleroze ir progresuojančia pirštų opalige (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Vartojimo metodas

Tabletes reikia gerti ryte ir vakare, su maistu arba be maisto. Plėvele dengtas tabletes reikia nuryti užsigeriant vandeniu.

Pacientai turi būti įspėti nenuryti sausiklio, esančio baltuose didelio tankio polietileno buteliukuose.

Dozavimas

Plautinė arterinė hipertenzija

Gydymą pradėti ir pacientą prižiūrėti gali tik gydytojas, turintis patirties gydant PAH. Pakuotėje yra paciento išpėjamoji kortelė, pateikianti svarbios saugumo informacijos, kurią pacientai turi žinoti prieš gydymą Tracleer ir gydymo metu.

Suaugusieji

Suaugusiesiems gydymą preparatu Tracleer reikėtų pradėti nuo 62,5 mg dozės dukart per parą 4 savaites, tada dozę didinti iki 125 mg palaikomosios dozės dukart per parą. Tokios pačios rekomendacijos taikomos pakartotinai pradėjus vartoti Tracleer po gydymo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikų farmakokinetikos duomenys rodo, kad bozentano koncentracija 1–15 metų amžiaus vaikų, sergančių PAH, organizme apskritai buvo mažesnė negu suaugusiųjų ir nepadidėjo 2 mg/kg kūno masės Tracleer dozę pakeitus didesne arba vaisto vartojimo dažnumą padidinus nuo dviejų kartų per parą iki trijų kartų per parą (žr. 5.2 skyrių). Padidinta dozė arba dažnesnis vaisto vartojimas neturėtų turėti papildomos klinikinės naudos.

Remiantis šiais farmakokinetikos rezultatais, kai vaistas paskiriamas 1 metų ir vyresniems vaikams, sergantiems PAH, rekomenduojama pradinė ir palaikomoji dozė yra 2 mg/kg ryte ir vakare.

Taikant standartinį gydymą nenustatyta, kad naujagimiams, sergantiems persistuojančia naujagimių plautine hipertenzija (PPHN), bozentanas turi teigiamą poveikį. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Gydymo taktika pablogėjus PAH klinikinei būsenai

Jei klinikinė būseną pablogėja (pvz., jei 6 minučių ėjimo testo metu atstumas sumažėja bent 10 %, palyginti su rezultatu iki gydymo), nepaisant to, kad preparatu Tracleer buvo gydoma bent 8 savaites (palaikomąją dozę vartojant bent 4 savaites), reikia apsvarstyti galimybę pasirinkti alternatyvų gydymą. Tačiau kai kuriems pacientams 8 savaitių gydymas Tracleer būna neveiksmingas, o poveikis gali pasireikšti papildomai gydant dar 4 ar 8 savaites.

Jeigu nepaisant gydymo Tracleer vėliau pablogėja klinikinė būklė (t. y. po keleto gydymo mėnesių), gydymą reikėtų iš naujo įvertinti. Kai kurie pacientai nereaguoja į gydymą Tracleer preparatu, vartojant jį po 125 mg dukart per parą; šių pacientų fizinis pajėgumas gali nežymiai pagerėti, jei dozė padidinama iki 250 mg dukart per parą. Reikia nuodugniai įvertinti naudos ir rizikos santykį, atsižvelgiant į tai, kad toksinis poveikis kepenims priklauso nuo dozės (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Gydymo nutraukimas

Nėra sukaupta daug duomenų apie tai, kas vyksta staiga nutraukus gydymą Tracleer pacientams, sergantiems PAH. Nebuvo pastebėta jokio staigaus simptomų atsinaujinimo. Tačiau, siekiant išvengti galimo klinikinio pablogėjimo dėl simptomų atsinaujinimo, dozę reikia mažinti palaipsniui (dozę

sumažinti perpus 3–7 dienų laikotarpiui). Gydomo nutraukimo laikotarpiu rekomenduojamas intensyvus stebėjimas.

Nusprendus nutraukti Tracleer vartojimą, tai reikia atlikti palaipsniui, tuo pačiu metu pradėdant alternatyvų gydymą.

Sisteminė sklerozė su progresuojančia pirštų opalige

Gydymą pradėti ir pacientą prižiūrėti turi gydytojas, turintis patirties gydant sisteminę sklerozę. Pakuotėje yra paciento įspėjamoji kortelė, pateikianti svarbios saugumo informacijos, kurią pacientai turi žinoti prieš gydymą Tracleer ir gydymo metu.

Suaugusieji

Gydymą preparatu Tracleer reikėtų pradėti nuo 62,5 mg dozės dukart per parą 4 savaites, tada dozę didinti iki 125 mg palaikomosios dozės dukart per parą. Tokios pačios rekomendacijos taikomos pakartotinai pradėjus vartoti Tracleer po gydymo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Šios indikacijos kontroliniai klinikiniai tyrimai truko tik 6 mėnesius (žr. 5.1 skyrių).

Reguliariai reikia įvertinti paciento atsaką į gydymą ir terapijos tęsimo poreikį. Reikia nuodugniai įvertinti naudos ir rizikos santykį, atsižvelgiant į bozentano toksinį poveikį kepenims (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vaikų populiacija

Saugumo ir veiksmingumo duomenų jaunesniems kaip 18 metų pacientams nėra. Tracleer farmakokinetikos duomenų mažiems vaikams, sergantiems šia liga, nėra.

Specialios pacientų grupės

Kepenų pažeidimas

Tracleer negalima vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkių kepenų funkcijos pažeidimų (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems pasireiškia nežymus kepenų pažeidimas, dozės adaptuoti nereikia (t. y. *Child-Pugh*, A klasė) (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų pažeidimas

Pacientams, kuriems pasireiškia inkstų funkcijų pažeidimas, dozės adaptuoti nereikia. Pacientams, kuriems atliekama dializė, dozės adaptuoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi žmonės

Pacientams, kurių amžius yra virš 65 metų, dozės adaptuoti nereikia.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų pažeidimas, pvz., *Child-Pugh* B arba C klasė (žr. 5.2 skyrių).
- Pradinės kepenų aminotransferazių, t. y. aspartato aminotransferazės (AST) ir (arba) alanino aminotransferazės (ALT), aktyvumas daugiau nei 3 kartus viršija normalią ribą (VNR; žr. 4.4 skyrių).
- Vartojimas kartu su ciklosporinu A (žr. 4.5 skyrių).
- Nėštumas (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Vaisingo amžiaus moterų, nevartojančių patikimų kontracepcijos priemonių (žr. 4.4, 4.5 ir 4.6 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tracleer veiksmingumas pacientams su sunkia PAH nenustatytas. Jei klinikinė būklė pablogėtų, reiktų pereiti prie gydymo, kuris rekomenduojamas sunkiu ligos atveju (pvz., epoprostenolis) (žr. 4.2 skyrių).

Bozentano naudos ir rizikos santykis nebuvo nustatytas pacientams, turintiems I PSO klasės PAH funkcinę būklę.

Tracleer galima vartoti tik tada, jei sisteminis sistolinis kraujospūdis yra didesnis kaip 85 mmHg.

Nenustatyta, ar Tracleer turi teigiamą poveikį esamų pirštų opų gijimui.

Kepenų veikla

Su bozentano vartojimu susijęs kepenų aminotransferazių, t. y. aspartato ir (arba) alanino aminotransferazės (AST ir (arba) ALT), aktyvumo padidėjimas priklauso nuo dozės. Kepenų fermentų pokyčiai paprastai atsiranda per pirmas 26 gydymo savaites, tačiau gydymo eigoje gali atsirasti ir vėliau (žr. 4.8 skyrių). Šiuos padidėjimus iš dalies gali sukelti konkurencinis tulžies druskų pašalinimo iš kepenų ląstelių slopinimas, tačiau kiti mechanizmai, kurie nėra tiksliai nustatyti, tikriausiai taip pat susiję su kepenų funkcijų sutrikimu. Galimas bozentano kaupimasis hepatocituose, dėl kurio vyksta citolizė, sukelianti sunkius kepenų pažeidimus ir imuninio mechanizmo sutrikimus. Kepenų funkcijų sutrikimo rizika taip pat gali padidėti, kai kartu su bozentanu skiriami preparatai, slopinantys tulžies druskų šalinimo siurbį, pvz., rifampicinas, glibenklamidas ir ciklosporinas A (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius), tačiau duomenų apie tai yra nedaug.

Kepenų aminotransferazių aktyvumą reikia išmatuoti prieš pradedant gydymą ir paskui kas mėnesį tol, kol bus tęsiamas gydymas Tracleer. Be to, kepenų aminotransferazių aktyvumą reikia matuoti 2 savaites po bet kokio dozės padidėjimo.

Rekomendacijos, padidėjus ALT / AST aktyvumui

ALT / AST aktyvumas Gydymo ir stebėjimo rekomendacijos

$> 3 \text{ ir } \leq 5 \times \text{VNR}$	Rezultatas turi būti patvirtintas antru kepenų testu; jei pasitvirtina, reikia priimti sprendimą dėl tolesnio Tracleer vartojimo pagal konkretaus paciento situaciją. Gali reikėti sumažinti dozę arba nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių). Aminotransferazių aktyvumo stebėjimas turi būti tęsiamas bent kas 2 savaites. Jei aminotransferazių aktyvumas vėl pasidaro toks pat, koks buvo prieš gydymą, preparatas Tracleer turi būti vartojamas toliau arba vėl pradedamas vartoti toliau nurodytomis sąlygomis.
$> 5 \text{ ir } \leq 8 \times \text{VNR}$	Rezultatas turi būti patvirtintas antru kepenų testu; jei pasitvirtina, gydymas turi būti nutrauktas ir aminotransferazių aktyvumas turi būti stebimas bent kas 2 savaites. Jei aminotransferazių aktyvumas vėl pasidaro toks pat, koks buvo prieš gydymą, reikia apsvarstyti galimybę vaistinį preparatą Tracleer vėl pradėti vartoti toliau nurodytomis sąlygomis.
$> 8 \times \text{VNR}$	Gydymą reikia nutraukti, o vėl vartoti preparatą Tracleer nepatartina.

Atsiradus susijusių klinikinių kepenų pažeidimo požymių, t. y. pykinimui, vėmimui, karščiavimui, pilvo skausmams, gelta, neįprastam apsnūdimui ar nuovargiui, į gripą panašių simptomų (šnarių, raumenų skausmams, karščiavimui), gydymą reikia nutraukti, o vėl vartoti preparatą Tracleer nepatartina.

Gydymo atnaujinimas

Gydymą preparatu Tracleer kartoti reiktų tik tuo atveju, jei gydymo nauda preparatu Tracleer yra didesnė nei galima rizika ir kai kepenų aminotransferazių aktyvumas yra toks, koks buvo prieš gydymą. Rekomenduojama pasikonsultuoti su kepenų ligų gydytoju. Kartojant gydymą reikia vadovautis išsamiais nurodymais, pateiktais 4.2 skyriuje. **Aminotransferazių aktyvumą tada reikia**

patikrinti per 3 dienas po pakartotino gydymo pradžios, tada vėl po 2 savaitių, o paskui pagal anksčiau pateiktas rekomendacijas.

VNR = viršutinė normali riba

Hemoglobino koncentracija

Gydymas bozentanu yra siejamas su nuo dozės priklausomais hemoglobino koncentracijos sumažėjimais (žr. 4.8 skyrių). Placebu kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose su bozentanu susijęs hemoglobino koncentracijos sumažėjimas neprogresavo ir stabilizavosi po pirmų 4–12 gydymo savaitių. Hemoglobino koncentracijas rekomenduojama patikrinti prieš gydymo pradžią, kiekvieną mėnesį per pirmus 4 mėnesius, o paskui kas ketvirtį. Jei hemoglobino kliniškai reikšmingai sumažėja, reikia atlikti tolesnį įvertinimą ir tyrimą siekiant nustatyti priežastį ir specifinio gydymo poreikį. Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, buvo nustatyti anemijos atvejai, kuomet reikėjo perpilti eritrocitų masę (žr. 4.8 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys

Dėl galimo hormoninių kontraceptikų neveiksmingumo gydymo Tracleer metu, taip pat įvertinant tai, kad nėštumo metu padidėja plautinės hipertenzijos rizika ir su gyvūnais atlikti tyrimai parodė teratogeninį poveikį reprodukcijai:

- gydymo vaistiniu preparatu Tracleer negalima pradėti vaisingo amžiaus moterims, nebent jos vartoja veiksmingą kontracepcijos metodą, o nėštumo testas prieš pradedant gydymą yra neigiamas;
- vaisingo amžiaus moterims draudžiama vartoti vien tik hormoninius kontraceptikus Tracleer gydymo metu;
- gydantis vaistiniu preparatu Tracleer rekomenduojama kas mėnesį atlikti nėštumo testą siekiant nustatyti ankstyvą nėštumą.

Daugiau informacijos rasite 4.5 ir 4.6 skyriuose.

Plaučių venų okliuzinė liga

Buvo pranešta apie plaučių edemos atvejus kraujagysles plečiančiais preparatais (daugiausia prostaciklinais) gydant sergančiuosius plaučių venų okliuzine liga pacientus. Todėl, atsiradus plaučių edemos požymių gydant Tracleer sergančiuosius PAH pacientus, reikia atsižvelgti į susijusios venų okliuzinės ligos galimybę. Vaistiniam preparatui esant rinkoje, pranešimai apie plaučių edemą gydomiems Tracleer pacientams, kuriems buvo įtarta plaučių venų okliuzinė liga, buvo reti.

Sergantys plautine arterine hipertenzija pacientai su susijusiu kairiojo skilvelio nepakankamumu

Nebuvo atlikti pacientų su plautine hipertenzija ir susijusiu kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimu tyrimai. Tačiau placebo kontroliuoto klinikinio tyrimo metu 1 611 pacientų su sunkiu lėtiniu širdies nepakankamumu (LŠN) buvo gydomi vidutiniškai 1,5 metų (804 pacientai buvo gydomi bozentanu ir 807 pacientai – placebo) (tyrimas AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). Šio tyrimo metu per pirmąsias 4–8 gydymo bozentanu savaites padidėjo hospitalizacijų dėl LŠN dažnis, ir tai galėjo sąlygoti skysčių susilaikymas. Šiame tyrime skysčių kaupimosi požymiai buvo ankstyvas svorio padidėjimas, hemoglobino koncentracijos sumažėjimas ir padidėjęs kojų edemų dažnis. Šio tyrimo pabaigoje tarp gydytų bozentanu ir placebo pacientų grupių nebuvo hospitalizacijų dėl širdies nepakankamumo dažnio ir mirtingumo skirtumų. Dėl tos priežasties rekomenduojama stebėti, ar pacientams nesikaupia skysčiai (pvz., padidėja svoris), ypač jei jie kartu kenčia nuo sunkių sistolinės funkcijos sutrikimų. Jei taip nutiktų, rekomenduojama pradėti gydymą diuretikais arba reikia padidinti esamų diuretikų dozę. Gydymą diuretikais reikėtų skirti pacientams, kuriems skysčių kaupimasis buvo akivaizdus prieš pradedant gydymą Tracleer.

Plautinė arterinė hipertenzija, susijusi su ŽIV infekcija

Yra nedaug klinikinių tyrimų duomenų apie Tracleer vartojimą gydant pacientus, sirgusius PAH, susijusia su ŽIV infekcija, ir gydytus priešretrovirusiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių). Bozentano sąveikos su lopinaviru ir ritonaviru tyrimuose su sveikais asmenimis nustatytas bozentano koncentracijos plazmoje padidėjimas, kuris buvo didžiausias per pirmąsias 4 gydymo dienas (žr. 4.5 skyrių). Pradėjus gydyti vaistu Tracleer pacientus, kuriems reikia ritonaviro suaktyvinamų proteazės inhibitorių, reikia atidžiai stebėti, ar pacientas toleruoja vaistą Tracleer (ypač pradinės fazės pradžioje), kreipiant ypatingą dėmesį į hipotenzijos riziką ir kepenų funkcijos tyrimus. Negalima atmesti ilgalaikės toksinio poveikio kepenims ir nepageidaujamų hematologinių reiškinių rizikos, kai bozentanas yra vartojamas kartu su vaistiniais preparatais nuo retrovirusų. Kadangi yra potenciali tokios sąveikos, susijusios su indukuojančiu bozentano poveikiu CYP450 sistemai (žr. skyrių 4.5), galinčios sumažinti priešretrovirusinio gydymo veiksmingumą, galimybė, tokius pacientus taip pat reikia atidžiai stebėti dėl ŽIV infekcijos.

Antrinė plautinė hipertenzija dėl lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL)

Bozentano saugumas ir toleravimas buvo tiriamas žvalgomajame, nekontroliuojamame 12 savaičių trukmės tyrime, kuriame dalyvavo 11 pacientų, sergančių antrine plautine hipertenzija dėl sunkios LOPL (GOLD klasifikacijos III stadija). Buvo stebimas minutinės ventiliacijos padidėjimas ir įsotinimo deguonimi sumažėjimas, o dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas reiškinys buvo dusulys, kuris pranyko nustojus vartoti bozentaną.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Preparatą Tracleer draudžiama vartoti kartu su ciklosporinu A (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Preparato Tracleer nerekomenduojama vartoti kartu su glibenklamidu, flukonazolu ir rifampicinu. Daugiau informacijos ieškokite 4.5 skyriuje.

Reikėtų vengti kartu su Tracleer vartoti tiek CYP3A4 inhibitorių, tiek CYP2C9 inhibitorių (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Bozentanas yra citochromo P450 (CYP) izofermentų CYP2C9 ir CYP3A4 induktorius. *In vitro* duomenys taip pat rodo CYP2C19 indukciją. Dėl tos priežasties medžiagų, kurias metabolizuoja minėti fermentai, koncentracija plazmoje sumažės, kartu vartojant preparatą Tracleer. Reikia atsižvelgti į tai, kad šių izofermentų metabolizuojamų preparatų veiksmingumas gali sumažėti. Šių preparatų dozavimą gali tekti koreguoti pradėjus gydymą Tracleer, pakeitus dozę arba nutraukus gydymą šiuo preparatu.

Bozentaną metabolizuoja CYP2C9 ir CYP3A4. Šių izofermentų slopinimas gali padidinti bozentano koncentraciją plazmoje (žr. ketokonazolis). CYP2C9 inhibitorių įtaka bozentano koncentracijai tyrinėjama nebuvo. Šį derinį reikėtų vartoti atsargiai.

Flukonazolas ir kiti CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitoriai: vartojant kartu su flukonazolu, kuris labiausiai slopina CYP2C9, tačiau iš dalies ir CYP3A4, gali žymiai padidėti bozentano koncentracija plazmoje. Šis derinys nerekomenduojamas. Dėl tos pačios priežasties stiprių CYP3A4 inhibitorių (pvz., ketokonazolio, itraconazolio arba ritonaviro) ir CYP2C9 inhibitorių (pvz., vorikonazolio) vartojimas kartu su preparatu Tracleer nerekomenduojamas.

Ciklosporinas A: negalima kartu vartoti Tracleer ir ciklosporino A (kalcineurino inhibitoriaus) (žr. 4.3 skyrių). Skiriant šiuos preparatus kartu, pradinė bozentano koncentracija buvo maždaug 30 kartų didesnė, nei vartojant vien bozentano. Nusistovėjus koncentracijos pusiausvyrai, bozentano koncentracija plazmoje buvo 3–4 kartus didesnė, nei vartojant vien bozentano. Šios sąveikos mechanizmas greičiausia yra ciklosporino sukeltas transportinių baltymų veikiamo bozentano

patekimo į hepatocitus slopinimas. Ciklosporino A (CYP3A4 substrato) koncentracija kraujyje sumažėjo maždaug 50 %. Tai greičiausiai sukelia bozentano vykdoma CYP3A4 indukcija.

Takrolimuzas, sirolimuzas: tyrimuose su žmonėmis nebuvo tyrinėjamas Tracleer preparato vartojimas kartu su takrolimuzu ar sirolimuzu, tačiau skiriant takrolimuzą ar sirolimuzą kartu su Tracleer gali padidėti bozentano koncentracija plazmoje, kaip atsitinka preparatą vartojant kartu su ciklosporinu A. Kartu vartojamas Tracleer gali sumažinti takrolimuzo ar sirolimuzo koncentracijas plazmoje. Todėl nepatartina vartoti Tracleer kartu su takrolimuzu ar sirolimuzu. Pacientus, kuriems būtinas toks preparatų derinys, reikia atidžiai stebėti dėl šalutinio poveikio, susijusio su preparato Tracleer ir takrolimuzo ar sirolimuzo koncentracijomis kraujyje.

Glibenklamidas: vartojant jį kartu su bozentanu, skiriamu po 125 mg dukart per parą 5 dienas, glibenklamido (CYP3A4 substrato) koncentracija plazmoje sumažėjo 40 %, kartu gali žymiai sumažėti hipoglikeminis poveikis. Bozentano plazmos koncentracijos taip pat sumažėjo 29 %. Be to, pacientams, kurie vartojo šį vaistų derinį, dažniau buvo stebėtas padidėjęs aminotransferazės aktyvumas. Ir glibenklamidas, ir bozentanas slopina tulžies druskų išskyrimo siurblių, o tuo galima paaiškinti aminotransferazių aktyvumo padidėjimą. Šio derinio nereikėtų vartoti. Duomenų apie vaistų sąveiką su kitais sulfonilurėjos preparatais nėra.

Rifampicinas: 9 sveikiems asmenims 7 dienas skyrus bozentano 125 mg dukart per parą kartu su stipriu CYP2C9 ir CYP3A4 induktoriumi rifampicinu, bozentano koncentracija plazmoje sumažėjo 58 %, o vienu atveju šis sumažėjimas siekė beveik 90 %. Dėl to tikimasi, kad skiriant kartu su rifampicinu, bozentano poveikis reikšmingai sumažės. Duomenų apie kitus CYP3A4 induktorius, pvz., karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną ir jonažoles, nepakanka, tačiau manoma, kad šiuos vaistinius preparatus vartojant kartu sumažės sisteminė bozentano ekspozicija. Negalima atmesti, kad veiksmingumo sumažėjimas bus kliniškai reikšmingas.

Lopinaviras ir ritonaviras (ir kiti ritonaviro suaktyvinami proteazės inhibitoriai): sveikiems savanoriams 9,5 paros vartojus 125 mg bozentano dukart per parą kartu su 400 mg lopinaviro ir 100 mg ritonaviro bozentano koncentracija plazmoje iš pradžių buvo maždaug 48 kartus didesnė negu išmatuotoji pavartojus vien bozentano. Devintą dieną bozentano koncentracija plazmoje buvo 5 kartus didesnė, nei pavartojus vien bozentano. Šią sąveiką greičiausia sukelia transportinių baltymų veikiamo patekimo į hepatocitus ir CYP3A4 slopinimas, kurį vykdo ritonaviras ir dėl kurio sumažėja bozentano klirensas. Jeigu vaistinio preparato skiriama kartu su lopinaviru ir ritonaviru arba kitais ritonaviro suaktyvinamais proteazės inhibitoriais, reikia atidžiai stebėti, ar pacientas toleruoja Tracleer.

Pavartojus kartu su bozentanu 9,5 paros, lopinaviro ir ritonaviro ekspozicija plazmoje sumažėjo iki kliniškai nereikšmingo kiekio (lopinaviro maždaug 14 %, o ritonaviro – 17 %), tačiau visiškos bozentano indukcijos pasiekta nebuvo, todėl negalima atmesti tolesnio proteazės inhibitorių mažėjimo. Patartina atitinkamai stebėti ŽIV gydymą. Panašus poveikis tikėtinas ir vartojant kitus ritonaviro suaktyvinamus proteazės inhibitorius (žr. 4.4 skyrių).

Kiti preparatai nuo retrovirusų: dėl duomenų stokos specialių rekomendacijų dėl kitų rinkoje esančių preparatų nuo retrovirusų duoti negalima. Pabrėžiama, kad dėl žymaus nevirapino hepatotoksinio poveikio, kuris gali dar padidėti dėl bozentano toksinio poveikio kepenims, šio derinio skirti nerekomenduojama.

Hormoniniai kontraceptikai: kartu vartojant bozentano po 125 mg dukart per parą 7 dienas kartu su viena geriamo kontraceptiko doze, kurios sudėtyje yra 1 mg noretisterono ir 35 mikrogramai etinilestradiolio, noretisterono AUC sumažėjo 14 %, o etinilestradiolio – 31 %. Tačiau kai kuriems asmenims noretisterono ekspozicija sumažėjo net iki 56 %, o etinilestradiolio – iki 66 %. Todėl vien tik hormoniniai kontraceptikai (nepriklausomai nuo jų vartojimo būdo: pvz., geriamieji, leidžiami, transderminiai ar implantuojamieji) nėra laikomi patikimu kontracepcijos būdu (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Varfarinas: vartojant jį kartu su bozentanu, skiriamu po 500 mg dukart per parą 6 dienas, S-varfarino (CYP2C9 substrato) ir R-varfarino (CYP3A4 substrato) koncentracija plazmoje sumažėjo atitinkamai 29 % ir 38 %. Klinikinė patirtis bozentaną skiriant kartu su varfarinu pacientams su PAH gydyti

parodė, kad nebuvo reikšmingų tarptautinio normalizuoto santykio (INR) ar varfarino dozės (lyginant pradinės dozės su dozėmis gydymo pabaigoje) pokyčių. Be to, tyrimo metu varfarino dozės pakeitimų dažnis dėl INR pokyčių ar dėl šalutinių poveikių buvo panašus ir bozentanu, ir placebo gydomiems pacientams. Varfarino ir panašių oralinių antikoagulantų dozės adaptuoti nereikia, kai vartojamas bozentanas, tačiau rekomenduojama intensyviau stebėti INR, ypač pradedant vartoti bozentaną ir titravimo laikotarpiu.

Simvastatinas: vartojant jį kartu su bozentanu, skiriamu po 125 mg dukart per parą 5 dienas, sumažėjo simvastatino (CYP3A4 substrato) koncentracija plazmoje, o jo aktyvaus β -hidroksirūgšties metabolito koncentracija atitinkamai sumažėjo 34 % ir 46 %. Vartojant kartu simvastatiną, bozentano koncentracijai plazmoje tai įtakos neturėjo. Reikėtų stebėti cholesterolio kiekį ir atitinkamai koreguoti dozavimą.

Ketokonazolas: 6 dienas vartojant bozentano 62,5 mg dukart per parą kartu su ketokonazolu, stipriu CYP3A4 inhibitoriumi, bozentano koncentracija plazmoje padidėjo maždaug 2 kartus. Preparato Tracleer dozių adaptuoti nebūtina. Nors tai ir nebuvo nustatyta atliekant *in vivo* tyrimus, panašaus bozentano koncentracijos plazmoje padidėjimo galima tikėtis ir su kitais stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., itrakonazolu arba ritonaviru). Tačiau, derinant preparatą su CYP3A4 inhibitoriumi, padidėja silpnai metabolizuojančių CYP2C9 pacientų rizika, kad bozentano koncentracija plazmoje gali padidėti dar labiau ir dėl to gali įvykti žalingų šalutinių reakcijų.

Epoprostenolis: riboti tyrimų, kurių metu 10 pediatriinių pacientų buvo gydyti bozentano ir epoprostenolio deriniu (AC-052-356 [BREATHE-3]), duomenys rodo, kad ir vartojant vieną, ir kelias dozes, bozentano C_{max} ir AUC reikšmės buvo tokios pat pacientams, kurie buvo gydomi ilgalaikėmis epoprostenolio infuzijomis ar nebuvo gydomi šiuo metodu (žr. 5.1 skyrių).

Sildenafilis: sveikiems savanoriams 6 dienas vartojant po 125 mg bozentano dukart per parą (stabili būklė) kartu su sildenafiliu, skiriamu po 80 mg tris kartus per parą (esant pusiausvyrinei koncentracijai), sildenafilio AUC sumažėja 63 %, o bozentano AUC padidėja 50 %. Rekomenduojama atsargiai skirti šiuos preparatus kartu.

Tadalafilis: bozentanas (po 125 mg du kartus per parą) 42 % sumažino sisteminę tadalafilio (40 mg kartą per parą) ekspoziciją ir 27 % sumažino jo C_{max} , kai vaistiniai preparatai buvo vartojami kartu ir daugkartinėmis dozėmis. Tadalafilis neturėjo įtakos bozentano ar jo metabolitų ekspozicijai (AUC ir C_{max}).

Digoksinas: 7 dienas vartojant digoksino kartu su bozentanu, skiriamu po 500 mg dukart per parą, digoksino AUC sumažėjo 12 %, C_{max} sumažėjo 9 %, o C_{min} – 23 %. Šios sąveikos mechanizmas gali būti P-glikoproteino indukcija. Mažai tikėtina, kad ši sąveika yra kliniškai reikšminga.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumo, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (teratogeniškumą, embriotoksiškumą, žr. 5.3 skyrių). Nėra patikimų duomenų apie Tracleer vartojimą nėščioms moterims. Potenciali rizika žmonėms vis dar nežinoma. Tracleer nėštumo metu skirti draudžiama (žr. 4.3. skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys

Prieš skiriant gydymą Tracleer vaisingo amžiaus moterims reikia patikrinti, ar moteris nėra nėščia, tinkamai patarti dėl patikimų kontracepcijos metodų vartojimo ir pradėti taikyti patikimą kontracepcijos metodą. Pacientės ir vaistinį preparatą išrašantys gydytojai privalo žinoti, kad dėl

galimų farmakokinetinių sąveikų, vartojant Tracleer, hormoniniai kontraceptikai gali tapti neveiksmingi (žr. 4.5 skyrių). Todėl vaisingo amžiaus moterys turėtų nevartoti hormoninių kontraceptikų (įskaitant geriamas, švirkščiamas, poodines arba implantuojamas formas) kaip vienintelio kontracepcijos metodo, jos turi vartoti papildomas ar alternatyvias veiksmingas kontracepcijos priemones. Esant bet kokioms abejonėms, kokį kontracepcijos metodą pasiūlyti konkrečiai pacientei, reikia pasikonsultuoti su ginekologu. Dėl galimo hormoninių kontraceptikų neveiksmingumo gydymo Tracleer metu, taip pat įvertinant tai, kad nėštumo metu smarkiai padidėja plautinės hipertenzijos rizika, gydymo Tracleer metu rekomenduojama vieną kartą per mėnesį atlikti nėštumo testą, kad būtų galima anksti nustatyti nėštumą.

Žindymas

Pranešimo apie atvejį duomenys teigia, kad bozentanas mažoje koncentracijoje yra aptinkamas žmogaus piene. Nėra pakankamai informacijos apie bozentano poveikį žindomiems kūdikiams. Rizikos žindomiems kūdikiams atmesti negalima. Tracleer nerekomenduojama vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė poveikį sėklidėms (žr. 5.3 skyrių). Klinikiniame tyrime, kuriame buvo tiriamas bozentano poveikis sėklidžių funkcijai PAH sergantiems pacientams vyrams, po 6 gydymo bozentanu mėnesių šešiams iš 24 tiriamųjų (25 %) buvo stebėta bent 50 % sumažėjusi spermos koncentracija nuo pradinio lygio. Remiantis šiais duomenimis ir ikiklinikiniais tyrimais, negalima atmesti, kad bozentanas gali pasižymėti žalingu poveikiu vyrų spermatogenezei. Berniukams negalima atmesti ilgalaikio poveikio vaisingumui po gydymo bozentanu.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tiesioginio Tracleer poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus specialių tyrimų neatlikta. Vis dėlto Tracleer gali sukelti hipotenziją, dėl to gali pasireikšti svaigulys, neryškus regėjimas ar apalpinimas, kurie gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

20-tyje placebo kontroliuojamų studijų, atliktų tiriant įvairias terapines indikacijas, iš viso bozentanu buvo gydyti 2 486 pacientai, vartoję nuo 100 mg iki 2 000 mg vaisto dozes, ir 1 838 pacientai, vartoję placebo. Vidutinė gydymo trukmė buvo 45 savaitės. Nepageidaujamos reakcijos pasireiškė ne mažiau nei 1 % bozentaną vartojusių pacientų ne mažiau nei 0,5 % dažniau nei placebo grupėje. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas (11,5 %), edema / skysčių susilaikymas (13,2 %), nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai (10,9 %) ir anemija / hemoglobino kiekio sumažėjimas (9,9 %).

Gydymas bozentanu buvo susietas su nuo dozės priklausomu kepenų aminotransferazių aktyvumo padidėjimu ir hemoglobino koncentracijos sumažėjimu (žr. 4.4 skyrių).

Vaisto sukeliamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos 20-ties placebo kontroliuojamų bozentano tyrimų metu ir vaistiniam preparatui patekus į rinką, klasifikuojamos pagal dažnį, vartojant šias sąvokas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retos ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Kliniškai reikšmingų skirtumų, susijusių su nepageidaujamomis reakcijomis, nei visame duomenų rinkinyje, nei vartojant skirtingoms patvirtintoms indikacijoms nenustatyta.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažni	Anemija, hemoglobino kiekio sumažėjimas (žr. 4.4 skyrių)

	Dažnis nežinomas	Anemija arba hemoglobino kiekio sumažėjimas, dėl kurių reikia raudonųjų kraujo kūnelių perpylimo ¹
	Nedažni	Trombocitopenija ¹
	Nedažni	Neutropenija, leukopenija ¹
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažni	Padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant dermatitą, niežėjimą ir bėrimą) ²
	Reti	Anafilaksija ir (arba) angioneurozinė edema ¹
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Galvos skausmas ³
	Dažni	Sinkopė ^{1, 4}
Akių sutrikimai	Dažnis nežinomas	Neryškus regėjimas ¹
Širdies sutrikimai	Dažni	Palpitacijos ^{1, 4}
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Veido ir kaklo paraudimas
	Dažni	Hipotenzija ^{1, 4}
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Nosies užgulimas ¹
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni	Gastroezofaginio reflukso liga Viduriavimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Labai dažni	Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimo rezultatai (žr. 4.4 skyrių)
	Nedažni	Aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, susijęs su hepatitu (įskaitant galimą paūmėjimą sergant hepatitu) ir (arba) gelta ¹ (žr. 4.4 skyrių)
	Reti	Kepenų cirozė, kepenų nepakankamumas ¹
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni	Eritema
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Edema, skysčių susilaikymas ⁵

¹ Duomenys, gauti vaistiniam preparatui patekus į rinką, dažnis pagrįstas statistinio modeliavimo placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenimis.

² Pranešta, kad padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškė 9,9 % bozentaną vartojusių pacientų ir 9,1 % vartojusių placebo.

³ Pranešta, kad galvos skausmą patyrė 11,5 % bozentaną vartojusių pacientų ir 9,8 % vartojusių placebo.

⁴ Šio tipo reakcijas galima susieti ir su gydoma liga.

⁵ Pranešta, kad edema arba skysčių susilaikymas pasireiškė 13,2 % bozentaną vartojusių pacientų ir 10,9 % vartojusių placebo.

Porinkodariniu laikotarpiu labai retais atvejais pacientams, kurie sirgo daugeliu lydinčiųjų ligų ir vartojo kitus vaistus, po ilgalaikio gydymo Tracleer išsivystė nepaaiškinama kepenų cirozė. Taip pat buvo retų pranešimų apie kepenų nepakankamumo atvejus. Tokie atvejai patvirtina būtinybę griežtai laikytis kas mėnesį atliekamų kepenų funkcijos patikrinimų grafiko visą gydymo Tracleer laikotarpį (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Nekontroliuojami klinikiniai pediatrijos pacientų tyrimai

Saugumo profilis atliekant pirmąjį nekontroliuojamą pediatrijos pacientų tyrimą, kurio metu buvo naudojamos plėvele dengtos tabletės (BREATHE-3: n = 19, vidutinis amžius 10 metų [nuo 3 iki 15 metų], dukart per parą buvo vartojama 2 mg/kg atvirojo tyrimo bozentano, gydymas truko 12 savaičių), buvo panašus į pagrindiniuose suaugusiųjų, sergančių PAH, tyrimuose nustatytą saugumo profilį. Tyrime BREATHE-3 dažniausiai pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų buvo veido raudonis (21 %), galvos skausmas ir nenormalūs kepenų tyrimų rezultatai (po 16 %).

Į nekontroliuojamų vaikų PAH tyrimų, atliktų bozentano 32 mg disperguojamosiomis tabletėmis, (FUTURE 1/2, FUTURE 3/pratęsimas), jungtinę analizę buvo įtraukta iš viso 100 vaikų, gydytų bozentanu 2 mg/kg du kartus per parą ($n = 33$), 2 mg/kg tris kartus per parą ($n = 31$) arba 4 mg/kg du kartus per parą ($n = 36$). Įtraukimo į tyrimą metu šeši pacientai buvo nuo 3 mėnesių iki 1 metų amžiaus, 15 vaikų buvo nuo 1 iki mažiau nei 2 metų amžiaus ir 79 buvo nuo 2 iki 12 metų amžiaus. Vidutinė gydymo trukmė buvo 71,8 savaitės (svyravo nuo 0,4 iki 258 savaičių).

Saugumo profilis šioje jungtinėje nekontroliuojamų vaikų tyrimų analizėje buvo panašus į stebėtus bandomuosiuose tyrimuose su PAH sergančiais suaugusiais pacientais, išskyrus infekcijas, kurios buvo dažniau stebėtos suaugusiesiems nei vaikams (69,0 %, palyginti su 41,3 %). Šis infekcijų dažnio skirtumas iš dalies gali būti dėl ilgesnės gydymo trukmės medianos vaikų grupėje (vidutiniškai 71,8 savaitės), palyginti su suaugusiųjų grupe (vidutiniškai 17,4 savaitės). Dažniausi nepageidaujami reiškiniai buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (25 %), plautinė (arterinė) hipertenzija (20 %), nazofaringitas (17 %), karščiavimas (15 %), vėmimas (13 %), bronchitas (10 %), pilvo skausmas (10 %) ir viduriavimas (10 %). Nebuvo nepageidaujamų reiškinų dažnio skirtumo tarp pacientų, jaunesnių ir vyresnių nei 2 metų amžiaus, tačiau tai pagrįsta tik 21 vaiku, jaunesniu nei 2 metų, įskaitant 6 pacientus nuo 3 mėnesių iki 1 metų amžiaus. Nepageidaujami kepenų sutrikimo ir anemijos / hemoglobino sumažėjimo reiškiniai atitinkamai pasireiškė 9 % ir 5 % pacientų.

Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame tyrime, atliktame su PPHN sergančiais pacientais (FUTURE-4), iš viso 13 naujagimių buvo gydyti bozentano disperguojamosiomis tabletėmis 2 mg/kg du kartus per parą doze (8 pacientai gavo placebo). Vidutinė gydymo bozentanu ir placebo trukmė buvo atitinkamai 4,5 dienos (nuo 0,5 iki 10,0 dienų) ir 4,0 dienos (nuo 2,5 iki 6,5 dienos). Dažniausi nepageidaujami reiškiniai bozentanu ir placebo gydytiems pacientams buvo atitinkamai anemija arba sumažėjęs hemoglobino kiekis (7 ir 2 pacientai), generalizuota edema (3 ir 0 pacientų) bei vėmimas (2 ir 0 pacientų).

Laboratorinių tyrimų pokyčiai

Kepenų funkcijos tyrimų pokyčiai

Klinikinės programos metu nuo dozės priklausomas kepenų aminotransferazių aktyvumo padidėjimas paprastai atsirasdavo per pirmas 26 gydymo savaites, išsivystydavo palaipsniui ir dažniausiai buvo besimptomis. Patekus produktui į rinką buvo duomenų apie retai pasitaikiusius kepenų cirozės ir kepenų nepakankamumo atvejus.

Šio šalutinio poveikio mechanizmas neaiškus. Šis aminotransferazių aktyvumo padidėjimas gali savaime išnykti tęsiant palaikomąją Tracleer dozę arba dozę sumažinus, tačiau gali prireikti padaryti gydymo pertrauką arba nutraukti gydymą (žr. 4.4 skyrių).

20 integruotų placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu kepenų aminotransferazių aktyvumas ≥ 3 kartus viršijo viršutinę normos ribą (VNR) 11,2 % pacientų, gydytų bozentanu, palyginti su 2,4 % pacientų, gydytų placebo. Iki $\geq 8 \times$ VNR šis kiekis padidėjo 3,6 % bozentanu gydytų pacientų ir 0,4 % gydytų placebo. Aminotransferazių aktyvumo padidėjimas buvo susijęs su bilirubino padidėjimu ($\geq 2 \times$ VNR) be tulžies obstrukcijos požymių 0,2 % (5 pacientams) bozentanu ir 0,3 % (6 pacientams) placebo gydytų pacientų.

100 PAH sergančių vaikų, dalyvavusių FUTURE 1/2 ir FUTURE 3/pratęsimas nekontroliuojamuose vaikų tyrimuose, jungtinėje analizėje kepenų aminotransferazių aktyvumo padidėjimas $\geq 3 \times$ VNR buvo stebėtas 2 % pacientų.

FUTURE-4 tyrime, į kurį buvo įtraukta 13 naujagimių, sergančių PPHN, gydytų bozentanu 2 mg/kg du kartus per parą mažiau nei 10 dienų (nuo 0,5 iki 10,0 dienų), gydymo metu nebuvo kepenų aminotransferazių aktyvumo padidėjimo $\geq 3 \times$ VNR atvejų, tačiau pasitaikė vienas hepatito, pasireiškusio po 3 dienų po gydymo bozentanu, atvejis.

Hemoglobinas

Placebu kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose suaugusiems apie hemoglobino koncentracijos sumažėjimą žemiau 10 g/dl nuo tyrimo pradžios buvo pranešta 8,0 % pacientų, gydytų bozentanu, ir 3,9 % pacientų, gydytų placebo (žr. 4.4 skyrių).

Jungtinėje 100 PAH sergančių vaikų iš nekontroliuojamų vaikų tyrimų FUTURE 1/2 ir FUTURE 3/pratęsimas analizėje sumažėjusi hemoglobino koncentracija žemiau 10 g/dl buvo stebėta 10,0 % pacientų. Nėbuvo sumažėjimo žemiau 8 g/dl.

FUTURE-4 tyrimo metu 6 iš 13 bozentanu gydytų naujagimių, sergančių PPHN, patyrė hemoglobino kiekio sumažėjimą nuo normos ribų pradiniam lygyje iki apatinės normos ribos gydymo metu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Bozentanas buvo skiriamas kaip viena dozė iki 2 400 mg sveikiems tiriamiesiems ir iki 2 000 mg per parą 2 mėnesius pacientams, sergantiems kitomis ligomis nei plautinė hipertenzija. Dažniausiai pasitaikiusi nepageidaujama reakcija buvo silpnas ar vidutinio stiprumo galvos skausmas.

Didelis perdozavimas gali sukelti žymią hipotenziją, kuriai reikia aktyvaus širdies ir kraujagyslių sistemos gydymo. Vaistiniam preparatui esant rinkoje buvo nustatytas vienas perdozavimas 10 000 mg Tracleer, kurį pavartojo suaugęs vyras. Jam atsirado pykinimo, vėmimo, sumažėjusio kraujospūdžio, svaigulio, prakaitavimo ir neryškaus regėjimo simptomai. Jis visiškai pagijo per 24 valandas po to, kai pradėjo vartoti vaistus, palaikančius kraujospūdį. Pastaba: dializės metu bozentanas nepašalinamas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti antihipertenziniai vaistai, ATC kodas – C02KX01

Veikimo mechanizmas

Bozentanas yra dvigubas endotelio receptorių antagonistas (ERA), turintis afinitetą endotelino A ir B (ET_A ir ET_B) receptoriams. Bozentanas mažina ir plaučių, ir sisteminį kraujagyslių pasipriešinimą, padidindamas minutinį širdies tūrį, bet nepadidindamas širdies susitraukimų dažnio.

Neurohormonas endotelinas-1 (ET-1) yra vienas iš stipriausių žinomų vazokonstriktorių, jis taip pat gali skatinti fibrozę, ląstelių proliferaciją, širdies hipertrofiją ir remodeliavimą ir yra prouždegiminis. Šis poveikis medijuojamas endotelinui jungiantis su ET_A ir ET_B receptoriais, esančiais endotelyje ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse. ET-1 koncentracija audiniuose ir plazmoje padidėja esant kai kuriems širdies ir kraujagyslių sutrikimams bei jungiamojo audinio ligoms, įskaitant PAH, sklerodermiją, ūmų ir lėtinį širdies nepakankamumą, miokardo išemiją, sisteminę hipertenziją ir aterosklerozę, todėl manoma, kad vystantis šioms ligoms pagrindinį vaidmenį vaidina ET-1. Esant PAH ir širdies funkcijos nepakankamumui, kai nėra endotelino receptorių antagonizmo, padidėjusios ET-1 koncentracijos stipriai koreliuoja su šių ligų sunkumu ir prognoze.

Bozentanas konkuruoja su abiem ET_A ir ET_B receptoriais, susijungdamas su ET-1 ir kitais ET peptidais, jo afinitetas ET_A receptoriams ($K_i = 4,1\text{--}43$ nanomolių) kiek didesnis nei ET_B receptoriams

($K_i = 38-730$ nanomolių). Bozentanas yra specifinis ET receptorių antagonistas ir nesijungia su kitais receptoriais.

Veiksmingumas

Gyvūnų modeliai

Plautinės hipertenzijos gyvūnų modeliuose lėtinis bozentano vartojimas sumažino plaučių kraujagyslių pasipriešinimą ir sumažino plaučių kraujagyslių ir dešiniojo skilvelio hipertrofiją. Plaučių fibrozės gyvūnų modelyje bozentanas sumažino kolageno sankaupą plaučiuose.

Veiksmingumas suaugusiems pacientams, kurie serga plautine arterine hipertenzija

Du randomizuoti, dvigubai akli, daugiacentriniai, placebo kontroliuoti klinikiniai tyrimai buvo atlikti su 32 (tyrimas AC-052-351) ir 213 (tyrimas AC-052-352 [BREATHE-1]) suaugusių pacientų, sergančių III–IV PSO funkcinės klasės PAH (pirminė plautinė hipertenzija arba antrinė plautinė hipertenzija dažniausiai dėl sklerodermijos). 4 savaites dukart per parą pavartojus 62,5 mg bozentano, šiuose tyrimuose tirtos palaikomosios dozės buvo 125 mg dukart per parą AC-052-351 tyrime ir 125 mg dukart per parą ir 250 mg dukart per parą AC-052-352 tyrime.

Bozentanas buvo papildomai skirtas prie šiuo metu pacientams taikomo gydymo, kuriame galėjo būti antikoagulantų, vazodilatatorių (pvz., kalcio kanalų blokatorių), diuretikų, deguonies ir digoksino kombinacijos, tačiau ne epoprostenolis. Kontrolė buvo placebo bei dabartinė terapija.

Pirminis kiekvieno tyrimo vertinimo kriterijus buvo pokyčiai, einant 6 minutes tam tikrą atstumą pėsčiomis, 12-tą savaitę pirmojo tyrimo metu ir 16-tą savaitę antrojo tyrimo metu. Abiejų tyrimų metu gydant preparatu Tracleer fizinis pajėgumas žymiai padidėjo. Placebu pakoreguotas nueito atstumo padidėjimas, palyginti su tyrimo pradžia, buvo 76 metrai ($p = 0,02$; t-testas) ir 44 metrai ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U testas) pirminio vertinimo atitinkamai kiekvieno tyrimo metu. Skirtumai tarp dviejų grupių 125 mg dukart per parą ir 250 mg dukart per parą nebuvo statistiškai reikšmingi, tačiau buvo stebėta tendencija gerėti fiziniam pajėgumui vartojant po 250 mg preparato dukart per parą.

Pėsčiomis nueito atstumo pagerėjimas buvo matomas po 4 savaičių gydymo, akivaizdus po 8 savaičių gydymo ir išliko iki 28 savaičių gydymame dvigubai aklu būdu pacientų populiacijos poaibyje.

Atlikus reaguojančių į gydymą 95 pacientų, vartojančių po 125 mg bozentano dukart per parą placebo kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose, retrospektyvią nueito pėsčiomis atstumo, PSO funkcinės klasės ir dusulio analizę, nustatyta, jog 8 savaitę 66 pacientų būklė pagerėjo, 22 – liko stabili ir 7 pablogėjo. Iš 22 pacientų, kurių būklė 8 savaitę buvo stabili, 6 būklė pagerėjo 12/16 savaitę, o 4 būklė pablogėjo, palyginti su tyrimo pradžia. Iš 7 pacientų, kurių būklė 8 savaitę pablogėjo, 3 būklė pagerėjo 12/16 savaitę, o 4 būklė pablogėjo, palyginti su tyrimo pradžia.

Invaziniai hemodinaminiai parametrai buvo nustatyti tik pirmo tyrimo metu. Gydant su bozentanu žymiai padidėjo širdies indeksas, susijęs su žymiu plaučių arterijos spaudimo, plaučių kraujagyslių pasipriešinimo ir vidutinio dešiniojo prieširdžio spaudimo sumažėjimu.

PAH simptomų sumažėjimas buvo tiriamas gydant bozentanu. Dusulio matavimas ėjimo testų metu parodė pagerėjimą pacientams, kurie buvo gydomi bozentanu. AC-052-352 tyrime 92 % iš 213 pacientų tyrimo pradžioje PSO funkcinė būklė buvo priskirta III klasei, 8 % – IV klasei. Gydant bozentanu PSO funkcinė klasė pagerėjo 42,4 % pacientų (gydant placebo – 30,4 %). Bendras PSO funkcinės klasės pokytis abiejų bandymų metu buvo žymiai geresnis pacientams, gydomiems bozentanu, palyginti su pacientais, kurie buvo gydomi placebo. Gydymas bozentanu buvo siejamas su žymiu klinikinio pablogėjimo masto sumažinimu, palyginti su placebo per 28 savaites (atitinkamai 10,7 % palyginti su 37,1 %; $p = 0,0015$).

Atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, daugiacentrio, placebo kontroliuojamo tyrimo (AC-052-364 [EARLY]) metu 185 pacientai, sergantys PSO II funkcinės klasės PAH (vidutinė gydymo pradžioje

per 6 minutes nueinama distancija – 435 metrai), 4 savaites dukart per parą vartojo 62,5 mg bozentano, po to 6 mėnesius dukart per parą 125 mg bozentano (n = 93) arba placebo (n = 92). Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie anksčiau nuo PAH gydyti nebuvo (n = 156) arba kurie buvo gydyti pastovia sildenafilio doze (n = 29). Pirmaeilės vertinamosios baigtys buvo plaučių kraujagyslių pasipriešinimo (PKP), palyginti su baziniu, procentinis pokytis ir po 6 gydymo mėnesių per 6 minutes nueinamo atstumo pokytis, palyginti su placebo vartojusių pacientų. Toliau lentelėje pateikti iš anksto nustatytos protokolo analizės rezultatai.

	PKP (din. sek/cm ⁵)		Per 6 min. nueitas atstumas (m)	
	Placebas (n = 88)	Bozentanas (n = 80)	Placebas (n = 91)	Bozentanas (n = 86)
Pradinis rodiklis (PR); vidurkis (SP)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Skirtumas palyginti su PR; vidurkis (SP)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Gydymo poveikiai	-22,6 %		19	
95 % PL	-34; -10		-4; 42	
P vertė	< 0,0001		0,0758	

PL = pasikliautinumo ribos; PKP = plaučių kraujagyslių pasipriešinimas; SP = standartinis nuokrypis.

Gydymas bozentanu buvo susijęs su klinikinės būklės blogėjimo rodiklio, apibrėžto kaip simptominio progresavimo, hospitalizavimo dėl PAH ir mirties sudėtinis rodiklis, sumažėjimu lyginant su placebo vartojimu (proportinis rizikos sumažėjimas buvo 77 %, 95 % pasikliautinis intervalas [PI] = 20 – 94 %, p = 0,0114). Gydymą poveikį lėmė ligos simptomų progresavimo pagerėjimas. Dėl PAH pasunkėjimo reikėjo guldyti į stacionarą vieną pacientą iš bozentanu gydomos grupės ir tris pacientus iš placebo gydomos grupės. Kiekvienoje grupėje per 6 mėnesių dvigubai aklu būdu atliktą tyrimo laikotarpį buvo tik po vieną mirties atvejį, todėl neįmanoma padaryti išvadų dėl išgyvenamumo.

Ilgalaikiai duomenys gauti iš visų 173 pacientų, kurie buvo gydomi bozentanu kontroliuojamos fazės metu ir (arba) gydymas placebo jiems buvo pakeistas gydymu bozentanu EARLY studijos atvirosios tęstinės fazės metu. Vidutinė gydymo bozentanu trukmė buvo $3,6 \pm 1,8$ metų (ne ilgiau nei 6,1 metų); 73 % pacientų buvo gydyti ne trumpiau nei 3 metus, o 62 % ne trumpiau nei 4 metus. Prireikus atvirosios tęstinės fazės metu pacientams buvo galima skirti papildomą PAH gydymą. Daugeliui pacientų buvo diagnozuota idiopatinė arba paveldėta PAH (61 %). Iš viso 78 % pacientų liga ir toliau buvo priskiriama II funkcinėi klasei pagal PSO klasifikaciją. Kaplan-Meier metodu apskaičiuota išgyvenimo trukmė po 3 metų gydymo buvo 90 %, o po 4 metų gydymo – 85 %. Tais pačiais laiko momentais 88 % ir 79 % pacientų PAH nepablogėjo (tai nustatyta pagal mirtis dėl visų priežasčių, plaučių transplantaciją, prieširdžių septostomiją bei į veną arba po oda leidžiamų prostanojų gydymo pradžią). Ankstesnio gydymo placebo dvigubai koduotoje fazėje arba gydymo kitais vaistais pradėjimo atviruoju tęstiniu periodu santykinis poveikis nežinomas.

Atliekant prospektyvinį, daugiacentrį, randomizuotą, dvigubai akla placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą (AC-052-405 [BREATHE-5]), III PSO funkcinės klasės ir Eisenmengerio fiziologijos pacientai, sergantys PAH, susijusia su įgimta širdies liga, 4 savaites vartojo bozentaną 62,5 mg du kartus per parą, po to kitas 12 savaičių 125 mg du kartus per parą (n = 37; 31 iš jų turėjo dvikryptį šuntą, dažniausiai iš dešinės į kairę). Pirminis tikslas buvo parodyti, kad bozentanas nepadidina hipoksemijos. Po 16 savaičių vartojant Tracleer vidutinis išotinis deguonimi padidėjo 1,0 % (95 % PI -0,7 %–2,8 %), palyginti su placebo (n = 17); tokiu būdu nustatyta, kad bozentanas nepadidina hipoksemijos. Bozentano grupėje žymiai sumažėjo plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (ryškiausiai poveikis buvo stebimas pacientų su dvikrypčiu intrakardiniu šuntu subgrupėje). Po 16 savaičių gydymas koreguotas atsižvelgiant į placebo per 6 minutes nueitas atstumas padidėjo 53 metrais (p = 0,0079), tai rodo fizinio pajėgumo pagerėjimą. Dvidešimt šeši pacientai toliau vartojo bozentano 24 savaičių BREATHE-5 studijos atvirojoje tęstinėje fazėje (AC-052-409) (vidutinė gydymo trukmė = $24,4 \pm 2,0$ savaičių) ir, iš esmės, veiksmingumas išliko.

16 pacientų, sergančių PAH, kurių PSO III funkcinė klasė susijusi su ŽIV infekcija, buvo įtraukti į atvirą nepalyginamąjį tyrimą (AC-052-362 [BREATHE-4]). Jo metu pacientai buvo gydomi 62,5 mg bozentano du kartus per parą 4 savaites, po to kitas 12 savaičių – 125 mg du kartus per parą. Po

16 savaičių, palyginti su pradiniu lygiu, žymiai pagerėjo fizinis pajėgumas: vidutinis pagerėjimas 6 minučių ėjimo tyrime buvo 91,4 metro pailgėjęs atstumas nuo vidutinių 332,6 metrų tyrimo pradžioje ($p < 0,001$). Negalima pateikti oficialių išvadų dėl bozentano poveikio priešretrovirusinių vaistų veiksmingumui (žr. 4.4 skyrių).

Nėra studijų, įrodančių gydymo Tracleer teigiamą poveikį gyvenimo trukmei. Tačiau visiems 235 pacientams, kurie buvo gydyti bozentanu dviejose pagrindinėse placebo kontroliuotose studijose (AC-052-351 ir AC-052-352) ir (ar) jų dviejuose nekontroliuotose, atviruose tęsiniuose, ilgą laiką buvo registruojami gyvybiniai parametrai. Vidutinė gydymo bozentanu trukmė buvo $1,9 \pm 0,7$ metų (min.: 0,1 metų, maks.: 3,3 metų) ir pacientai vidutiniškai buvo stebimi $2,0 \pm 0,6$ metų. Daugumai pacientų buvo diagnozuota pirminė plautinė hipertenzija (72 %) ir dauguma jų buvo priskirti III PSO funkciniai klasei (84 %). Šioje bendroje populiacijoje išgyvenamumas po 1 ir 2 metų nuo gydymo bozentanu pradžios, apskaičiuotas Kaplan-Meier metodu, buvo atitinkamai 93 % ir 84 %. Gyvenimo trukmė buvo trumpesnė tų pacientų, kurie sirgo PAH, išsivysčiusia dėl sisteminės sklerozės. Šie rezultatai galėjo būti paveikti pradėto gydymo su epoprostenoliu 43 iš 235 pacientų.

Tyrimai, atlikti su vaikais, sergančiais plautine arterine hipertenzija

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bozentano plėvele dengtos tabletės buvo įvertintos atviro nekontroliuojamo klinikinio tyrimo metu 19 vaikų populiacijos pacientų nuo 3 iki 15 metų, sergančių PAH. Šis tyrimas pirmiausia buvo sumodeliuotas kaip farmakokinetikos tyrimas (žr. 5.2 skyrių). Pacientai sirgo pirmine plautine hipertenzija (10 pacientų) arba PAH, susijusia su įgimtomis širdies ligomis (9 pacientai) ir tyrimo pradžioje jie priklausė II ($n = 15$, 79 %) arba III ($n = 4$, 21 %) PSO funkciniai klasei. Pacientai buvo padalinti į tris dozavimo grupes, atsižvelgiant į jų svorį ir 12 savaičių jiems buvo skiriama maždaug 2 mg/kg bozentano 2 kartus per parą. Pusė pacientų kiekvienoje grupėje jau buvo gydomi intraveniškai epoprostenoliu, ir epoprostenolio dozė buvo pastovi tyrimų metu.

Hemodinamika buvo išmatuota 17 pacientų. Vidutinis širdies indekso padidėjimas, palyginti su tyrimo pradžia, buvo $0,5 \text{ l/min./m}^2$, vidutinis plaučių arterijos spaudimo sumažėjimas buvo 8 mm Hg, o vidutinis PKP buvo $389 \text{ din}\cdot\text{sek./cm}^5$. Šis hemodinamikos pagerėjimas, palyginti su tyrimo pradžia, buvo panašus ir kartu vartojant epoprostenolį, ir be jo. Fizinio krūvio testo parametrų pokyčiai 12 savaitę nuo tyrimo pradžios buvo nepastovūs ir nereikšmingi.

FUTURE 1/2 (AC-052-365/AC-052-367)

FUTURE 1 buvo atviras, nekontroliuojamas tyrimas, kuris buvo atliekamas su bozentano disperguojamųjų tablečių forma, skiriant 4 mg/kg palaikomąją dozę du kartus per parą 36 pacientams nuo 2 iki 11 metų amžiaus. Pradžioje šis tyrimas buvo sumodeliuotas kaip farmakokinetikos tyrimas (žr. 5.2 skyrių). Pradžioje pacientai sirgo idiopatine (31 pacientas [86 %]) arba šeimine (5 pacientai [14 %]) PAH ir buvo II PSO funkcinės klasės ($n = 23$, 64 %) arba III klasės ($n = 13$, 36 %). FUTURE 1 tyrime gydymo tiriamuoju preparatu trukmės mediana buvo 13,1 savaitės (nuo 8,4 iki 21,1). 33 iš šių pacientų buvo tęsiamas gydymas bozentano disperguojamosiomis tabletėmis 4 mg/kg doze du kartus per parą FUTURE 2 nekontroliuojamoje pratęsimo fazėje, ir viso gydymo trukmės mediana buvo 2,3 metų (nuo: 0,2 iki 5,0 metų). Pradiniame lygyje FUTURE 1 tyrime 9 pacientai vartojo epoprostenolį. Tyrimo metu 9 pacientams buvo naujai pradėtas PAH specifinis vaistas. Kaplan-Meier PAH pablogėjimo įvykių nebuvimo vertinimo kriterijus (mirtis, plaučių transplantacija ar hospitalizacija dėl PAH pablogėjimo) 2 metais buvo 78,9 %. Kaplan-Meier bendro išgyvenamumo vertinimas 2 metais buvo 91,2 %.

FUTURE 3 (AC-052-373)

Šiame atviraime, atsitiktinių imčių tyrime su bozentano 32 mg disperguojamosiomis tabletėmis 64 vaikai su stabilia PAH nuo 3 mėnesių iki 11 metų amžiaus buvo randomizuoti į 24 savaičių gydymo bozentanu 2 mg/kg du kartus per parą ($n = 33$) arba 2 mg/kg tris kartus per parą ($n = 31$) grupę. 43 (67,2 %) buvo ≥ 2 metų iki 11 metų amžiaus, 15 (23,4 %) buvo nuo 1 iki 2 metų amžiaus ir 6 (9,4 %) buvo nuo 3 mėnesių iki 1 metų amžiaus. Tyrimas pirmiausia buvo sukurtas kaip farmakokinetikos tyrimas (žr. 5.2 skyrių) ir veiksmingumo vertinimo kriterijai buvo tik žvalgomieji. PAH etiologija pagal Dana Point klasifikaciją apėmė idiopatinę PAH (46 %), paveldimą PAH (3 %), antrinę PAH po

korekcinės širdies operacijos (38 %) ir su įgimta širdies liga susijusią PAH su sisteminiais plaučių šuntais, įskaitant Eizenmengerio sindromą (13 %). Gydomo tiriamuoju vaistiniu preparatu pradžioje pacientai buvo PSO I funkcinės klasės (n = 19, 29 %), II klasės (n = 27, 42 %) arba III klasės (n = 18, 28 %). Įtraukimo į tyrimą metu pacientai buvo gydomi PAH vaistais (dažniausiai tik 5-ojo tipo fosfodiesterazės inhibitoriumi [sildenafiliu] [35,9 %], tik bozentanu [10,9 %] ir bozentano, iloprostro bei sildenafilio deriniu – [10,9 %]) ir tęsė savo gydymą nuo PAH tyrimo metu.

Tyrimo pradžioje mažiau nei pusė į tyrimą įtrauktų pacientų (45,3 % [29/64]) buvo gydomi tik bozentanu nederinant su kitais PAH vaistais. 40,6 % (26/64) toliau vartojo bozentano monoterapiją 24 savaitių gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu laikotarpiu be PAH pablogėjimo. Bendros į tyrimą įtrauktos populiacijos (64 pacientai) analizė parodė, kad dauguma liko mažiausiai stabilūs (t. y. be pablogėjimo), remiantis ne vaikų PSO funkcinės klasės vertinimu (97 % du kartus per parą, 100 % tris kartus per parą) bei gydytojo bendru klinikiniu įspūdžiu (94 % du kartus per parą, 93 % tris kartus per parą) gydymo laikotarpiu. Kaplan-Meier PAH pablogėjimo įvykių nebuvimo vertinimo kriterijus (mirtis, plaučių transplantacija ar hospitalizacija dėl PAH pablogėjimo) 24 savaitę buvo 96,9 % ir 96,7% atitinkamai dviejų kartų per parą ir trijų kartų per parą grupėse.

Nebuvo klinikinės naudos įrodymų su 2 mg/kg tris kartus per parą doze, palyginti su 2 mg/kg du kartus per parą doze.

Tyrimas, atliktas su naujagimiais, sergančiais naujagimių persistuojančia plautine hipertenzija (PPHN)

FUTURE 4 (AC-052-391)

Tai buvo dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, atsitiktinių imčių tyrimas su neišnešiotais ir išnešiotais naujagimiais (36–42 savaitių nėštumo amžius), sergančiais PPHN. Pacientams su suboptimaliu atsaku į inhaliuojamą azoto oksidą (iNO), nepaisant mažiausiai 4 valandų nuolatinio gydymo, buvo taikomas gydymas bozentano disperguojamosiomis tabletėmis 2 mg/kg du kartus per parą (N = 13) arba placebo (N = 8) per nazogastrinį vamzdelį kaip papildomas iNO gydymas arba iki gydymo nesėkmės (apibūdinama kaip ekstrakorporinės membraninės oksigenacijos [ECMO] arba alternatyvių plaučių vazodilatatorių inhaliacijos poreikis) daugiausiai 14 dienų.

Vidutinė gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu trukmė buvo 4,5 (nuo 0,5 iki 10,0) dienos bozentano grupėje ir 4,0 (nuo 2,5 iki 6,5) dienos placebo grupėje.

Rezultatai nerodo papildomos bozentano naudos šioje populiacijoje:

- Vidutinis nujunkymo nuo iNO laikas buvo 3,7 dienos (95 % pasikliautinumo ribos [PL] 1,17, 6,95) bozentano grupėje ir 2,9 dienos (95 % PL 1,26, 4,23) placebo grupėje (p = 0,34).
- Vidutinis nujunkymo nuo mechaninės ventiliacijos laikas buvo 10,8 dienos (95 % PL 3,21, 12,21 dienos) bozentano grupėje ir 8,6 dienos (95 % PL 3,71, 9,66 dienos) placebo grupėje (p = 0,24).
- Vienam pacientui bozentano grupėje gydymas buvo nesėkmingas (ECMO poreikis pagal protokolo apibūdinimą), kuris, buvo deklaruojama, pagrįstas oksigenacijos indekso reikšmių padidėjimu per 8 valandas po pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės. Šis pacientas pasveiko per 60 dienų stebėjimo laikotarpį.

Derinys su epoprostenoliu

Bozentano ir epoprostenolio derinys buvo tiriamas dviejų tyrimų metu: AC-052-355 (BREATHE-2) ir AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 buvo daugiacentris, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklas lygiagrečių grupių preparato bozentano tyrimas, palyginti su placebo 33 pacientams su stipria PAH, kuriems buvo kartu skiriamas gydymas epoprostenoliu. AC-052-356 buvo atviras, nekontroliuojamas klinikinis tyrimas; 10 iš 19 pediatrijos pacientų vienu metu buvo gydomi ir bozentanu, ir epoprostenoliu 12 savaitių tyrimo laikotarpiu. Šio derinio saugos profilis nesiskyrė nuo to, kurio buvo tikimasi su kiekvienu komponentu atskirai, o suderintą gydymą gerai toleravo ir vaikai, ir suaugusieji. Šio derinio klinikinė nauda nebuvo nustatyta.

Sisteminė sklerozė su progresuojančia pirštų opalige

Dviejuose atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, daugiacentriuose, placebo kontroliuotuose klinikiniuose tyimuose, kuriuose dalyvavo 122 (tyrimas AC-052-401 [RAPIDS-1]) ir 190 (tyrimas AC-052-331 [RAPIDS-2]) suaugusių pacientų, sergančių sistetine skleroze ir pirštų opalige (progresuojančia pirštų opalige arba jeigu pirštų opaligė buvo pasireiškusi per ankstesnius metus). Tyrime AC-052-331 dalyvavo pacientai, kuriems neseniai pirštų opaligė buvo pasireiškusi bent vieną kartą, o abiejuose tyimuose 85 % pacientų progresuojančia pirštų opalige sirgo tyrimų pradžioje. Po 4 savaičių gydymo 62,5 mg bozentano doze dukart per parą šiuose abiejuose tyimuose buvo tiriama 125 mg palaikomoji dozė, suvartojama per parą per du kartus. Gydymas dvigubai kodotu būdu truko 16 savaičių tyrime AC-052-401 ir 24 savaites tyrime AC-052-331.

Papildomai gydyti sisteminę sklerozę ir pirštų opas buvo leidžiama, jei nuolatinis gydymas truko ne mažiau kaip 1 mėnesį prieš gydymą tiriamuoju vaistu ir dvigubai koduotų tyrimų metu.

Pirminis vertinimo kriterijus abiejuose tyimuose buvo naujų pirštų opų, atsivėrusių nuo tyrimų pradžios, skaičius. Bozentanu gydomiems pacientams terapijos metu atsivėrė mažiau naujų pirštų opų nei placebo vartojusiems ligoniams. Tyrime AC-052-401 per 16 gydymo savaičių dvigubai koduotu būdu bozentano grupės pacientams išsivystė vidutiniškai 1,4 naujos pirštų opos, palyginti su 2,7 naujos pirštų opos placebo grupėje ($p = 0,0042$). Tyrime AC-052-331 per 24 gydymo savaites dvigubai koduotu būdu naujų opų kiekis buvo atitinkamai 1,9 ir 2,7 ($p = 0,0351$). Abiejuose tyimuose bozentaną vartojusiems pacientams gydymo metu išsivystė mažiau naujų daugiažidinių pirštų opų ir laikotarpis tarp naujų pirštų opų išsivystymo buvo ilgesnis nei placebo grupėje. Bozentano naujų pirštų opų atsivėrimo mažinimo poveikis stipriau pasireiškė pacientams, turintiems daugiažidinių pirštų opų.

Abiejuose tyimuose nebuvo stebimas ilgalaikis bozentano poveikis pirštų opų gijimui.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bozentano farmakokinetika daugiausiai buvo dokumentuojama sveikiems asmenims. Riboti duomenys apie pacientus parodė, kad bozentano poveikis suaugusiems pacientams, sergantiems PAH, yra maždaug 2 kartus didesnis nei sveikiems asmenims.

Sveikiems asmenims bozentanas turi nuo dozės ir laiko priklausančią farmakokinetiką. Klirensas ir pasiskirstymo tūris sumažėja, vartojant padidintas intravenines dozes ir padidėja bėgant laikui. Išgėrus, sisteminis poveikis proporcingai padidėja iki 500 mg dozės. Išgėrus didesnes dozes, C_{max} ir AUC padidėja mažiau nei proporcingai pagal suvartotą dozę.

Absorbcija

Sveikiems asmenims absoliutus bozentano biologinis prieinamumas yra maždaug 50 % ir maistas jam poveikio neturi. Maksimali koncentracija plazmoje pasiekama per 3–5 valandas.

Pasiskirstymas

Bozentanas smarkiai jungiasi (> 98%) su plazmos baltymais, ypač albuminu. Bozentanas neprasiskverbia į eritrocitus.

Sušvirkštus intraveninę 250 mg dozę nustatytas 18 litrų pasiskirstymo tūris (V_{ss}).

Biotransformacija ir eliminacija

Po vienos 250 mg intraveninės dozės klirensas buvo 8,2 l/h. Galutinis pusinės eliminacijos periodas ($t_{1/2}$) yra 5,4 valandos.

Po keleto dozių bozentano koncentracija plazmoje palaipsniui sumažėja iki 50–65 %, palyginti su koncentracijomis po vienos dozės. Ši sumažėjimą tikriausiai lemia metabolinių kepenų fermentų autoindukcija. Pastovumo būklė pasiekama per 3–5 dienas.

Bozentanas pašalinamas tulžies ekskrecijos metu, prieš tai kepenyse P450 izofermentų CYP2C9 ir CYP3A4 dėka metabolizuojamas. Mažiau nei 3 % išgertos dozės išskiriama su šlapimu.

Bozentanas suformuoja tris metabolitus ir tik vienas iš jų yra farmakologiškai aktyvus. Šis metabolitas labiausiai išskiriamas nepakitęs per tulžį. Suaugusiems pacientams aktyvaus metabolito poveikis yra didesnis nei sveikiems asmenims. Pacientams, kuriems pasireiškia cholestazė, aktyvaus metabolito poveikis gali būti didesnis.

Bozentanas yra CYP2C9 ir CYP3A4, tikriausiai ir CYP2C19 bei P-glikoproteino induktorius. *In vitro* bozentanas slopina tulžies druskų išsiurbimą kepenų ląstelių kultūrose.

In vitro duomenys parodė, kad bozentanas neturėjo jokio ryškesnio slopinamojo poveikio patikrintiems CYP izofermentams (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Dėl šios priežasties bozentanas neturėtų didinti šių izofermentų metabolizuojamų vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje.

Farmakokinetika specifinėse grupėse

Atsižvelgiant į kiekvieno kintamojo tyrimo rezultatus nepanašu, kad bozentano farmakokinetikai kokios nors įtakos turėtų lytis, kūno svoris, rasė ar amžius suaugusiųjų populiacijoje.

Vaikai

Farmakokinetika buvo tirta pacientams vaikams 4 klinikiniuose tyrimuose (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 ir FUTURE-4, žr. 5.1 skyrių). Dėl ribotų duomenų apie jaunesnius nei 2 metų amžiaus vaikus farmakokinetika lieka gerai neapibūdinta šioje amžiaus kategorijoje.

AC-052-356 (BREATHE-3) tyrimo metu buvo įvertinta vienos ir dauginių geriamų dozių bozentano plėvele dengtos tabletės formos farmakokinetika 19 vaikų nuo 3 iki 15 metų, sergančių PAH, kuriems buvo skiriama 2 mg/kg du kartus per parą, priklausomai nuo kūno svorio. Tyrimo metu bozentano poveikis su laiku mažėja atitinkamai pagal žinomas bozentano autoindukcijos savybes. Vidutinės bozentano AUC (CV %) reikšmės pediatrijos pacientams, gydomiems su 31,25; 62,5 ar 125 mg dukart per parą, buvo atitinkamai 3 496 (49), 5 428 (79), ir 6 124 (27) ng·h/ml, ir buvo mažesnės nei 8 149 (47) ng·h/ml reikšmė, nustatyta suaugusiems pacientams, sergantiems PAH, gaunant 125 mg dukart per parą. Esant stabiliai būsenai sisteminis poveikis pediatrijos pacientams, sveriantiems 10–20 kg, 20–40 kg ir > 40 kg, atitinkamai buvo 43 %, 67 % ir 75 %, palyginti su sisteminiu poveikiu suaugusiems.

AC-052-365 (FUTURE 1) tyrimo metu 36 vaikai, kurie sirgo PAH ir kurių amžius nuo 2 iki 11 metų, vartojo disperguojamąsias tabletes. Dozės proporcingumo nenustatyta, nes pastovioji bozentano koncentracija plazmoje ir AUC per burną vartojant 2 ir 4 mg/kg dozes buvo panaši (AUC buvo 3 577 ng·h/ml, vartojant 2 mg/kg dukart per parą, ir 3 371 ng·h/ml, vartojant 4 mg/kg dukart per parą.). Vartojant 125 mg dukart per parą palaikomąją dozę, vidutinė bozentano ekspozicija šiems vaikams buvo maždaug dvigubai mažesnė negu suaugusiems, tačiau daugeliu atvejų sutapo su ekspozicija suaugusiems.

AC-052-373 (FUTURE 3) tyrimo metu naudojant disperguojamąsias tabletes bozentano poveikis pacientams, gydytiems 2 mg/kg du kartus per parą doze, buvo lyginamas su FUTURE 1 tyrimu. Bendrojoje populiacijoje (n = 31) 2 mg/kg du kartus per parą įtakos turėjo 8 535 ng h/ml paros ekspozicija; AUC_τ buvo 4 268 ng h/ml (CV: 61 %). Pacientams nuo 3 mėnesių iki 2 metų paros ekspozicija buvo 7 879 ng h/ml; AUC_τ buvo 3 939 ng h/ml (CV: 72 %). Pacientams nuo 3 mėnesių iki 1 metų (n = 2) AUC_τ buvo 5 914 ng h/ml (CV: 85 %), o pacientams nuo 1 iki 2 metų (n = 7) AUC_{0τ} buvo 3 507 ng h/ml (CV: 70 %). Pacientams, kuriems daugiau nei 2 metai (n = 22), paros ekspozicija

buvo 8 820 ng h/ml; AUC_τ buvo 4 410 ng h/ml (CV: 58 %). Bozentano 2 mg/kg tris kartus per parą dozė nepadidino ekspozicijos, paros ekspozicija buvo 7 275 ng h/ml (CV: 83 %, n = 27).

Remiantis tyrimų BREATHE-3, FUTURE 1 ir FUTURE 3 išvadomis manoma, kad bozentano ekspozicija vaikams stabilizuojasi vartojant mažesnes dozes negu suaugusiems ir kad vartojant didesnes nei 2 mg/kg dozes dukart per parą (4 mg/kg dukart per parą arba 2 mg/kg triskart per parą) bozentano ekspozicija vaikų organizme nepadidėja.

Su naujagimiais atlikto AC-052-391 (FUTURE 4) tyrimo metu bozentano koncentracijos didėjo lėtai ir pastoviai pirmajame dozavimo intervale, todėl ekspozicija buvo žema (AUC₀₋₁₂ kraujyje: 164 ng h/ml, n = 11). Nusistovėjus pusiausvyrai, AUC_τ buvo 6165 ng h/ml (CV: 133 %, n = 7), ir tai yra panašu į ekspoziciją, stebėtą suaugusiems pacientams, sergantiems PAH, kurie gauna 125 mg du kartus per parą ir atsižvelgiant į 0,6 pasiskirstymo kraujyje / plazmoje santykį.

Šių išvadų pasekmės toksiniam poveikiui kepenims nežinomos. Lytis ir intraveninio epoprostenolio vartojimas tuo pačiu metu žymaus poveikio bozentano farmakokinetikai neturėjo.

Kepenų nepakankamumas

Pacientams, kuriems buvo nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* A klasė), nebuvo pastebėta jokių atitinkamų farmakokinetikos pokyčių. Stabili bozentano AUC būseną buvo 9 % didesnė, o aktyvaus metabolito Ro 48-5033 AUC būseną buvo 33 % didesnė pacientams su nežymiu kepenų funkcijos nepakankamumu nei sveikiems savanoriams.

Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimo (*Child-Pugh* B klasė) poveikis bozentano ir jo svarbiausio metabolito Ro 48-5033 farmakokinetikai buvo ištirtas tyrime, įskaitant 5 pacientus, sergančius plaučių hipertenzija, siejama su vartų venos hipertenzija ir *Child-Pugh* B klasės kepenų nepakankamumu, ir 3 pacientus, sergančius kitų priežasčių sukelta PAH ir esant normaliai kepenų funkcijai. Pacientams, sirgusiems *Child-Pugh* B klasės kepenų nepakankamumu, susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, bozentano AUC vidurkis (95 % CI) buvo 360 (212–613) ng h/ml, t. y. 4,7 karto didesnis, o aktyviojo metabolito Ro 48-5033 AUC vidurkis (95 % CI) buvo 106 (58,4–192) ng h/ml, t. y. 12,4 karto didesnis negu pacientams, kurių kepenų funkcija normali (bozentano AUC vidurkis [95 % CI]: 76,1 [9,07-638] ng h/ml; Ro 48-5033 AUC vidurkis (95 % CI): [95 % CI] 8,57 [1,28–57,2] ng h/ml). Nors į tyrimą įtrauktų pacientų skaičius buvo ribotas ir kintamumas buvo aukštas, šie duomenys rodo žymų bozentano ir jo svarbiausio metabolito Ro 48-5033 ekspozicijos padidėjimą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* B klasė).

Bozentano farmakokinetika nebuvo tiriama pacientams, kuriems yra *Child-Pugh* C klasės kepenų funkcijos sutrikimas. Preparatą Tracleer pacientams, kuriems nustatytas vidutinis arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, pvz., *Child-Pugh* B ar C klasė, vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Inkstų nepakankamumas

Pacientams su sunkiu inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensu 15–30 ml/min.), bozentano koncentracija plazmoje sumažėjo maždaug 10 %. Bozentano metabolitų koncentracijos plazmoje šiems pacientams padidėjo maždaug 2 kartus, palyginti su asmenimis, kurių inkstai funkcionuoja normaliai. Pacientams su inkstų nepakankamumu dozės adaptuoti nereikia. Konkrečios klinikinės patirties su pacientais, kuriems atliekama dializė, nėra. Atsižvelgiant į fizikochemines savybes ir aukšto laipsnio susijungimą su baltymais, bozentanas neturėtų būti pašalinamas iš kraujotakos žymiu mastu, atliekant dializę (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

2 metų kancerogeniškumo tyrimai su pelėmis parodė padidėjusį jungtinį kepenų ląstelių adenomų ir karcinomų dažnį patinėliams, bet ne patelėms, kai koncentracijos plazmoje buvo maždaug 2–4 kartus didesnės, palyginti su koncentracijomis plazmoje, reikalingomis gydant žmones. Žiurkės girdant bozentanu 2 metus pasireiškė nedidelis, bet statistiškai reikšmingas skydliaukės folikulinis ląstelių adenomų ir karcinomų jungtinis dažnio padidėjimas patinėliams, bet ne patelėms, kai koncentracija

plazmoje buvo maždaug 9–14 kartų didesnė nei koncentracija plazmoje, gydant žmones. Bozentano genotoksiškumo tyrimai buvo neigiami. Žiurkėms skiriant bozentaną buvo pastebėtas nežymus skydliaukės hormonų pusiausvyros sutrikimas. Tačiau nebuvo įrodyta, kad bozentanas turėtų įtakos žmonių skydliaukės veiklai (tiroksinas, TSH).

Bozentano poveikis mitochondrijų funkcionavimui nežinomas.

Bozentanas pasirodė esąs teratogeninis žiurkėms, kai koncentracija plazmoje yra 1,5 karto didesnė nei koncentracijos plazmoje, gydant žmones. Teratogeninis poveikis, įskaitant galvos, veido ir pagrindinių kraujagyslių įgimtas anomalijas, priklausė nuo dozių. Įgimtų anomalijų struktūros panašumai buvo pastebėti su kitais ET receptorių antagonistais, o ET pelių kritimas parodo klasės efektą. Vaisingo amžiaus moterims reikia laikytis atitinkamų saugumo priemonių (žr. 4.3, 4.4 ir 4.6 skyrius).

Sėklidžių kanalėlių atrofijos atsiradimas ir vaisingumo sutrikimas buvo susietas su lėtiniu endotelino receptorių antagonistų skyrimu graužikams.

Vaisingumo tyrimuose su žiurkių patiniais ir patelėmis ekspozicijoms esant 21 ir 43 kartus didesnėms, nei tikėtina terapinė koncentracija žmonių organizme, nebuvo stebėta poveikio atitinkamai spermatozoidų skaičiui, judrumui ir gyvybingumui, ar poravimuisi arba vaisingumui, taip pat nepasireiškė neigiamas poveikis embriono vystymuisi prieš implantaciją ar implantacijos procesui.

Šiek tiek didesnis sėklidžių kanalėlių atrofijos dažnis buvo stebėtas žiurkėms, kurioms buvo skiriamas per burną vartojamas bozentanas, ne mažesnėmis nei 125 mg/kg per parą dozėmis (apytiksliai 4 kartus viršija didžiausią rekomenduojamą dozę žmonėms [MRHD] ir mažiausias tirtas dozes) skiriant ne ilgiau nei dvejus metus, tačiau ne didesnėmis nei 1 500 mg/kg per parą dozėmis (apie 50 kartų didesnė nei MRHD) 6 mėnesius. Žiurkių jauniklių toksiškumo tyrime, kur žiurkės buvo gydomos nuo 4 dienos po gimimo iki brandos, po nujunkymo sumažėjo absoliutus sėklidžių ir antsėklidžių svoris ir sumažėjo spermatozoidų skaičius antsėklidžiuose. NOAEL buvo atitinkamai 21 kartą (21 dieną po gimimo) ir 2,3 karto (69 dieną po gimimo) didesnis nei terapinė ekspozicija žmonėms.

Tačiau nebuvo nustatyta poveikio bendrajam vystymuisi, augimui, jutiminėms, pažintinėms funkcijoms ir reprodukciniam elgesiui esant 7 kartus (patinams) ir 19 kartų (patelėms) didesnei nei žmonių terapinei ekspozicijai 21-ąją dieną po gimimo. Tiriant suaugusio amžiaus (69 dienos po gimimo), nebuvo aptikta bozentano poveikio esant 1,3 (patinai) ir 2,6 (patelės) karto didesnei ekspozicijai vaikams, sergantiems PAH.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis:

Kukurūzų krakmolą
Pregelifikuotas krakmolą
Karboksimetilkrakmolo A natrio druska
Povidonas
Glicerolio dibehenatas
Magnio stearatas

Tabletės plėvelės:

Hipromeliozė
Glicerolio triacetatas
Talkas
Titano dioksidas (E171)
Geltonas geležies oksidas (E172)
Raudonas geležies oksidas (E172)
Etilceliuliozė

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

Balti didelio tankio polietileno buteliukai, suvartokite per 30 dienų nuo pirmo atidarymo.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

PVC / PE / PVDC / aliuminio lizdinės plokštelės:
laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Balti didelio tankio polietileno buteliukai:
šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.
Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Tracleer 62,5 mg plėvele dengtos tabletės

PVC / PE / PVDC / aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra po 14 plėvele dengtų tablečių.
Kartoninėse dėžutėse yra 14, 56 arba 112 plėvele dengtų tablečių.

Balti didelio tankio polietileno buteliukai su silikagelio sausikliu, kuriuose yra 56 plėvele dengtos tabletės.

Kartoninėse dėžutėse yra 56 plėvele dengtos tabletės.

Tracleer 125 mg plėvele dengtos tabletės

PVC / PE / PVDC / aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra po 14 plėvele dengtų tablečių.
Kartoninėse dėžutėse yra 56 arba 112 plėvele dengtų tablečių.

Balti didelio tankio polietileno buteliukai su silikagelio sausikliu, kuriuose yra 56 plėvele dengtos tabletės.

Kartoninėse dėžutėse yra 56 plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Tracleer 62,5 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/02/220/001

EU/1/02/220/002

EU/1/02/220/003

EU/1/02/220/007

Tracleer 125 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/02/220/004

EU/1/02/220/005

EU/1/02/220/008

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2002 m. gegužės 15 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2012 m. balandžio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tracleer 32 mg disperguojamosios tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 32 mg bozentano (*bosentanum*) (monohidrato pavidalu).

Pagalbinė (-ės) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 3,7 mg aspartamo (E951).

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Disperguojamoji tabletė:

Gelsvos arba baltos, keturlapio dobilo formos tabletės; viena tabletės pusė padalyta į keturias dalis, kitoje pusėje įspausta „32“. Tabletę galima dalyti į keturias lygias dalis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) gydymas siekiant pagerinti fizinį pajėgumą ir palengvinti simptomus PSO III funkcinės klasės pacientams. Veiksmingumas buvo stebimas gydant:

- pirminę (idiopatinę ar paveldimą) plautinę arterinę hipertenziją;
- antrinę plautinę arterinę hipertenziją dėl sklerodermijos be ryškios intersticinės plaučių ligos;
- plautinę arterinę hipertenziją, susijusią su įgimtais sisteminės ir plaučių kraujotakos šuntais ir Eizenmengerio fiziologija.

Tam tikras pagerėjimas stebėtas ir pacientams, sergantiems PSO II funkcinės klasės plautine arterine hipertenzija (žr. 5.1 skyrių).

Tracleer taip pat skiriamas sumažinti naujų pirštų opų atsiradimą pacientams, sergantiems sisteminė skleroze ir progresuojančia pirštų opalige (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Vartojimo metodas

Tabletes reikia gerti ryte ir vakare, su maistu arba be maisto.

Prieš vartojimą disperguojamąją tabletę reikia ištirpinti šaukšte su nedideliu kiekiu vandens, kad visiškai ištirptų, skystį reikia pamaišyti. Po to į šaukštą reikia įpilti dar truputį vandens ir pacientas turi skystį nuryti; būtina patikrinti, ar suvartotas visas vaisto kiekis. Jeigu yra galimybė, vaistą reikia užgerti stikline vandens, kad visas vaisto kiekis patektų į skrandį. Jeigu reikia, disperguojamąją tabletę galima padalyti laužiant per paviršiuje įspausas linijas (žr. 6.6 skyrių).

Disperguojamosios tabletės tyrimai atlikti tik vaikams. Tiesioginis disperguojamųjų tablečių ir plėvelę dengtų tablečių biologinio pasisavinimo palyginimas, atliktas suaugusiems tiriamiesiems, parodė

mažesnę bozentano ekspoziciją, vartojant disperguojamąsias tabletes (žr. 5.2 skyrių). Todėl disperguojamųjų tablečių vartojimą suaugusiesiems reikia apriboti, skiriant jas tik tiems pacientams, kurie negali vartoti plėvele dengtų tablečių.

Dozavimas

Plautinė arterinė hipertenzija

Gydymą pradėti ir pacientą prižiūrėti gali tik gydytojas, turintis patirties gydant PAH. Pakuotėje yra paciento įspėjamoji kortelė, pateikianti svarbios saugumo informacijos, kurią pacientai turi žinoti prieš gydymą Tracleer ir gydymo metu.

Suaugusieji

Suaugusiesiems gydymą preparatu Tracleer reikėtų pradėti nuo 62,5 mg dozės dukart per parą 4 savaites, tada dozę didinti iki 125 mg palaikomosios dozės dukart per parą. Tokios pačios rekomendacijos taikomos pakartotinai pradėjus vartoti Tracleer po gydymo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikų farmakokinetikos duomenys rodo, kad bozentano koncentracija 1–15 metų amžiaus vaikų, sergančių PAH, organizme apskritai buvo mažesnė negu suaugusiųjų ir nepadidėjo 2 mg/kg kūno masės Tracleer dozę pakeitus didesne arba vaisto vartojimo dažnumą padidinus nuo dviejų kartų per parą iki trijų kartų per parą (žr. 5.2 skyrių). Padidinta dozė arba dažnesnis vaisto vartojimas neturėtų turėti papildomos klinikinės naudos.

Remiantis šiais farmakokinetikos rezultatais, kai vaistas paskiriamas 1 metų ir vyresniems vaikams, sergantiems PAH, rekomenduojama pradinė ir palaikomoji dozė yra 2 mg/kg ryte ir vakare.

Taikant standartinį gydymą nenustatyta, kad naujagimiams, sergantiems persistuojančia naujagimių plautine hipertenzija (PPHN), bozentanas turi teigiamą poveikį. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Gydymo taktika pablogėjus PAH klinikinei būsenai

Jei klinikinė būsena pablogėja (pvz., jei 6 minučių ėjimo testo metu atstumas sumažėja bent 10 % palyginti su rezultatu iki gydymo), nepaisant to, kad preparatu Tracleer buvo gydoma bent 8 savaites (palaikomąją dozę vartojant bent 4 savaites), reikia apsvarstyti galimybę pasirinkti alternatyvų gydymą. Tačiau kai kuriems pacientams 8 savaičių gydymas Tracleer būna neveiksmingas, o poveikis gali pasireikšti papildomai gydant dar 4 ar 8 savaites.

Jeigu nepaisant gydymo Tracleer vėliau pablogėja klinikinė būklė (t. y. po keleto gydymo mėnesių), gydymą reikėtų iš naujo įvertinti. Kai kurie pacientai nereaguoja į gydymą Tracleer preparatu, vartojant jį po 125 mg dukart per parą; šių pacientų fizinis pajėgumas gali nežymiai pagerėti, jei dozė padidinama iki 250 mg dukart per parą. Reikia nuodugniai įvertinti naudos ir rizikos santykį, atsižvelgiant į tai, kad toksinis poveikis kepenims priklauso nuo dozės (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Gydymo nutraukimas

Nėra sukaupta daug duomenų apie tai, kas vyksta staiga nutraukus gydymą Tracleer pacientams, sergantiems PAH. Nebuvo pastebėta jokio staigaus simptomų atsinaujinimo. Tačiau, siekiant išvengti galimo klinikinio pablogėjimo dėl simptomų atsinaujinimo, dozę reikia mažinti palaipsniui (dozę sumažinti perpus 3–7 dienų laikotarpiu). Gydymo nutraukimo laikotarpiu rekomenduojamas intensyvus stebėjimas.

Nusprendus nutraukti Tracleer vartojimą, tai reikia atlikti palaipsniui, tuo pačiu metu pradėdant alternatyvų gydymą.

Sisteminė sklerozė su progresuojančia pirštų opalige

Gydymą pradėti ir pacientą prižiūrėti turi gydytojas, turintis patirties gydant sisteminę sklerozę. Pakuotėje yra paciento įspėjamoji kortelė, pateikianti svarbios saugumo informacijos, kurią pacientai turi žinoti prieš gydymą Tracleer ir gydymo metu.

Suaugusieji

Gydymą preparatu Tracleer reikėtų pradėti nuo 62,5 mg dozės dukart per parą 4 savaites, tada dozę didinti iki 125 mg palaikomosios dozės dukart per parą. Tokios pačios rekomendacijos taikomos pakartotinai pradėjus vartoti Tracleer po gydymo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Šios indikacijos kontroliniai klinikiniai tyrimai truko tik 6 mėnesius (žr. 5.1 skyrių).

Reguliariai reikia įvertinti paciento atsaką į gydymą ir terapijos tęsimo poreikį. Reikia nuodugniai įvertinti naudos ir rizikos santykį, atsižvelgiant į bozentano toksinį poveikį kepenims (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Vaikų populiacija

Saugumo ir veiksmingumo duomenų jaunesniems kaip 18 metų pacientams nėra. Tracleer farmakokinetikos duomenų mažiems vaikams, sergantiems šia liga, nėra.

Specialios pacientų grupės

Kepenų pažeidimas

Tracleer draudžiama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkių kepenų funkcijos pažeidimų (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams, kuriems pasireiškia nežymus kepenų pažeidimas, dozės adaptuoti nereikia (t. y. *Child-Pugh*, A klasė) (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų pažeidimas

Pacientams, kuriems pasireiškia inkstų funkcijų pažeidimas, dozės adaptuoti nereikia. Pacientams, kuriems atliekama dializė, dozės adaptuoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi žmonės

Pacientams, kurių amžius yra virš 65 metų, dozės adaptuoti nereikia.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų pažeidimas, pvz., *Child-Pugh* B arba C klasė, (žr. 5.2 skyrių).
- Pradinės kepenų aminotransferazių, t. y. aspartato aminotransferazės (AST) ir (arba) alanino aminotransferazės (ALT), aktyvumas daugiau nei 3 kartus viršija normalią ribą (VNR; žr. 4.4 skyrių).
- Vartojimas kartu su ciklosporinu A (žr. 4.5 skyrių).
- Nėštumas (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Vaisingo amžiaus moterys, nevartojančios patikimų kontracepcijos priemonių (žr. 4.4, 4.5 ir 4.6 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tracleer veiksmingumas pacientams su sunkia PAH nenustatytas. Jei klinikinė būklė pablogėtų, reikėtų pereiti prie gydymo, kuris rekomenduojamas sunkiu ligos atveju (pvz., epoprostenolis) (žr. 4.2 skyrių).

Bozentano naudos ir rizikos santykis nebuvo nustatytas pacientams, turintiems I PSO klasės PAH funkcinę būklę.

Tracleer galima vartoti tik tada, jei sisteminis sistolinis kraujospūdis yra didesnis kaip 85 mmHg. Nenustatyta, ar Tracleer turi teigiamą poveikį esamų pirštų opų gijimui.

Kepenų veikla

Su bozentano vartojimu susijęs kepenų aminotransferazių, t. y. aspartato ir (arba) alanino aminotransferazės (AST ir (arba) ALT), aktyvumo padidėjimas priklauso nuo dozės. Kepenų fermentų pokyčiai paprastai atsiranda per pirmas 26 gydymo savaites, tačiau gydymo eigoje gali atsirasti ir vėliau (žr. 4.8 skyrių). Šiuos padidėjimus iš dalies gali sukelti konkurencinis tulžies druskų pašalinimo iš kepenų ląstelių slopinimas, tačiau kiti mechanizmai, kurie nėra tiksliai nustatyti, tikriausiai taip pat susiję su kepenų funkcijų sutrikimu. Galimas bozentano kaupimasis hepatocituose, dėl kurio vyksta citolizė, sukelianti sunkius kepenų pažeidimus ir imuninio mechanizmo sutrikimus. Kepenų funkcijų sutrikimo rizika taip pat gali padidėti, kai kartu su bozentanu skiriami preparatai, slopinantys tulžies druskų šalinimo siurbį, pvz., rifampicinas, glibenklamidas ir ciklosporinas A (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius), tačiau duomenų apie tai yra nedaug.

Kepenų aminotransferazių aktyvumą reikia išmatuoti prieš pradedant gydymą ir paskui kas mėnesį tol, kol bus tęsiamas gydymas Tracleer. Be to, kepenų aminotransferazių aktyvumą reikia matuoti 2 savaites po bet kokio dozės padidinimo.

Rekomendacijos, padidėjus ALT / AST aktyvumui

ALT / AST aktyvumas Gydymo ir stebėjimo rekomendacijos

- | | |
|----------------------------|--|
| > 3 ir ≤ 5 × VNR | Rezultatas turi būti patvirtintas antru kepenų testu; jei pasitvirtina, reikia priimti sprendimą dėl tolesnio Tracleer vartojimo pagal konkretaus paciento situaciją. Gali reikėti sumažinti dozę arba nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių). Aminotransferazių aktyvumo stebėjimas turi būti tęsiamas bent kas 2 savaites. Jei aminotransferazių aktyvumas vėl pasidaro toks pat, koks buvo prieš gydymą, preparatas Tracleer turi būti vartojamas toliau arba vėl pradedamas vartoti toliau nurodytomis sąlygomis. |
| > 5 ir ≤ 8 × VNR | Rezultatas turi būti patvirtintas antru kepenų testu; jei pasitvirtina, gydymas turi būti nutrauktas ir aminotransferazių aktyvumas turi būti stebimas bent kas 2 savaites. Jei aminotransferazių aktyvumas vėl pasidaro toks pat, koks buvo prieš gydymą, reikia apsvarstyti galimybę vaistinį preparatą Tracleer turi vėl pradėti vartoti toliau nurodytomis sąlygomis. |
| > 8 × VNR | Gydymą reikia nutraukti, o vėl vartoti preparatą Tracleer nepatartina. |

Atsiradus susijusių klinikinių kepenų pažeidimo požymių, t. y. pykinimui, vėmimui, karščiavimui, pilvo skausmams, geltai, neįprastam apsnūdimui ar nuovargiui, į gripą panašių simptomų (sąnarių, raumenų skausmams, karščiavimui), gydymą reikia nutraukti, o vėl vartoti preparatą Tracleer nepatartina.

Gydymo atnaujinimas

Gydymą preparatu Tracleer kartoti reikėtų tik tuo atveju, jei gydymo nauda preparatu Tracleer yra didesnė nei galima rizika ir kai kepenų aminotransferazių aktyvumas yra toks, koks buvo prieš gydymą. Rekomenduojama pasikonsultuoti su kepenų ligų gydytoju. Kartojant gydymą reikia vadovautis išsamiais nurodymais, pateiktais 4.2 skyriuje. **Aminotransferazių aktyvumą tada reikia patikrinti per 3 dienas po pakartotino gydymo pradžios, tada vėl po 2 savaitių, o paskui pagal anksčiau pateiktas rekomendacijas.**

VNR= viršutinė normali riba

Hemoglobino koncentracija

Gydymas bozentanu yra siejamas su nuo dozės priklausomais hemoglobino koncentracijos sumažėjimais (žr. 4.8 skyrių). Placebu kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose su bozentanu susijęs hemoglobino koncentracijos sumažėjimas neprogresavo ir stabilizavosi po pirmų 4–12 gydymo savaičių. Hemoglobino koncentracijas rekomenduojama patikrinti prieš gydymo pradžią, kiekvieną mėnesį per pirmus 4 mėnesius, o paskui kas ketvirtį. Jei hemoglobino kliniškai reikšmingai sumažėja, reikia atlikti tolesnį įvertinimą ir tyrimą siekiant nustatyti priežastį ir specifinio gydymo poreikį. Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, buvo nustatyti anemijos atvejai, kuomet reikėjo perpilti eritrocitų masę (žr. 4.8 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys

Dėl galimo hormoninių kontraceptikų neveiksmingumo gydymo Tracleer metu, taip pat įvertinant tai, kad nėštumo metu padidėja plautinės hipertenzijos rizika ir su gyvūnais atlikti tyrimai parodė teratogeninį poveikį reprodukcijai:

- gydymo vaistiniu preparatu Tracleer negalima pradėti vaisingo amžiaus moterims, nebent jos vartoja veiksmingą kontracepcijos metodą, o nėštumo testas prieš pradedant gydymą yra neigiamas;
- vaisingo amžiaus moterims draudžiama vartoti vien tik hormoninius kontraceptikus Tracleer gydymo metu;
- gydantis vaistiniu preparatu Tracleer rekomenduojama kas mėnesį atlikti nėštumo testą siekiant nustatyti ankstyvą nėštumą.

Daugiau informacijos rasite 4.5 ir 4.6 skyriuose.

Plaučių venų okliuzinė liga

Buvo pranešta apie plaučių edemos atvejus kraujagysles plečiančiais preparatais (daugiausia prostaciklinais) gydant sergančiuosius plaučių venų okliuzine liga pacientus. Todėl, atsiradus plaučių edemos požymių gydant Tracleer sergančiuosius PAH pacientus, reikia atsižvelgti į susijusios venų okliuzinės ligos galimybę. Vaistiniam preparatui esant rinkoje, pranešimai apie plaučių edemą gydomiems Tracleer pacientams, kuriems buvo įtarta plaučių venų okliuzinė liga, buvo reti.

Sergantys plautine arterine hipertenzija pacientai su susijusiu kairiojo skilvelio nepakankamumu

Nebuvo atlikti pacientų su plautine hipertenzija ir susijusiu kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimu tyrimai. Tačiau placebo kontroliuoto klinikinio tyrimo metu 1 611 pacientų su sunkiu lėtiniu širdies nepakankamumu (LŠN) buvo gydomi vidutiniškai 1,5 metų (804 pacientai buvo gydomi bozentanu ir 807 pacientai – placebo) (tyrimas AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). Šio tyrimo metu per pirmąsias 4–8 gydymo bozentanu savaites padidėjo hospitalizacijų dėl LŠN dažnis, ir tai galėjo sąlygoti skysčių susilaikymas. Šiame tyrime skysčių kaupimosi požymiai buvo ankstyvas svorio padidėjimas, hemoglobino koncentracijos sumažėjimas ir padidėjęs kojų edemų dažnis. Šio tyrimo pabaigoje tarp gydytų bozentanu ir placebo pacientų grupių nebuvo hospitalizacijų dėl širdies nepakankamumo dažnio ir mirtingumo skirtumų. Dėl tos priežasties rekomenduojama stebėti, ar pacientams nesikaupia skysčiai (pvz., padidėja svoris), ypač jei jie kartu kenčia nuo sunkių sistolinės funkcijos sutrikimų. Jei taip nutiktų, rekomenduojama pradėti gydymą diuretikais arba reikia padidinti esamų diuretikų dozę. Gydymą diuretikais reikėtų skirti pacientams, kuriems skysčių kaupimasis buvo akivaizdus prieš pradedant gydymą Tracleer.

Plautinė arterinė hipertenzija, susijusi su ŽIV infekcija

Yra nedaug klinikinių tyrimų duomenų apie Tracleer vartojimą gydant pacientus, sirgusius PAH, susijusia su ŽIV infekcija ir gydytus priešretrovirusiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių). Bozentano sąveikos su lopinaviru ir ritonaviru tyrimuose su sveikais asmenimis nustatytas bozentano koncentracijos plazmoje padidėjimas, kuris buvo didžiausias per pirmąsias 4 gydymo dienas (žr.

4.5 skyrių). Pradėjus gydyti vaistu Tracleer pacientus, kuriems reikia ritonaviro suaktyvinamų proteazės inhibitorių, reikia atidžiai stebėti, ar pacientas toleruoja vaistą Tracleer (ypač pradinės fazės pradžioje), kreipiant ypatingą dėmesį į hipotenzijos riziką ir kepenų funkcijos tyrimus. Negalima atmesti ilgalaikės toksinio poveikio kepenims ir nepageidaujamų hematologinių reiškinių rizikos, kai bozentanas yra vartojamas kartu su vaistiniais preparatais nuo retrovirusų. Kadangi yra potenciali tokios sąveikos, susijusios su indukuojančiu bozentano poveikiu CYP450 sistemai (žr. skyrių 4.5), galinčios sumažinti priešretrovirusinio gydymo veiksmingumą, galimybė, tokius pacientus taip pat reikia atidžiai stebėti dėl ŽIV infekcijos.

Antrinė plautinė hipertenzija dėl lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL)

Bozentano saugumas ir toleravimas buvo tiriamas žvalgomajame, nekontroliuojamame 12 savaičių trukmės tyrime, kuriame dalyvavo 11 pacientų, sergančių antrine plautine hipertenzija dėl sunkios LOPL (GOLD klasifikacijos III stadija). Buvo stebimas minutinės ventiliacijos padidėjimas ir įsotinimo deguonimi sumažėjimas, o dažniausiai pasireiškęs nepageidaujamas reiškinys buvo dusulys, kuris pranyko nustojus vartoti bozentaną.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Preparatą Tracleer draudžiama vartoti kartu su ciklosporinu A (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Preparato Tracleer nerekomenduojama vartoti kartu su glibenklamidu, flukonazolu ir rifampicinu. Daugiau informacijos ieškokite 4.5 skyriuje.

Reikėtų vengti kartu su Tracleer vartoti tiek CYP3A4 inhibitorių, tiek CYP2C9 inhibitorių (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinė medžiaga

Tracleer 32 mg disperguojamosiose tabletėse yra fenilalanino šaltinio (aspartamas – E951). Tai gali pakenkti fenilketonurijai sergantiems asmenims. Nėra nei ikiklinikinių, nei klinikinių duomenų, kuriais remiantis būtų galima įvertinti aspartamo vartojimą jaunesniems kaip 12 savaičių kūdikiams.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Bozentanas yra citochromo P450 (CYP) izofermentų CYP2C9 ir CYP3A4 induktorius. *In vitro* duomenys taip pat rodo CYP2C19 indukciją. Dėl tos priežasties medžiagų, kurias metabolizuoja minėti fermentai, koncentracija plazmoje sumažės, kartu vartojant preparatą Tracleer. Reikia atsižvelgti į tai, kad šių izofermentų metabolizuojamų preparatų veiksmingumas gali sumažėti. Šių preparatų dozavimą gali tekti koreguoti pradėjus gydymą Tracleer, pakeitus dozę arba nutraukus gydymą šiuo preparatu.

Bozentaną metabolizuoja CYP2C9 ir CYP3A4. Šių izofermentų slopinimas gali padidinti bozentano koncentraciją plazmoje (žr. ketokonazolis). CYP2C9 inhibitorių įtaka bozentano koncentracijai tyrinėjama nebuvo. Šį derinį reikėtų vartoti atsargiai.

Flukonazolas ir kiti CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitoriai: vartojant kartu su flukonazolu, kuris labiausiai slopina CYP2C9, tačiau iš dalies ir CYP3A4, gali žymiai padidėti bozentano koncentracija plazmoje. Šis derinys nerekomenduojamas. Dėl tos pačios priežasties stiprių CYP3A4 inhibitorių (pvz., ketokonazolio, itraconazolio arba ritonaviro) ir CYP2C9 inhibitorių (pvz., vorikonazolio) vartojimas kartu su preparatu Tracleer nerekomenduojamas.

Ciklosporinas A: negalima kartu vartoti Tracleer ir ciklosporino A (kalcineurino inhibitoriaus) (žr. 4.3 skyrių). Skiriant šiuos preparatus kartu, pradinė bozentano koncentracija buvo maždaug 30 kartų didesnė, nei vartojant vien bozentano. Nusistovėjus koncentracijos pusiausvyrai, bozentano koncentracija plazmoje buvo 3–4 kartus didesnė, nei vartojant vien bozentano. Šios sąveikos mechanizmas greičiausia yra ciklosporino sukeltas transportinių baltymų veikiamo bozentano

patekimo į hepatocitus slopinimas. Ciklosporino A (CYP3A4 substrato) koncentracija kraujyje sumažėjo maždaug 50 %. Tai greičiausiai sukelia bozentano vykdoma CYP3A4 indukcija.

Takrolimuzas, sirolimuzas: tyrimuose su žmonėmis nebuvo tyrinėjamas Tracleer preparato vartojimas kartu su takrolimuzu ar sirolimuzu tačiau skiriant takrolimuzą ar sirolimuzą kartu su Tracleer gali padidėti bozentano koncentracija plazmoje, kaip atsitinka preparatą vartojant kartu su ciklosporinu A. Kartu vartojamas Tracleer gali sumažinti takrolimuzo ar sirolimuzo koncentracijas plazmoje. Todėl nepatartina vartoti Tracleer kartu su takrolimuzu ar sirolimuzu. Pacientus, kuriems būtinas toks preparatų derinys, reikia atidžiai stebėti dėl šalutinio poveikio, susijusio su preparato Tracleer ir takrolimuzo ar sirolimuzo koncentracijomis kraujyje.

Glibenklamidas: vartojant jį kartu su bozentanu, skiriamu po 125 mg dukart per parą 5 dienas, glibenklamido (CYP3A4 substrato) koncentracija plazmoje sumažėjo 40 %, kartu gali žymiai sumažėti hipoglikeminis poveikis. Bozentano plazmos koncentracijos taip pat sumažėjo 29 %. Be to, pacientams, kurie vartojo šį vaistų derinį, dažniau buvo stebėtas padidėjęs aminotransferazės aktyvumas. Ir glibenklamidas, ir bozentanas slopina tulžies druskų išskyrimo siurblių, o tuo galima paaiškinti aminotransferazių aktyvumo padidėjimą. Šio derinio nereikėtų vartoti. Duomenų apie vaistų sąveiką su kitais sulfonilurėjų preparatais nėra.

Rifampicinas: 9 sveikiems asmenims 7 dienas skyrus bozentano 125 mg dukart per parą kartu su stipriu CYP2C9 ir CYP3A4 induktoriumi rifampicinu, bozentano koncentracija plazmoje sumažėjo 58 %, o vienu atveju šis sumažėjimas siekė beveik 90 %. Dėl to tikimasi, kad skiriant kartu su rifampicinu, bozentano poveikis reikšmingai sumažės. Duomenų apie kitus CYP3A4 induktorius, pvz., karbamazepiną, fenobarbitalį, fenitoiną ir jonažoles, nepakanka, tačiau manoma, kad šiuos vaistinius preparatus vartojant kartu sumažės sisteminė bozentano ekspozicija. Negalima atmesti, kad veiksmingumo sumažėjimas bus kliniškai reikšmingas.

Lopinaviras ir ritonaviras (ir kiti ritonaviro suaktyvinami proteazės inhibitoriai): sveikiems savanoriams 9,5 paros vartojus 125 mg bozentano dukart per parą kartu su 400 mg lopinaviro ir 100 mg ritonaviro bozentano koncentracija plazmoje iš pradžių buvo maždaug 48 kartus didesnė, negu išmatuotoji pavartojus vien bozentano. Devintą dieną bozentano koncentracija plazmoje buvo 5 kartus didesnė, nei pavartojus vien bozentano. Šią sąveiką greičiausiai sukelia transportinių baltymų veikiamo patekimo į hepatocitus ir CYP3A4 slopinimas, kurį vykdo ritonaviras ir dėl kurio sumažėja bozentano klirensas. Jeigu vaistinio preparato skiriama kartu su lopinaviru ir ritonaviru arba kitais ritonaviro suaktyvinamais proteazės inhibitoriais, reikia atidžiai stebėti, ar pacientas toleruoja Tracleer.

Pavartojus kartu su bozentanu 9,5 paros, lopinaviro ir ritonaviro ekspozicija plazmoje sumažėjo iki kliniškai nereikšmingo kiekio (lopinaviro maždaug 14 %, o ritonaviro – 17 %). Tačiau visiškos bozentano indukcijos pasiekta nebuvo, todėl negalima atmesti tolesnio proteazės inhibitorių mažėjimo. Patartina atitinkamai stebėti ŽIV gydymą. Panašus poveikis tikėtinas ir vartojant kitus ritonaviro suaktyvinamus proteazės inhibitorius (žr. 4.4 skyrių).

Kiti preparatai nuo retrovirusų: dėl duomenų stokos specialių rekomendacijų dėl kitų rinkoje esančių preparatų nuo retrovirusų duoti negalima. Pabrėžiama, kad dėl žymaus nevirapino hepatotoksinio poveikio kepenims, kuris gali dar padidėti dėl bozentano toksinio poveikio kepenims, šio derinio skirti nerekomenduojama.

Hormoniniai kontraceptikai: kartu vartojant bozentano po 125 mg dukart per parą 7 dienas kartu su viena geriamo kontraceptiko doze, kurios sudėtyje yra 1 mg noretisterono ir 35 mikrogramai etinilestradiolio, noretisterono AUC sumažėjo 14 %, o etinilestradiolio – 31 %. Tačiau kai kuriems asmenims noretisterono ekspozicija sumažėjo net iki 56 %, o etinilestradiolio – iki 66 %. Todėl vien tik hormoniniai kontraceptikai (nepriklausomai nuo jų vartojimo būdo: pvz., geriamieji, leidžiami, transderminiai ar implantuojamieji) nėra laikomi patikimu kontracepcijos būdu (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Varfarinas: vartojant jį kartu su bozentanu, skiriamu po 500 mg dukart per parą 6 dienas, S-varfarino (CYP2C9 substrato) ir R-varfarino (CYP3A4 substrato) koncentracija plazmoje sumažėjo atitinkamai 29 % ir 38 %. Klinikinė patirtis bozentaną skiriant kartu su varfarinu pacientams su PAH gydyti

parodė, kad nebuvo reikšmingų tarptautinio normalizuoto santykio (INR) ar varfarino dozės (lyginant pradinės dozės su dozėmis gydymo pabaigoje) pokyčių. Be to, tyrimo metu varfarino dozės pakeitimų dažnis dėl INR pokyčių ar dėl šalutinių poveikių buvo panašus ir bozentanu, ir placebo gydomiems pacientams. Varfarino ir panašių oralinių antikoagulantų dozės adaptuoti nereikia, kai vartojamas bozentanas, tačiau rekomenduojama intensyviau stebėti INR, ypač pradedant vartoti bozentaną ir titravimo laikotarpiu.

Simvastatinas: vartojant jį kartu su bozentanu, skiriamu po 125 mg dukart per parą 5 dienas, sumažėjo simvastatino (CYP3A4 substrato) koncentracija plazmoje, o jo aktyvaus β -hidroksirūgšties metabolito koncentracija atitinkamai sumažėjo 34 % ir 46 %. Vartojant kartu simvastatiną, bozentano koncentracijai plazmoje tai įtakos neturėjo. Reikėtų stebėti cholesterolio kiekį ir atitinkamai koreguoti dozavimą.

Ketokonazolas: 6 dienas vartojant bozentano 62,5 mg dukart per parą kartu su ketokonazolu, stipriu CYP3A4 inhibitoriumi, bozentano koncentracija plazmoje padidėjo maždaug 2 kartus. Preparato Tracleer dozių adaptuoti nebūtina. Nors tai ir nebuvo nustatyta atliekant *in vivo* tyrimus, panašaus bozentano koncentracijos plazmoje padidėjimo galima tikėtis ir su kitais stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., itrakonazolu arba ritonaviru). Tačiau, derinant preparatą su CYP3A4 inhibitoriumi, padidėja silpnai metabolizuojančių CYP2C9 pacientų rizika, kad bozentano koncentracija plazmoje gali padidėti dar labiau ir dėl to gali įvykti žalingų šalutinių reakcijų.

Epoprostenolis: riboti tyrimų, kurių metu 10 pediatrinį pacientų buvo gydyti bozentano ir epoprostenolio deriniu (AC-052-356 [BREATHE-3]), duomenys rodo, kad ir vartojant vieną, ir kelias dozes, bozentano C_{max} ir AUC reikšmės buvo tokios pat pacientams, kurie buvo gydomi ilgalaikėmis epoprostenolio infuzijomis ar nebuvo gydomi šiuo metodu (žr. 5.1 skyrių).

Sildenafilis: sveikiems savanoriams 6 dienas vartojant po 125 mg bozentano dukart per parą (stabili būklė) kartu su sildenafiliu, skiriamu po 80 mg tris kartus per parą (esant pusiausvyrinei koncentracijai), sildenafilio AUC sumažėja 63 %, o bozentano AUC padidėja 50 %. Rekomenduojama atsargiai skirti šiuos preparatus kartu.

Tadalafilis: bozentanas (po 125 mg du kartus per parą) 42 % sumažino sisteminę tadalafilio (40 mg kartą per parą) ekspoziciją ir 27 % sumažino jo C_{max} , kai vaistiniai preparatai buvo vartojami kartu ir daugkartinėmis dozėmis. Tadalafilis neturėjo įtakos bozentano ar jo metabolitų ekspozicijai (AUC ir C_{max}).

Digoksinas: 7 dienas vartojant digoksino kartu su bozentanu, skiriamu po 500 mg dukart per parą, digoksino AUC sumažėjo 12 %, C_{max} sumažėjo 9 %, o C_{min} – 23 %. Šios sąveikos mechanizmas gali būti P-glikoproteino indukcija. Mažai tikėtina, kad ši sąveika yra kliniškai reikšminga.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumo, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (teratogeniškumą, embriotoksiškumą, žr. 5.3 skyrių). Nėra patikimų duomenų apie Tracleer vartojimą nėščioms moterims. Potenciali rizika žmonėms vis dar nežinoma. Tracleer nėštumo metu skirti draudžiama (žr. 4.3. skyrių).

Vaisingo amžiaus moterys

Prieš skiriant gydymą Tracleer vaisingo amžiaus moterims reikia patikrinti, ar moteris nėra nėščia, tinkamai patarti dėl patikimų kontracepcijos metodų vartojimo ir pradėti taikyti patikimą kontracepcijos metodą. Pacientės ir vaistinių preparatų išrašantys gydytojai privalo žinoti, kad dėl

galimų farmakokinetinių sąveikų, vartojant Tracleer, hormoniniai kontraceptikai gali tapti neveiksmingi (žr. 4.5 skyrių). Todėl vaisingo amžiaus moterys turėtų nevartoti hormoninių kontraceptikų (įskaitant geriamas, švirkščiamas, poodines arba implantuojamas formas) kaip vienintelio kontracepcijos metodo, jos turi vartoti papildomas ar alternatyvias veiksmingas kontracepcijos priemones. Esant bet kokioms abejonėms, kokį kontracepcijos metodą pasiūlyti konkrečiai pacientei, reikia pasikonsultuoti su ginekologu. Dėl galimo hormoninių kontraceptikų neveiksmingumo gydymo Tracleer metu, taip pat įvertinant tai, kad nėštumo metu smarkiai padidėja plautinės hipertenzijos rizika, gydymo Tracleer metu rekomenduojama vieną kartą per mėnesį atlikti nėštumo testą, kad būtų galima anksti nustatyti nėštumą.

Žindymas

Pranešimo apie atvejį duomenys teigia, kad bozentanas mažoje koncentracijoje yra aptinkamas žmogaus piene. Nėra pakankamai informacijos apie bozentano poveikį žindomiems kūdikiams. Rizikos žindomiems kūdikiams atmesti negalima. Tracleer nerekomenduojama vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė poveikį sėklidėms (žr. 5.3 skyrių). Klinikiniame tyrime, kuriame buvo tiriamas bozentano poveikis sėklidžių funkcijai PAH sergantiems pacientams vyrams, po 6 gydymo bozentanu mėnesių šešiams iš 24 tiriamųjų (25 %) buvo stebėta bent 50 % sumažėjusi spermos koncentracija nuo pradinio lygio. Remiantis šiais duomenimis ir ikiklinikiniais tyrimais, negalima atmesti, kad bozentanas gali pasižymėti žalingu poveikiu vyrų spermatogenezei. Berniukams negalima atmesti ilgalaikio poveikio vaisingumui po gydymo bozentanu.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tiesioginio Tracleer poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus specialių tyrimų neatlikta. Vis dėlto Tracleer gali sukelti hipotenziją, dėl to gali pasireikšti svaigulys, neryškus regėjimas ar alpimas, kurie gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

20-tyje placebo kontroliuojamų studijų, atliktų tiriant įvairias terapines indikacijas, iš viso bozentanu buvo gydyti 2 486 pacientai, vartoję nuo 100 mg iki 2 000 mg vaisto dozes, ir 1 838 pacientai, vartoję placebo. Vidutinė gydymo trukmė buvo 45 savaitės. Nepageidaujamos reakcijos pasireiškė ne mažiau nei 1 % bozentaną vartojusių pacientų ne mažiau nei 0,5 % dažniau nei placebo grupėje. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas (11,5 %), edema / skysčių susilaikymas (13,2 %), nenormalūs kepenų veiklos tyrimų rezultatai (10,9 %) ir anemija / hemoglobino kiekio sumažėjimas (9,9 %).

Gydymas bozentanu buvo susietas su nuo dozės priklausomu kepenų aminotransferazių aktyvumo padidėjimu ir hemoglobino koncentracijos sumažėjimu (žr. 4.4 skyrių).

Vaisto sukeliamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos 20-ties placebo kontroliuojamų bozentano tyrimų metu ir vaistiniam preparatui patekus į rinką, klasifikuojamos pagal dažnį, vartojant šias sąvokas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retos ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Kliniškai reikšmingų skirtumų, susijusių su nepageidaujamomis reakcijomis, nei visame duomenų rinkinyje, nei vartojant skirtingoms patvirtintoms indikacijoms nenustatyta.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažni	Anemija, hemoglobino kiekio sumažėjimas (žr. 4.4 skyrių)
	Dažnis nežinomas	Anemija arba hemoglobino kiekio sumažėjimas, dėl kurių reikia raudonųjų kraujo kūnelių perpylimo ¹
	Nedažni	Trombocitopenija ¹
	Nedažni	Neutropenija, leukopenija ¹
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažni	Padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant dermatitą, niežėjimą ir bėrimą) ²
	Reti	Anafilaksija ir (arba) angioneurozinė edema ¹
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Galvos skausmas ³
	Dažni	Sinkopė ^{1, 4}
Akių sutrikimai	Dažnis nežinomas	Neryškus regėjimas ¹
Širdies sutrikimai	Dažni	Palpitacijos ^{1, 4}
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni	Veido ir kaklo paraudimas
	Dažni	Hipotenzija ^{1, 4}
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažni	Nosies užgulimas ¹
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni	Gastroezofaginio reflukso liga Viduriavimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Labai dažni	Nenormalūs kepenų funkcijos tyrimo rezultatai (žr. 4.4 skyrių)
	Nedažni	Aminotransferazės aktyvumo padidėjimas, susijęs su hepatitu (įskaitant galimą paūmėjimą sergant hepatitu) ir (arba) gelta ¹ (žr. 4.4 skyrių)
	Reti	Kepenų cirozė, kepenų nepakankamumas ¹
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni	Eritema
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažni	Edema, skysčių susilaikymas ⁵

¹ Duomenys, gauti vaistiniam preparatui patekus į rinką, dažnis pagrįstas statistinio modeliavimo placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų duomenimis.

² Pranešta, kad padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškė 9,9 % bozentaną vartojusių pacientų ir 9,1 % vartojusių placebo.

³ Pranešta, kad galvos skausmą patyrė 11,5 % bozentaną vartojusių pacientų ir 9,8 % vartojusių placebo.

⁴ Šio tipo reakcijas galima susieti ir su gydoma liga.

⁵ Pranešta, kad edema arba skysčių susilaikymas pasireiškė 13,2 % bozentaną vartojusių pacientų ir 10,9 % vartojusių placebo.

Porinkodariniu laikotarpiu labai retais atvejais pacientams, kurie sirgo daugeliu lydinčių ligų ir vartojo kitus vaistus, po ilgalaikio gydymo Tracleer išsivystė nepaaiškinama kepenų cirozė. Taip pat buvo retų pranešimų apie kepenų nepakankamumo atvejus. Tokie atvejai patvirtina būtinybę griežtai laikytis kas mėnesį atliekamų kepenų funkcijos patikrinimų grafiko visą gydymo Tracleer laikotarpį (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Nekontroliuojami klinikiniai pediatrijos pacientų tyrimai

Saugumo profilis atliekant pirmąjį nekontroliuojamą pediatrijos pacientų tyrimą, kurio metu buvo naudojamos plėvele dengtos tabletės (BREATHE-3: n = 19, vidutinis amžius 10 metų [nuo 3 iki 15 metų]), dukart per parą buvo vartojama 2 mg/kg atvirojo tyrimo bozentano, gydymas truko

12 savaičių), buvo panašus į pagrindiniuose suaugusiųjų, sergančių PAH, tyrimuose nustatytą saugumo profilį. Tyrime BREATHE-3 dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo veido raudonis (21 %), galvos skausmas ir nenormalūs kepenų tyrimų rezultatai (po 16 %).

Į nekontroliuojamų vaikų PAH tyrimų, atliktų bozentano 32 mg disperguojamosiomis tabletėmis, (FUTURE 1/2, FUTURE 3/pratęsimas), jungtinę analizę buvo įtraukta iš viso 100 vaikų, gydytų bozentanu 2 mg/kg du kartus per parą (n = 33), 2 mg/kg tris kartus per parą (n = 31) arba 4 mg/kg du kartus per parą (n = 36). Įtraukimo į tyrimą metu šeši pacientai buvo nuo 3 mėnesių iki 1 metų amžiaus, 15 vaikų buvo nuo 1 iki mažiau nei 2 metų amžiaus ir 79 buvo nuo 2 iki 12 metų amžiaus. Vidutinė gydymo trukmė buvo 71,8 savaitės (svyravo nuo 0,4 iki 258 savaičių).

Saugumo profilis šioje jungtinėje nekontroliuojamų vaikų tyrimų analizėje buvo panašus į stebėtus bandomuosiuose tyrimuose su PAH sergančiais suaugusiais pacientais, išskyrus infekcijas, kurios buvo dažniau stebėtos suaugusiesiems nei vaikams (69,0 %, palyginti su 41,3 %). Šis infekcijų dažnio skirtumas iš dalies gali būti dėl ilgesnės gydymo trukmės medianos vaikų grupėje (vidutiniškai 71,8 savaitės), palyginti su suaugusiųjų grupe (vidutiniškai 17,4 savaitės). Dažniausi nepageidaujami reiškiniai buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (25 %), plautinė (arterinė) hipertenzija (20 %), nazofaringitas (17 %), karščiavimas (15 %), vėmimas (13 %), bronchitas (10 %), pilvo skausmas (10 %) ir viduriavimas (10 %). Nebuvo nepageidaujamų reiškinų dažnio skirtumo tarp pacientų, jaunesnių ir vyresnių nei 2 metų amžiaus, tačiau tai pagrįsta tik 21 vaiku, jaunesniu nei 2 metų, įskaitant 6 pacientus nuo 3 mėnesių iki 1 metų amžiaus. Nepageidaujami kepenų sutrikimo ir anemijos / hemoglobino sumažėjimo reiškiniai atitinkamai pasireiškė 9 % ir 5 % pacientų.

Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame tyrimo, atliktame su PPHN sergančiais pacientais (FUTURE-4), iš viso 13 naujagimių buvo gydyti bozentano disperguojamosiomis tabletėmis 2 mg/kg du kartus per parą doze (8 pacientai gavo placebo). Vidutinė gydymo bozentanu ir placebo trukmė buvo atitinkamai 4,5 dienos (nuo 0,5 iki 10,0 dienų) ir 4,0 dienos (nuo 2,5 iki 6,5 dienos). Dažniausi nepageidaujami reiškiniai bozentanu ir placebo gydytiems pacientams buvo atitinkamai anemija arba sumažėjęs hemoglobino kiekis (7 ir 2 pacientai), generalizuota edema (3 ir 0 pacientų) bei vėmimas (2 ir 0 pacientų).

Laboratorinių tyrimų pokyčiai

Kepenų funkcijos tyrimų pokyčiai

Klinikinės programos metu nuo dozės priklausomas kepenų aminotransferazių aktyvumo padidėjimas paprastai atsiradavo per pirmas 26 gydymo savaites, išsivystydavo palaipsniui ir dažniausiai buvo besimptomis. Patekus produktui į rinką buvo duomenų apie retai pasitaikiusius kepenų cirozės ir kepenų nepakankamumo atvejus.

Šio šalutinio poveikio mechanizmas neaiškus. Šis aminotransferazių aktyvumo padidėjimas gali savaime išnykti tęsiant palaikomąją Tracleer dozę arba dozę sumažinus, tačiau gali prireikti padaryti gydymo pertrauką arba nutraukti gydymą (žr. 4.4 skyrių).

20 integruotų placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu kepenų aminotransferazių aktyvumas ≥ 3 kartus viršijo viršutinę normos ribą (VNR) 11,2 % pacientų, gydytų bozentanu, palyginti su 2,4 % pacientų, gydytų placebo. Iki $\geq 8 \times$ VNR šis kiekis padidėjo 3,6 % bozentanu gydytų pacientų ir 0,4 % gydytų placebo. Aminotransferazių aktyvumo padidėjimas buvo susijęs su bilirubino padidėjimu ($\geq 2 \times$ VNR) be tulžies obstrukcijos požymių 0,2 % (5 pacientams) bozentanu ir 0,3 % (6 pacientams) placebo gydytų pacientų.

100 PAH sergančių vaikų, dalyvavusių FUTURE 1/2 ir FUTURE 3/pratęsimas nekontroliuojamuose vaikų tyrimuose, jungtinėje analizėje kepenų aminotransferazių aktyvumo padidėjimas $\geq 3 \times$ VNR buvo stebėtas 2 % pacientų.

FUTURE-4 tyrimo, į kurį buvo įtraukta 13 naujagimių, sergančių PPHN, gydytų bozentanu 2 mg/kg du kartus per parą mažiau nei 10 dienų (nuo 0,5 iki 10,0 dienų), gydymo metu nebuvo kepenų

aminotransferazių aktyvumo padidėjimo $\geq 3 \times \text{VNR}$ atvejų, tačiau pasitaikė vienas hepatito, pasireiškusio po 3 dienų po gydymo bozentanu, atvejis.

Hemoglobinas

Placebu kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose suaugusiems apie hemoglobino koncentracijos sumažėjimą žemiau 10 g/dl nuo tyrimo pradžios buvo pranešta 8,0 % pacientų, gydytų bozentanu, ir 3,9 % pacientų, gydytų placebu (žr. 4.4 skyrių).

Jungtinėje 100 PAH sergančių vaikų iš nekontroliuojamų vaikų tyrimų FUTURE 1/2 ir FUTURE 3/pratęsimas analizėje sumažėjusi hemoglobino koncentracija žemiau 10 g/dl buvo stebėta 10,0 % pacientų. Nebuvo sumažėjimo žemiau 8 g/dl.

FUTURE-4 tyrimo metu 6 iš 13 bozentanu gydytų naujagimių, sergančių PPHN, patyrė hemoglobino kiekio sumažėjimą nuo normos ribų pradiniam lygyje iki apatinės normos ribos gydymo metu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Bozentanas buvo skiriamas kaip viena dozė iki 2400 mg sveikiems tiriamiesiems ir iki 2000 mg per parą 2 mėnesius pacientams, sergantiems kitomis ligomis nei plautinė hipertenzija. Dažniausiai pasitaikiusi nepageidaujama reakcija buvo silpnas ar vidutinio stiprumo galvos skausmas.

Didelis perdozavimas gali sukelti žymią hipotenziją, kuriai reikia aktyvaus širdies ir kraujagyslių sistemos gydymo. Vaistiniam preparatui esant rinkoje buvo nustatytas vienas perdozavimas 10 000 mg Tracleer, kurį pavartojo suaugęs vyras. Jam atsirado pykinimo, vėmimo, sumažėjusio kraujospūdžio, svaigulio, prakaitavimo ir neryškaus regėjimo simptomai. Jis visiškai pagijo per 24 valandas po to, kai pradėjo vartoti vaistus, palaikančius kraujospūdį. Pastaba: dializės metu bozentanas nepašalinamas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti antihipertenziniai vaistai, ATC kodas – C02KX01

Veikimo mechanizmas

Bozentanas yra dvigubas endotelio receptorių antagonistas (ERA), turintis afinitetą endotelino A ir B (ET_A ir ET_B) receptoriams. Bozentanas mažina ir plaučių, ir sisteminį kraujagyslių pasipriešinimą, padidindamas minutinį širdies tūrį, bet nepadidindamas širdies susitraukimų dažnio.

Neurohormonas endotelinas-1 (ET-1) yra vienas iš stipriausių žinomų vazokonstriktorių, jis taip pat gali skatinti fibrozę, ląstelių proliferaciją, širdies hipertrofiją ir remodeliavimą ir yra prouždegiminis. Šis poveikis medijuojamas endotelinui jungiantis su ET_A ir ET_B receptoriais, esančiais endotelyje ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse. ET-1 koncentracija audiniuose ir plazmoje padidėja esant kai kuriems širdies ir kraujagyslių sutrikimams bei jungiamojo audinio ligoms, įskaitant PAH, sklerodermiją, ūmų ir lėtinį širdies nepakankamumą, miokardo išemiją, sisteminę hipertenziją ir aterosklerozę, todėl manoma, kad vystantis šioms ligoms pagrindinį vaidmenį vaidina ET-1. Esant PAH ir širdies funkcijos nepakankamumui, kai nėra endotelino receptorių antagonizmo, padidėjusios ET-1 koncentracijos stipriai koreliuoja su šių ligų sunkumu ir prognoze.

Bozentanas konkuruoja su abiem ET_A ir ET_B receptoriais susijungdamas su ET-1 ir kitais ET peptidais, jo afinitetas ET_A receptoriams ($K_i = 4,1\text{--}43$ nanomolių) kiek didesnis nei ET_B receptoriams ($K_i = 38\text{--}730$ nanomolių). Bozentanas yra specifinis ET receptorių antagonistas ir nesijungia su kitais receptoriais.

Veiksmingumas

Gyvūnų modeliai

Plautinės hipertenzijos gyvūnų modeliuose, lėtinis bozentano vartojimas sumažino plaučių kraujagyslių pasipriešinimą ir sumažino plaučių kraujagyslių ir dešiniojo skilvelio hipertrofiją. Plaučių fibrozės gyvūnų modelyje bozentanas sumažino kolageno sankaupą plaučiuose.

Veiksmingumas suaugusiems pacientams, kurie serga plautine arterine hipertenzija

Du randomizuoti, dvigubai akli, daugiacentriniai, placebo kontroliuoti klinikiniai tyrimai buvo atlikti su 32 (tyrimas AC-052-351) ir 213 (tyrimas AC-052-352 [BREATHE-1]) suaugusių pacientų, sergančių III–IV PSO funkcinės klasės PAH (pirminė plautinė hipertenzija arba antrinė plautinė hipertenzija dažniausiai dėl sklerodermijos). 4 savaites dukart per parą pavartojus 62,5 mg bozentano, šiuose tyrimuose tirtos palaikomosios dozės buvo 125 mg dukart per parą AC-052-351 tyrime ir 125 mg dukart per parą ir 250 mg dukart per parą AC-052-352 tyrime.

Bozentanas buvo papildomai skirtas prie šiuo metu pacientams taikomo gydymo, kuriame galėjo būti antikoagulantų, vazodilatatorių (pvz., kalcio kanalų blokatorių), diuretikų, deguonies ir digoksino kombinacijos, tačiau ne epoprostenolis. Kontrolė buvo placebo bei dabartinė terapija.

Pirminis kiekvieno tyrimo vertinimo kriterijus buvo pokyčiai, einant 6 minutes tam tikrą atstumą pėsčiomis, 12-tą savaitę pirmojo tyrimo metu ir 16-tą savaitę antrojo tyrimo metu. Abiejų tyrimų metu gydant preparatu Tracleer fizinis pajėgumas žymiai padidėjo. Placebu pakoreguotas nueito atstumo padidėjimas, palyginti su tyrimo pradžia, buvo 76 metrai ($p = 0,02$; t-testas) ir 44 metrai ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U testas) pirminio vertinimo atitinkamai kiekvieno tyrimo metu. Skirtumai tarp dviejų grupių 125 mg dukart per parą ir 250 mg dukart per parą nebuvo statistiškai reikšmingi, tačiau buvo stebėta tendencija gerėti fiziniam pajėgumui vartojant po 250 mg preparato dukart per parą.

Pėsčiomis nueito atstumo pagerėjimas buvo matomas po 4 savaičių gydymo, akivaizdus po 8 savaičių gydymo ir išliko iki 28 savaičių gydymame dvigubai aklu būdu pacientų populiacijos poaibyje.

Atlikus reaguojančių į gydymą 95 pacientų, vartojančių po 125 mg bozentano dukart per parą placebo kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose, retrospektyvią nueito pėsčiomis atstumo, PSO funkcinės klasės ir dusulio analizę, nustatyta, jog 8 savaitę 66 pacientų būklė pagerėjo, 22 – liko stabili ir 7 pablogėjo. Iš 22 pacientų, kurių būklė 8 savaitę buvo stabili, 6 būklė pagerėjo 12/16 savaitę, o 4 būklė pablogėjo, palyginti su tyrimo pradžia. Iš 7 pacientų, kurių būklė 8 savaitę pablogėjo, 3 būklė pagerėjo 12/16 savaitę, o 4 būklė pablogėjo, palyginti su tyrimo pradžia.

Invaziniai hemodinaminiai parametrai buvo nustatyti tik pirmo tyrimo metu. Gydant su bozentanu žymiai padidėjo širdies indeksas, susijęs su žymiu plaučių arterijos spaudimo, plaučių kraujagyslių pasipriešinimo ir vidutinio dešiniojo prieširdžio spaudimo sumažėjimu.

PAH simptomų sumažėjimas buvo tiriamas gydant bozentanu. Dusulio matavimas ėjimo testų metu parodė pagerėjimą pacientams, kurie buvo gydomi bozentanu. AC-052-352 tyrime 92 % iš 213 pacientų tyrimo pradžioje PSO funkcinė būklė buvo priskirta III klasei, 8 % – IV klasei. Gydant bozentanu PSO funkcinė klasė pagerėjo 42,4 % pacientų (gydant placebo – 30,4 %). Bendras PSO funkcinės klasės pokytis abiejų bandymų metu buvo žymiai geresnis pacientams, gydomiems bozentanu, palyginti su pacientais, kurie buvo gydomi placebo. Gydymas bozentanu buvo siejamas su žymiu klinikinio pablogėjimo masto sumažinimu, palyginti su placebo per 28 savaites (atitinkamai 10,7 % palyginti su 37,1 %; $p = 0,0015$).

Atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, daugiacentrio, placebo kontroliuojamo tyrimo (AC-052-364 [EARLY]) metu 185 pacientai, sergantys PSO II funkcinės klasės PAH (vidutinė gydymo pradžioje per 6 minutes nueinama distancija – 435 metrai), 4 savaites dukart per parą vartojo 62,5 mg bozentano, po to 6 mėnesius dukart per parą 125 mg bozentano (n = 93) arba placebo (n = 92). Į tyrimą buvo įtraukti pacientai, kurie anksčiau nuo PAH gydyti nebuvo (n = 156) arba kurie buvo gydyti pastovia sildenafilio doze (n = 29). Pirmaeilės vertinamosios baigtys buvo plaučių kraujagyslių pasipriešinimo (PKP), palyginti su baziniu, procentinis pokytis ir po 6 gydymo mėnesių per 6 minutes nueinamo atstumo pokytis, palyginti su placebo vartojusių pacientų. Toliau lentelėje pateikti iš anksto nustatytos protokolo analizės rezultatai.

	PKP (din. sek./cm ⁵)		Per 6 min. nueitas atstumas (m)	
	Placebas (n = 88)	Bozentanas (n = 80)	Placebas (n = 91)	Bozentanas (n = 86)
Pradinis rodiklis (PR); vidurkis (SP)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Skirtumas palyginti su PR; vidurkis (SP)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Gydymo poveikiai	-22,6 %		19	
95 % PL	-34; -10		-4; 42	
P vertė	< 0,0001		0,0758	

PL = patikimumo limitas; PKP = plaučių kraujagyslių pasipriešinimas; SP = standartinis pokytis.

Gydymas bozentanu buvo susijęs su klinikinės būklės blogėjimo rodiklio, apibrėžto kaip simptominio progresavimo, hospitalizavimo dėl PAH ir mirties sudėtinis rodiklis, sumažėjimu lyginant su placebo vartojimu (procentinis rizikos sumažėjimas buvo 77 %, 95 % patikimumo intervalas [PI] = 20 – 94 %, p = 0,0114). Gydymą poveikį lėmė ligos simptomų progresavimo pagerėjimas. Dėl PAH pasunkėjimo reikėjo guldyti į stacionarą vieną pacientą iš bozentanu gydomos grupės ir tris pacientus iš placebo gydomos grupės. Kiekvienoje grupėje per 6 mėnesių dvigubai aklu būdu atliktą tyrimo laikotarpį buvo tik po vieną mirties atvejį, todėl neįmanoma padaryti išvadų dėl išgyvenamumo.

Ilgalaikiai duomenys gauti iš visų 173 pacientų, kurie buvo gydomi bozentanu kontroliuojamos fazės metu ir (arba) gydymas placebo jiems buvo pakeistas gydymu bozentanu EARLY studijos atvirosios tęstinės fazės metu. Vidutinė gydymo bozentanu trukmė buvo $3,6 \pm 1,8$ metų (ne ilgiau nei 6,1 metų); 73 % pacientų buvo gydyti ne trumpiau nei 3 metus, o 62 % ne trumpiau nei 4 metus. Prireikus atvirosios tęstinės fazės metu pacientams buvo galima skirti papildomą PAH gydymą. Daugeliui pacientų buvo diagnozuota idiopatinė arba paveldėta PAH (61 %). Iš viso 78 % pacientų liga ir toliau buvo priskiriama II funkciniai klasei pagal PSO klasifikaciją. Kaplan-Meier metodu apskaičiuota išgyvenimo trukmė po 3 metų gydymo buvo 90 %, o po 4 metų gydymo – 85 %. Tais pačiais laiko momentais 88 % ir 79 % pacientų PAH nepablogėjo (tai nustatyta pagal mirtis dėl visų priežasčių, plaučių transplantaciją, prieširdžių septostomiją bei į veną arba po oda leidžiamų prostanojų gydymo pradžią). Ankstesnio gydymo placebo dvigubai koduotoje fazėje arba gydymo kitais vaistais pradėjimo atviruoju tęstiniu periodu santykinis poveikis nežinomas.

Atliekant prospektyvinį, daugiacentrį, randomizuotą, dvigubai aklo placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą (AC-052-405 [BREATHE-5]), III PSO funkcinės klasės ir Eisenmengerio fiziologijos pacientai, sergantys PAH, susijusia su įgimta širdies liga, 4 savaites vartojo bozentaną 62,5 mg du kartus per parą, po to kitas 12 savaičių 125 mg du kartus per parą (n = 37; 31 iš jų turėjo dvikryptį šuntą, dažniausiai iš dešinės į kairę). Pirminis tikslas buvo parodyti, kad bozentanas nepadidina hipoksemijos. Po 16 savaičių vartojant Tracleer vidutinis įsotinimas deguonimi padidėjo 1,0 % (95 % PI -0,7 %–2,8 %), palyginti su placebo (n = 17); tokiu būdu nustatyta, kad bozentanas nepadidina hipoksemijos. Bozentano grupėje žymiai sumažėjo plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (ryškiausiai poveikis buvo stebimas pacientų su dvikryptiu intrakardiniu šuntu subgrupėje). Po 16 savaičių gydymas koreguotas atsižvelgiant į placebo per 6 minutes nueitas atstumas padidėjo 53 metrais (p = 0,0079), tai rodo fizinio pajėgumo pagerėjimą. Dvidešimt šeši pacientai toliau vartojo bozentano 24 savaičių BREATHE-5 studijos atvirosioje tęstinėje fazėje (AC-052-409) (vidutinė gydymo trukmė = $24,4 \pm 2,0$ savaičių) ir, iš esmės, veiksmingumas išliko.

16 pacientų, sergančių PAH, kurių PSO III funkcinė klasė susijusi su ŽIV infekcija, buvo įtraukti į atvirą nepalyginamąjį tyrimą (AC-052-362 [BREATHE-4]). Jo metu pacientai buvo gydomi 62,5 mg bozentano du kartus per parą 4 savaites, po to kitas 12 savaičių – 125 mg du kartus per parą. Po 16 savaičių, palyginti su pradiniu lygiu, žymiai pagerėjo fizinis pajėgumas: vidutinis pagerėjimas 6 minučių ėjimo tyrime buvo 91,4 metro pailgėjęs atstumas nuo vidutinių 332,6 metrų tyrimo pradžioje ($p < 0,001$). Negalima pateikti oficialių išvadų dėl bozentano poveikio priešretrovirusinių vaistų veiksmingumui (žr. 4.4 skyrių).

Nėra studijų, įrodančių gydymo Tracleer teigiamą poveikį gyvenimo trukmei. Tačiau visiems 235 pacientams, kurie buvo gydyti bozentanu dviejose pagrindinėse placebo kontroliuotose studijose (AC-052-351 ir AC-052-352) ir (ar) jų dviejuose nekontroliuotose, atviruose tęsiniuose, ilgą laiką buvo registruojami gyvybiniai parametrai. Vidutinė gydymo bozentanu trukmė buvo $1,9 \pm 0,7$ metų (min.: 0,1 metų, maks.: 3,3 metų) ir pacientai vidutiniškai buvo stebimi $2,0 \pm 0,6$ metų. Daugumai pacientų buvo diagnozuota pirminė plautinė hipertenzija (72 %) ir dauguma jų buvo priskirti III PSO funkcinėi klasei (84 %). Šioje bendroje populiacijoje išgyvenamumas po 1 ir 2 metų nuo gydymo bozentanu pradžios, apskaičiuotas Kaplan-Meier metodu, buvo atitinkamai 93 % ir 84 %. Gyvenimo trukmė buvo trumpesnė tų pacientų, kurie sirgo PAH, išsivysčiusia dėl sisteminės sklerozės. Šie rezultatai galėjo būti paveikti pradėto gydymo su epoprostenoliu 43 iš 235 pacientų.

Tyrimai, atlikti su vaikais, sergančiais plautine arterine hipertenzija

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bozentano plėvele dengtos tabletės buvo įvertintos atviro nekontroliuojamo klinikinio tyrimo metu 19 pediatrijos pacientų nuo 3 iki 15 metų, sergančių PAH. Šis tyrimas pirmiausia buvo sumodeliuotas kaip farmakokinetikos tyrimas (žr. 5.2 skyrių). Pacientai sirgo pirmine plautine hipertenzija (10 pacientų) arba PAH, susijusia su įgimtomis širdies ligomis (9 pacientai) ir tyrimo pradžioje jie priklausė II ($n = 15$, 79 %) arba III ($n = 4$, 21 %) PSO funkcinėi klasei. Pacientai buvo padalinti į tris dozavimo grupes atsižvelgiant į jų svorį ir 12 savaičių jiems buvo skiriama maždaug 2 mg/kg bozentano 2 kartus per parą. Pusė pacientų kiekvienoje grupėje jau buvo gydomi intraveniškai epoprostenoliu, ir epoprostenolio dozė buvo pastovi tyrimų metu.

Hemodinamika buvo išmatuota 17 pacientų. Vidutinis širdies indekso padidėjimas, palyginti su tyrimo pradžia, buvo $0,5 \text{ l/min./m}^2$, vidutinis plaučių arterijos spaudimo sumažėjimas buvo 8 mm Hg, o vidutinis PKP buvo $389 \text{ din}\cdot\text{sek./cm}^5$. Šis hemodinamikos pagerėjimas, palyginti su tyrimo pradžia, buvo panašus ir kartu vartojant epoprostenolį, ir be jo. Fizinio krūvio testo parametrų pokyčiai 12 savaitę nuo tyrimo pradžios buvo nepastovūs ir nereikšmingi.

FUTURE 1/2 (AC-052-365/AC-052-367)

FUTURE 1 buvo atviras, nekontroliuojamas tyrimas, kuris buvo atliekamas su bozentano disperguojamųjų tablečių forma, skiriant 4 mg/kg palaikomąją dozę du kartus per parą 36 pacientams nuo 2 iki 11 metų amžiaus. Pradžioje šis tyrimas buvo sumodeliuotas kaip farmakokinetikos tyrimas (žr. 5.2 skyrių). Pradžioje pacientai sirgo idiopatine (31 pacientas [86 %]) arba šeimine (5 pacientai [14 %]) PAH ir buvo II PSO funkcinės klasės ($n = 23$, 64 %) arba III klasės ($n = 13$, 36 %). FUTURE 1 tyrime gydymo tiriamuoju preparatu trukmės mediana buvo 13,1 savaitės (nuo 8,4 iki 21,1). 33 iš šių pacientų buvo tęsiamas gydymas bozentano disperguojamosiomis tabletėmis 4 mg/kg doze du kartus per parą FUTURE 2 nekontroliuojamoje pratęsimo fazėje, ir viso gydymo trukmės mediana buvo 2,3 metų (nuo: 0,2 iki 5,0 metų). Pradiniame lygyje FUTURE 1 tyrime 9 pacientai vartojo epoprostenolį. Tyrimo metu 9 pacientams buvo naujai pradėtas PAH specifinis vaistas. Kaplan-Meier PAH pablogėjimo įvykių nebuvimo vertinimo kriterijus (mirtis, plaučių transplantacija ar hospitalizacija dėl PAH pablogėjimo) 2 metais buvo 78,9 %. Kaplan-Meier bendro išgyvenamumo vertinimas 2 metais buvo 91,2 %.

FUTURE 3 (AC-052-373)

Šiame atviraime, atsitiktinių imčių tyrime su bozentano 32 mg disperguojamosiomis tabletėmis, 64 vaikai su stabilia PAH nuo 3 mėnesių iki 11 metų amžiaus buvo randomizuoti į 24 savaičių gydymo bozentanu 2 mg/kg du kartus per parą ($n = 33$) arba 2 mg/kg tris kartus per parą ($n = 31$) grupę. 43 (67,2 %) buvo ≥ 2 metų iki 11 metų amžiaus, 15 (23,4 %) buvo nuo 1 iki 2 metų amžiaus ir 6 (9,4 %)

buvo nuo 3 mėnesių iki 1 metų amžiaus. Tyrimas pirmiausia buvo sukurtas kaip farmakokinetikos tyrimas (žr. 5.2 skyrių) ir veiksmingumo vertinimo kriterijai buvo tik žvalgomieji. PAH etiologija pagal Dana Point klasifikaciją apėmė idiopatinę PAH (46 %), paveldimą PAH (3 %), antrinę PAH po korekcinės širdies operacijos (38 %) ir su įgimta širdies liga susijusią PAH su sisteminiais plaučių šuntais, įskaitant Eizenmengerio sindromą (13 %). Gydomo tiriamuoju vaistiniu preparatu pradžioje pacientai buvo PSO I funkcinės klasės (n = 19, 29 %), II klasės (n = 27, 42 %) arba III klasės (n = 18, 28 %). Įtraukimo į tyrimą metu pacientai buvo gydomi PAH vaistais (dažniausiai tik 5-ojo tipo fosfodiesterazės inhibitoriumi [sildenafiliu] [35,9 %], tik bozentanu [10,9 %] ir bozentano, iloprosto bei sildenafilio deriniu – [10,9 %]) ir tęsė savo gydymą nuo PAH tyrimo metu.

Tyrimo pradžioje mažiau nei pusė į tyrimą įtrauktų pacientų (45,3 % [29/64]) buvo gydomi tik bozentanu nederinant su kitais PAH vaistais. 40,6 % (26/64) toliau vartojo bozentano monoterapiją 24 savaitių gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu laikotarpiu be PAH pablogėjimo. Bendros į tyrimą įtrauktos populiacijos (64 pacientai) analizė parodė, kad dauguma liko mažiausiai stabilūs (t. y. be pablogėjimo), remiantis ne vaikų PSO funkcinės klasės vertinimu (97 % du kartus per parą, 100 % tris kartus per parą) bei gydytojo bendru klinikiniu įspūdžiu (94 % du kartus per parą, 93 % tris kartus per parą) gydymo laikotarpiu. Kaplan-Meier PAH pablogėjimo įvykių nebuvimo vertinimo kriterijus (mirtis, plaučių transplantacija ar hospitalizacija dėl PAH pablogėjimo) 24 savaitę buvo 96,9 % ir 96,7 % atitinkamai dviejų kartų per parą ir trijų kartų per parą grupėse.

Nebuvo klinikinės naudos įrodymų su 2 mg/kg tris kartus per parą doze, palyginti su 2 mg/kg du kartus per parą doze.

Tyrimas, atliktas su naujagimiais, sergančiais naujagimių persistuojančia plautine hipertenzija (PPHN):

FUTURE 4 (AC-052-391)

Tai buvo dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas, atsitiktinių imčių tyrimas su neišnešiotais ir išnešiotais naujagimiais (36–42 savaitių nėštumo amžius), sergančiais PPHN. Pacientams su suboptimaliu atsaku į inhaliuojamą azoto oksidą (iNO), nepaisant mažiausiai 4 valandų nuolatinio gydymo, buvo taikomas gydymas bozentano disperguojamosiomis tabletėmis 2 mg/kg du kartus per parą (N = 13) arba placebo (N = 8) per nazogastrinį vamzdelį kaip papildomas iNO gydymas arba iki gydymo nesėkmės (apibūdinama kaip ekstrakorporinės membraninės oksigenacijos [ECMO] arba alternatyvių plaučių vazodilatatorių inhaliacijos poreikis) daugiausiai 14 dienų.

Vidutinė gydymo tiriamuoju vaistiniu preparatu trukmė buvo 4,5 (nuo 0,5 iki 10,0) dienos bozentano grupėje ir 4,0 (nuo 2,5 iki 6,5) dienos placebo grupėje.

Rezultatai nerodo papildomos bozentano naudos šioje populiacijoje:

- Vidutinis nujunkymo nuo iNO laikas buvo 3,7 dienos (95 % patikimumo limitas [PL] 1,17, 6,95) bozentano grupėje ir 2,9 dienos (95 % PL 1,26, 4,23) placebo grupėje (p = 0,34).
- Vidutinis nujunkymo nuo mechaninės ventilacijos laikas buvo 10,8 dienos (95 % PL 3,21, 12,21 dienos) bozentano grupėje ir 8,6 dienos (95 % PL 3,71, 9,66 dienos) placebo grupėje (p = 0,24).
- Vienam pacientui bozentano grupėje gydymas buvo nesėkmingas (ECMO poreikis pagal protokolo apibūdinimą), kuris, buvo deklaruojama, pagrįstas oksigenacijos indekso reikšmių padidėjimu per 8 valandas po pirmosios tiriamojo vaistinio preparato dozės. Šis pacientas pasveiko per 60 dienų stebėjimo laikotarpį.

Derinys su epoprostenoliu

Bozentano ir epoprostenolio derinys buvo tiriamas dviejų tyrimų metu: AC-052-355 (BREATHE-2) ir AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 buvo daugiacentris, atsitiktinės atrankos, dvigubai aklas lygiagrečių grupių preparato bozentano tyrimas, palyginti su placebo 33 pacientams su stipria PAH, kuriems buvo kartu skiriamas gydymas epoprostenoliu. AC-052-356 buvo atviras, nekontroliuojamas klinikinis tyrimas; 10 iš 19 pediatrijos pacientų vienu metu buvo gydomi ir bozentanu, ir

epoprostenoliu 12 savaičių tyrimo laikotarpiu. Šio derinio saugos profilis nesiskyrė nuo to, kurio buvo tikimasi su kiekvienu komponentu atskirai, o suderintą gydymą gerai toleravo ir vaikai, ir suaugusieji. Šio derinio klinikinė nauda nebuvo nustatyta.

Sisteminė sklerozė su progresuojančia pirštų opalige

Dviejuose atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, daugiacentriuose, placebo kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 122 (tyrimas AC-052-401 [RAPIDS-1]) ir 190 (tyrimas AC-052-331 [RAPIDS-2]) suaugusių pacientų, sergančių sisteminė skleroze ir pirštų opalige (progresuojančia pirštų opalige arba jeigu pirštų opaligė buvo pasireiškusi per ankstesnius metus). Tyrimo AC-052-331 dalyvavo pacientai, kuriems neseniai pirštų opaligė buvo pasireiškusi bent vieną kartą, o abiejuose tyrimuose 85 % pacientų progresuojančia pirštų opalige sirgo tyrimų pradžioje. Po 4 savaičių gydymo 62,5 mg bozentano doze dukart per parą šiuose abiejuose tyrimuose buvo tiriama 125 mg palaikomoji dozė, suvartojama per parą per du kartus. Gydymas dvigubai koduotu būdu truko 16 savaičių tyrimo AC-052-401 ir 24 savaites tyrimo AC-052-331.

Papildomai gydyti sisteminę sklerozę ir pirštų opas buvo leidžiama, jei nuolatinis gydymas truko ne mažiau kaip 1 mėnesį prieš gydymą tiriamuoju vaistu ir dvigubai koduotų tyrimų metu.

Pirminis vertinimo kriterijus abiejuose tyrimuose buvo naujų pirštų opų, atsivėrusių nuo tyrimų pradžios, skaičius. Bozentanu gydomiems pacientams terapijos metu atsivėrė mažiau naujų pirštų opų, nei placebo vartojusiems ligoniams. Tyrimo AC-052-401 per 16 gydymo savaičių dvigubai koduotu būdu bozentano grupės pacientams išsivystė vidutiniškai 1,4 naujos pirštų opos, palyginti su 2,7 naujos pirštų opos placebo grupėje ($p = 0,0042$). Tyrimo AC-052-331 per 24 gydymo savaites dvigubai koduotu būdu naujų opų kiekis buvo atitinkamai 1,9 ir 2,7 ($p = 0,0351$). Abiejuose tyrimuose bozentaną vartojusiems pacientams gydymo metu išsivystė mažiau naujų daugiažidinių pirštų opų ir laikotarpis tarp naujų pirštų opų išsivystymo buvo ilgesnis nei placebo grupėje. Bozentano naujų pirštų opų atsivėrimo mažinimo poveikis stipriau pasireiškė pacientams, turintiems daugiažidinių pirštų opų.

Abiejuose tyrimuose nebuvo stebimas ilgalaikis bozentano poveikis pirštų opų gijimui.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Bozentano farmakokinetika daugiausiai buvo dokumentuojama sveikiems asmenims. Riboti duomenys apie pacientus parodė, kad bozentano poveikis suaugusiems pacientams, sergantiems PAH, yra maždaug 2 kartus didesnis nei sveikiems asmenims.

Sveikiems asmenims bozentanas turi nuo dozės ir laiko priklausančią farmakokinetiką. Klirensas ir pasiskirstymo tūris sumažėja, vartojant padidintas intravenines dozes ir padidėja bėgant laikui. Išgėrus, sisteminis poveikis proporcingai padidėja iki 500 mg dozės. Išgėrus didesnes dozes, C_{max} ir AUC padidėja mažiau nei proporcingai pagal suvartotą dozę.

Absorbcija

Sveikiems asmenims absoliutus bozentano biologinis prieinamumas yra maždaug 50 % ir maistas jam poveikio neturi. Maksimali koncentracija plazmoje pasiekama per 3–5 valandas.

Pasiskirstymas

Bozentanas smarkiai jungiasi (> 98%) su plazmos baltymais, ypač albuminu. Bozentanas neprasiskverbia į eritrocitus.

Sušvirkštus intraveninę 250 mg dozę nustatytas 18 litrų pasiskirstymo tūris (V_{ss}).

Biotransformacija ir eliminacija

Po vienos 250 mg intraveninės dozės klirensas buvo 8,2 l/h. Galutinis pusinės eliminacijos periodas ($t_{1/2}$) yra 5,4 valandos.

Po keleto dozių bozentano koncentracija plazmoje palaipsniui sumažėja iki 50–65 %, palyginti su koncentracijomis po vienos dozės. Ši sumažėjimą tikriausiai lemia metabolinių kepenų fermentų autoindukcija. Pastovumo būklė pasiekama per 3–5 dienas.

Bozentaną pašalinamas tulžies ekskrecijos metu, prieš tai kepenyse P450 izofermentų CYP2C9 ir CYP3A4 dėka metabolizuojamas. Mažiau kaip 3 % išgertos dozės išskiriama su šlapimu.

Bozentaną suformuoja tris metabolitus ir tik vienas iš jų yra farmakologiškai aktyvus. Šis metabolitas labiausiai išskiriamas nepakitęs per tulžį. Suaugusiems pacientams aktyvaus metabolito poveikis yra didesnis nei sveikiems asmenims. Pacientams, kuriems pasireiškia cholestazė, aktyvaus metabolito poveikis gali būti didesnis.

Bozentaną yra CYP2C9 ir CYP3A4, tikriausiai ir CYP2C19 bei P-glikoproteino induktorius. *In vitro* bozentaną slopina tulžies druskų išsiurbimą kepenų ląstelių kultūrose.

In vitro duomenys parodė, kad bozentaną neturėjo jokio ryškesnio slopinamojo poveikio patikrintiems CYP izofermentams (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Dėl šios priežasties bozentaną neturėtų didinti šių izofermentų metabolizuojamų vaistinių preparatų koncentracijos plazmoje.

Formų palyginimas

Farmakokinetiniame kryžminiame tyrime (AC-052-116) 16 sveikų suaugusių asmenų buvo skirta 62,5 mg bozentano, naudojant 62,5 mg plėvele dengtos tabletės formą, arba 64 mg bozentano, naudojant 32 mg disperguojamosios tabletės formą. Po gydymo vartojant disperguojamąją tabletę, bozentano ekspozicija buvo žemesnė negu vartojant plėvele dengtą tabletę (geometrinių reikšmių santykis $AUC_{0-\infty}$ 0,87 [90 % CI: 0,78, 0,97]). Forma neturėjo reikšmingos įtakos bozentano t_{max} ir $t_{1/2}$.

Farmakokinetika specifinėse grupėse

Atsižvelgiant į kiekvieno kintamojo tyrimo rezultatus nepanašų, kad bozentano farmakokinetikai kokios nors įtakos turėtų lytis, kūno svoris, rasė ar amžius suaugusiųjų populiacijoje.

Vaikai

Farmakokinetika buvo tirta pacientams vaikams 4 klinikiniuose tyrimuose (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 ir FUTURE-4, žr. 5.1 skyrių). Dėl ribotų duomenų apie jaunesnius nei 2 metų amžiaus vaikus farmakokinetika lieka gerai neapibūdinta šioje amžiaus kategorijoje.

AC-052-356 (BREATHE-3) tyrimo metu buvo įvertinta vienos ir daiginių geriamų dozių bozentano plėvele dengtos tabletės formos farmakokinetika 19 vaikų nuo 3 iki 15 metų, sergančių PAH, ir kuriems buvo skiriama 2 mg/kg du kartus per parą, priklausomai nuo kūno svorio. Tyrimo metu bozentano poveikis su laiku mažėja atitinkamai pagal žinomas bozentano autoindukcijos savybes. Vidutinės bozentano AUC (CV %) reikšmės pediatrijos pacientams, gydomiems su 31,25; 62,5 ar 125 mg dukart per parą, buvo atitinkamai 3 496 (49), 5 428 (79), ir 6 124 (27) ng·h/ml, ir buvo mažesnės nei 8 149 (47) ng·h/ml reikšmė, nustatyta suaugusiems pacientams, sergantiems PAH, gaunant 125 mg dukart per parą. Esant stabiliai būsenai sisteminiis poveikis pediatrijos pacientams, sveriantiems 10–20 kg, 20–40 kg ir > 40 kg atitinkamai buvo 43 %, 67 % ir 75 %, palyginti su sisteminiu poveikiu suaugusiems.

AC-052-365 (FUTURE 1) tyrimo metu 36 vaikai, kurie sirgo PAH ir kurių amžius nuo 2 iki 11 metų, vartojo disperguojamąsias tabletes. Dozės proporcingumo nenustatyta, nes pastovioji bozentano

koncentracija plazmoje ir AUC per burną vartojant 2 ir 4 mg/kg dozes buvo panaši (AUC_τ buvo 3 577 ng·h/ml, vartojant 2 mg/kg dukart per parą, ir 3 371 ng·h/ml, vartojant 4 mg/kg dukart per parą). Vartojant 125 mg dukart per parą palaikomąją dozę, vidutinė bozentano ekspozicija vaikams buvo maždaug dvigubai mažesnė negu suaugusiems, tačiau daugeliu atvejų sutapo su ekspozicija suaugusiems.

AC-052-373 (FUTURE 3) tyrimo metu naudojant disperguojamąsias tabletes bozentano poveikis pacientams, gydytiems 2 mg/kg du kartus per parą doze, buvo lyginamas su FUTURE 1 tyrimu. Bendrojoje populiacijoje (n = 31) 2 mg/kg du kartus per parą įtakos turėjo 8 535 ng h/ml paros ekspozicija; AUC_τ buvo 4 268 ng h/ml (CV: 61 %). Pacientams nuo 3 mėnesių iki 2 metų paros ekspozicija buvo 7 879 ng h/ml; AUC_τ buvo 3 939 ng h/ml (CV: 72 %). Pacientams nuo 3 mėnesių iki 1 metų (n = 2) AUC_τ buvo 5 914 ng h/ml (CV: 85 %), o pacientams nuo 1 iki 2 metų (n = 7) AUC_τ buvo 3 507 ng h/ml (CV: 70 %). Pacientams, kuriems daugiau nei 2 metai (n = 22), paros ekspozicija buvo 8 820 ng h/ml; AUC_τ buvo 4 410 ng h/ml (CV: 58 %). Bozentano 2 mg/kg tris kartus per parą dozė nepadidino ekspozicijos; paros ekspozicija buvo 7 275 ng h/ml (CV: 83 %, n = 27).

Remiantis tyrimų BREATHE-3, FUTURE 1 ir FUTURE 3 išvadomis manoma, kad bozentano ekspozicija vaikams stabilizuojasi vartojant mažesnes dozes negu suaugusiems ir kad vartojant didesnes nei 2 mg/kg dozes dukart per parą (4 mg/kg dukart per parą arba 2 mg/kg triskart per parą) bozentano ekspozicija vaikų organizme nepadidėja.

Su naujagimiais atlikto AC-052-391 (FUTURE 4) tyrimo metu bozentano koncentracijos didėjo lėtai ir pastoviai pirmajame dozavimo intervale, todėl ekspozicija buvo žema (AUC₀₋₁₂ kraujyje: 164 ng h/ml, n = 11). Nusistovėjus pusiausvyrai, AUC_τ buvo 6 165 ng h/ml (CV: 133 %, n = 7), ir tai yra panašu į ekspoziciją, stebėtą suaugusiems pacientams, sergantiems PAH, kurie gauna 125 mg du kartus per parą ir atsižvelgiant į 0,6 pasiskirstymo kraujyje / plazmoje santykį.

Šių išvadų pasekmės toksiniam poveikiui kepenims nežinomos. Lytis ir intraveninio epoprostenolio vartojimas tuo pačiu metu žymaus poveikio bozentano farmakokinetikai neturėjo.

Kepenų nepakankamumas

Pacientams, kuriems buvo nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* A klasė), nebuvo pastebėta jokių atitinkamų farmakokinetikos pokyčių. Stabili bozentano AUC būseną buvo 9 % didesnė, o aktyvaus metabolito Ro 48-5033 AUC būseną buvo 33 % didesnė pacientams su nežymiu kepenų funkcijos nepakankamumu nei sveikiems savanoriams.

Vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimo (*Child-Pugh* B klasė) poveikis bozentano ir jo svarbiausio metabolito Ro 48-5033 farmakokinetikai buvo ištirtas tyrime, įskaitant 5 pacientus, sergančius plaučių hipertenzija, siejama su vartų venos hipertenzija ir *Child-Pugh* B klasės kepenų nepakankamumu, ir 3 pacientus sergančius kitų priežasčių sukelta PAH ir esant normaliai kepenų funkcijai. Pacientams sirgusiems *Child-Pugh* B klasės kepenų nepakankamumu, susidarius pusiausvyrinei koncentracijai bozentano AUC vidurkis (95 % CI) buvo 360 (212–613) ng h/ml, t. y. 4,7 karto didesnis, o aktyviojo metabolito Ro 48-5033 AUC vidurkis (95 % CI) buvo 106 (58,4–192) ng h/ml, t. y. 12,4 karto didesnis negu pacientams, kurių kepenų funkcija normali (bozentano: AUC vidurkis [95 % CI]: 76,1 [9,07–638] ng h/ml; Ro 48-5033 AUC vidurkis (95 % CI): [95 % CI] 8,57 [1,28–57,2] ng h/ml). Nors į tyrimą įtrauktų pacientų skaičius buvo ribotas ir kintamumas buvo aukštas, šie duomenys rodo žymų bozentano ir jo svarbiausio metabolito Ro 48-5033 ekspozicijos padidėjimą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh* B klasė).

Bozentano farmakokinetika nebuvo tiriama pacientams, kuriems yra *Child-Pugh* C klasės kepenų funkcijos sutrikimas. Preparatą Tracleer pacientams, kuriems nustatytas vidutinis arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, pvz., *Child-Pugh* B ar C klasė, vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams su sunkiu inkstų nepakankamumu (kreatinino klirensu 15–30 ml/min.), bozentano koncentracija plazmoje sumažėjo maždaug 10 %. Bozentano metabolitų koncentracijos plazmoje šiems pacientams padidėjo maždaug 2 kartus, palyginti su asmenimis, kurių inkstai funkcionuoja normaliai. Pacientams su inkstų nepakankamumu dozės adaptuoti nereikia. Konkrečios klinikinės patirties su pacientais, kuriems atliekama dializė, nėra. Atsižvelgiant į fizikochemines savybes ir aukšto laipsnio susijungimą su baltymais, bozentanas neturėtų būti pašalinamas iš kraujotakos žymiu mastu, atliekant dializę (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

2 metų kancerogeniškumo tyrimai su pelėmis parodė padidėjusį jungtinį kepenų ląstelių adenomų ir karcinomų dažnį patinėliams, bet ne patelėms, kai koncentracijos plazmoje buvo maždaug 2–4 kartus didesnės, palyginti su koncentracijomis plazmoje, reikalingomis gydant žmones. Žiurkės girdant bozentanu 2 metus pasireiškė nedidelis, bet statistiškai reikšmingas skydliaukės folikulinų ląstelių adenomų ir karcinomų jungtinis dažnio padidėjimas patinėliams, bet ne patelėms, kai koncentracija plazmoje buvo maždaug 9–14 kartų didesnė nei koncentracija plazmoje, gydant žmones. Bozentano genotoksiškumo tyrimai buvo neigiami. Žiurkėms skiriant bozentaną buvo pastebėtas nežymus skydliaukės hormonų pusiausvyros sutrikimas. Tačiau nebuvo įrodyta, kad bozentanas turėtų įtakos žmonių skydliaukės veiklai (tiroksinas, TSH).

Bozentano poveikis mitochondrijų funkcionavimui nežinomas.

Bozentanas pasirodė esąs teratogeninis žiurkėms, kai koncentracija plazmoje yra 1,5 karto didesnė nei koncentracijos plazmoje, gydant žmones. Teratogeninis poveikis, įskaitant galvos, veido ir pagrindinių kraujagyslių įgimtas anomalijas, priklausė nuo dozių. Įgimtų anomalijų struktūros panašumai buvo pastebėti su kitais ET receptorių antagonistais, o ET pelių kritimas parodo klasės efektą. Vaisingo amžiaus moterims reikia laikytis atitinkamų saugumo priemonių (žr. 4.3, 4.4 ir 4.6 skyrius).

Sėklidžių kanalėlių atrofijos atsiradimas ir vaisingumo sutrikimas buvo susietas su lėtiniu endotelino receptorių antagonistų skyrimu graužikams.

Vaisingumo tyrimuose su žiurkių patiniais ir patelėmis ekspozicijoms esant 21 ir 43 kartus didesnėms, nei tikėtina terapinė koncentracija žmonių organizme, nebuvo stebėta poveikio atitinkamai spermatozoidų skaičiui, judrumui ir gyvybingumui, ar poravimuisi arba vaisingumui, taip pat nepasireiškė neigiamas poveikis embriono vystymuisi prieš implantaciją ar implantacijos procesui.

Šiek tiek didesnis sėklidžių kanalėlių atrofijos dažnis buvo stebėtas žiurkėms, kurioms buvo skiriamas per burną vartojamas bozentanas, ne mažesnėmis nei 125 mg/kg per parą dozėmis (apytiksliai 4 kartus viršija didžiausią rekomenduojamą dozę žmonėms [MRHD] ir mažiausias tirtas dozes) skiriant ne ilgiau nei dvejus metus, tačiau ne didesnėmis nei 1 500 mg/kg per parą dozėmis (apie 50 kartų didesnė nei MRHD) 6 mėnesius. Žiurkių jauniklių toksiškumo tyrime, kur žiurkės buvo gydomos nuo 4 dienos po gimimo iki brandos, po nujunkymo sumažėjo absoliutus sėklidžių ir antiseklidžių svoris ir sumažėjo spermatozoidų skaičius antiseklidžiuose. NOEL buvo atitinkamai 21 kartą (21 dieną po gimimo) ir 2,3 karto (69 dieną po gimimo) didesnis nei terapinė ekspozicija žmonėms.

Tačiau nebuvo nustatyta poveikio bendrajam vystymuisi, augimui, jutiminėms, pažintinėms funkcijoms ir reprodukciniam elgesiui esant 7 kartus (patinams) ir 19 kartų (patelėms) didesnei nei žmonių terapinei ekspozicijai 21-ąją dieną po gimimo. Tiriant suaugusio amžiaus (69 dienos po gimimo), nebuvo aptikta bozentano poveikio esant 1,3 (patinai) ir 2,6 (patelės) karto didesnei ekspozicijai vaikams, sergantiems PAH.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė
Bevandenis kalcio vandenilio fosfatas
Kroskarmeliozės natrio druska
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Vyno rūgštis
Aromatinė medžiaga „tutti frutti”
Aspartamas (E951)
Acesulfamo kalio druska
Magnio stearatas.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai

Likusias padalytos disperguojamosios tabletės dalis galima laikyti kambario temperatūroje ir reikia suvartoti per 7 dienas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio / aliuminio nuplėšiamosiose ir išspaudžiamosiose lizdinėse plokštelėse yra 14 disperguojamųjų tablečių.
Vienoje kartoninėje dėžutėje yra 56 disperguojamosios tabletės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Disperguojamosios tabletės tiekiamos vaikų neatidaromose lizdinėse plokštelėse.

Kiekvieną tabletę galima ištirpdinti vandenyje ir gauti skystą vaistą: tabletę reikia įdėti į šaukštą su nedideliu kiekiu vandens ir papildyti vandens, kad būtų apsemta visa tabletė. Kai visa tabletė ištirps, sugirdykite skystį pacientui.

Jeigu reikia, disperguojamąją tabletę galima padalyti laužiant per paviršiuje įspaustas linijas. Laikydami tabletę nykščiais ir smiliais iš abiejų pusių linijomis aukštyn (linija, kuria laužiate, turi eiti statmenai Jums), perlaužkite tabletę pagal liniją (žr. pav. toliau).



Likusias padalytos disperguojamosios tabletės dalis galima laikyti kambario temperatūroje ir reikia suvartoti per 7 dienas.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/220/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2002 m. gegužės 15 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2012 m. balandžio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP, įskaitant kepenų protokolus, pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė) ir tolesniuose atnaujinimuose, kurie skelbiami Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Mokomąją programą sudaro paciento įspėjamoji kortelė, kurią turi turėti pacientas. Bendras įspėjamosios kortelės tikslas yra supažindinti pacientus su svarbia saugumo informacija, kurią jie turi žinoti prieš gydymą Tracleer ir gydymo metu.

Paciento įspėjamoji kortelė, kuri pateikiama kaip vaistinio preparato pakuotės dalis, yra skirta:

- palengvinti pacientams supratimą apie būtinybę reguliariai atlikti kraujo tyrimus kepenų funkcijai nustatyti;
- informuoti pacientus apie nėštumo vengimo būtinybę ir užtikrinti patikimų kontraceptinių priemonių naudojimą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ SU 14, 56 IR 112 TABLEČIŲ**

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ / LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tracleer 62,5 mg plėvele dengtos tabletės

bosentanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 62,5 mg bozentano (monohidrato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių

56 plėvele dengtos tabletės

112 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO ARBA JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Tracleer 62,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ SU 56 IR 112 TABLEČIŲ**

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ / LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tracleer 125 mg plėvele dengtos tabletės

bosentanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 125 mg bozentano (monohidrato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 plėvele dengtos tabletės

112 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO ARBA JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Tracleer 125 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ SU 56 TABLETĖMIS**

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ / LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tracleer 32 mg disperguojamosios tabletės

bosentanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje disperguojamojoje tabletėje yra 32 mg bozentano (monohidrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Aspartamas (E951), daugiau informacijos yra pakuotės lapelyje
Aspartamas (E951) gali pakenkti fenilketonurija sergantiems asmenims

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 disperguojamosios tabletės (14 x 4)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO ARBA JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/02/220/006

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Tracleer 32 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ SU 56 TABLETĖMIS**

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ/ BUTELIUKAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tracleer 62,5 mg plėvele dengtos tabletės

bosentanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 62,5 mg bozentano (monohidrato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nenurykite sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}

Suvartokite per 30 dienų nuo pirmo atidarymo

Atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO ARBA JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/220/007

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU (TAKOMA TIK KARTONINEI DĖŽUTEI)

Tracleer 62,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS (TAKOMA TIK KARTONINEI DĖŽUTEI)

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS (TAKOMA TIK KARTONINEI DĖŽUTEI)

PC
SN
NN

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ SU 56 TABLETĖMIS**

IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ / BUTELIUKAI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tracleer 125 mg plėvele dengtos tabletės

bosentanum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 125 mg bozentano (monohidrato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Nenurykite sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki {mm-MMMM}

Suvartokite per 30 dienų nuo pirmo atidarymo

Atidarymo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO ARBA JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/02/220/008

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU (TAKOMA TIK KARTONINEI DĖŽUTEI)

Tracleer 125 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS (TAKOMA TIK KARTONINEI DĖŽUTEI)

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS (TAKOMA TIK KARTONINEI DĖŽUTEI)

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tracleer 62,5 mg tabletės

bosentanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Janssen-Cilag Int

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm-MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tracleer 125 mg tabletės

bosentanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Janssen-Cilag Int

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm-MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tracleer 32 mg disperguojamosios tabletės

bosentanum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Janssen-Cilag Int

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP {mm-MMMM}

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

PACIENTO ĮSPĖJAMOJI KORTELĖ

((Priekinis viršelis))

Svarbi saugumo įspėjamoji informacija pacientams, vartojantiems vaistą Tracleer (bozentaną)

Šioje kortelėje yra svarbi informacija apie vaistą Tracleer. Prieš pradėdami gydytis Tracleer, prašome įdėmiai perskaityti šią kortelę.

Jūsų vardas, pavardė: _____

Vaistą išrašęs gydytojas: _____

Jei turite klausimų dėl preparato Tracleer, klauskite gydytojo.

Janssen-Cilag International NV

((Galinis viršelis))

Kontracepcija

Ar šiuo metu vartojate kontraceptikus?

☐ Taip

☐ Ne

Jei taip, parašykite jų pavadinimus čia:

Kito vizito pas savo gydytoją ar ginekologą metu šią kortelę turėkite su savimi ir jis (ji) Jums patars, ar Jums reikia naudotis papildomomis arba alternatyviomis kontracepcijos priemonėmis.

((Vidinė dalis 1))

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, įdėmiai perskaitykite šį puslapį

Nėštumas

Vaistas Tracleer gali pakenkti vaisiaus vystymuisi, todėl vartoti Tracleer nėštumo metu draudžiama, be to, vartojant Tracleer draudžiama pastoti. Dar daugiau, jeigu Jūs sergate plautine hipertenzija, nėštumas gali labai pasunkinti Jūsų ligos simptomus. Jei įtariate, kad galite būti nėščia, pasakykite savo gydytojui arba ginekologui.

Kontracepcija

Hormoninės kontracepcijos metodai, tokie kaip geriamieji kontraceptikai arba kontraceptinės tabletės, hormonų injekcijos, implantai ar kontraceptiniai pleistrai, vaistą Tracleer vartojančių moterų patikimai nuo nėštumo neapsaugo. Papildomai prie hormoninės kontracepcijos Jūs turite vartoti barjerines kontraceptines priemones, tokias kaip prezervatyvą, diafragmą ar makšties kempinę. Būtinai aptarkite visus Jums rūpimus klausimus su savo gydytoju arba savo ginekologu. Užpildykite kitoje šios kortelės pusėje esančius klausimus ir kitą kartą atsineškite ją pas savo gydytoją ar ginekologą.

Prieš pradėdami gydytis vaistu Tracleer ir kiekvieną gydymo mėnesį Jūs turite atlikti nėštumo testą, netgi tuo atveju, jeigu manote nesanti nėščia.

Pirmo kasmėnesinio testo data: _____

((Vidinė dalis 2))

Kepenų veiklą rodantis kraujo tyrimas

Kai kurių vaistą Tracleer vartojančių pacientų kepenų veiklos tyrimas parodė nukrypimus nuo normos. Gydymosi vaistu Tracleer metu Jūsų gydytojas, norėdamas patikrinti kepenų veiklą, paskirs Jums reguliarius kraujo tyrimus.

Nepamirškite kas mėnesį atlikti Jums paskirto kepenų veiklą rodančio kraujo tyrimo.

Padidinus dozę, po 2 savaičių bus atliekamas papildomas tyrimas.

Pirmo kasmėnesinio tyrimo data: _____

Kasmėnesinių kepenų veiklą rodančių kraujo tyrimų tvarkaraštis

☐ Sau _____

☐ Geg _____

☐ Rgs _____

☐ Vas _____

☐ Bir _____

☐ Spa _____

☐ Kov _____

☐ Lie _____

☐ Lap _____

☐ Bal _____

☐ Rgp _____

☐ Gru _____

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Tracleer 62,5 mg plėvele dengtos tabletės

Tracleer 125 mg plėvele dengtos tabletės

bozentanas (*bosentanum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tracleer ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tracleer
3. Kaip vartoti Tracleer
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tracleer
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tracleer ir kam jis vartojamas

Tracleer tabletėse yra bozentano, kuris blokuoja natūralų hormoną, vadinamą endotelinu-1 (ET-1), kuris sukelia kraujagyslių susiaurėjimą. Tracleer skatina kraujagyslių išsiplėtimą ir jos priskiriamos preparatų, vadinamų endotelino receptorių antagonistais, klasei.

Tracleer skirtas gydyti:

- **Plautinę arterinę hipertenziją (PAH):** PAH yra liga, kuriai būdingas smarkus kraujagyslių susiaurėjimas plaučiuose, kuris sukelia aukštą kraujospūdį kraujagyslėse (plaučių arterijose), kuriomis kraujas iš širdies teka į plaučius. Šis spaudimas sumažina deguonies kiekį, kuris patenka į kraują plaučiuose, todėl pasunkėja fizinis aktyvumas. Tracleer išplečia plaučių arterijas, todėl širdžiai lengviau varyti jomis kraują. Taip sumažėja kraujospūdis ir palengvėja simptomai.

Tracleer skiriamas gydyti pacientus, sergančius III klasės PAH, siekiant pagerinti fizinį pajėgumą (gebėjimą atlikti fizinę veiklą) ir palengvinti simptomus. „Klasė“ rodo ligos sunkumą: „III klasė“ apima žymiai sumažėjusį fizinį pajėgumą. Šioks toks pagerėjimas taip pat buvo įrodytas pacientams, sergantiems II klasės PAH. „II klasė“ apima nežymiai sumažėjusį fizinį pajėgumą. PAH, kuriai gydyti skiriamas Tracleer, gali būti:

- pirminė (be nustatytos priežasties ar šeiminė);
- sukelta sklerodermijos (dar vadinamos sisteminė skleroze – liga, kai yra nenormalus jungiamojo audinio, kuris palaiko odą ir kitus organus, augimas);
- sukelta įgimtų širdies ydų su šuntais (patologiniais kanalais), sukeliančiais nenormalų kraujo srautą per širdį ir plaučius.
- **Pirštų opas** (žaizdas rankų ir kojų pirštuose) suaugusiems, sergantiems sklerodermija. Vartojant Tracleer naujų opų rankų ir kojų pirštuose atsiranda mažiau.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tracleer

Tracleer vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija bozentanui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos

- 6 skyriuje);
- **jeigu turite problemų su kepenimis** (pasiteiraukite gydytojo);
- **jeigu esate nėščia arba galite pastoti**, nes nesinaudojate patikimomis kontraceptinėmis priemonėmis. Perskaitykite informaciją skyriuose „Kontraceptikai“ ir „Kiti vaistai ir Tracleer“;
- **jeigu vartojate ciklosporiną A** (preparatą, vartojamą po transplantacijos ar gydant psoriazę).

Jeigu bet kuri šių sąlygų tinka Jums, pasakykite gydytojui.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tyrimai, kuriuos atliks Jūsų gydytojas, prieš pradėdamas gydymą:

- kraujo tyrimą kepenų funkcijai patikrinti;
- kraujo tyrimą patikrinti dėl mažakraujystės (anemijos, t. y., ar netrūksta hemoglobino);
- jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, nėštumo testą.

Kai kurių Tracleer vartojančių pacientų kepenų veiklos tyrimų rezultatai buvo neįprasti ir nustatyta mažakraujystė (per mažas hemoglobino kiekis).

Tyrimai, kuriuos atliks Jūsų gydytojas gydymo metu

Gydymo Tracleer metu gydytojas reguliariai skirs atlikti kraujo tyrimus kepenų veiklai ir hemoglobino kiekiui patikrinti.

Daugiau informacijos apie šiuos tyrimus žr. paciento įspėjamojoje kortelėje (ji yra Tracleer pakuotės viduje). Vartojant Tracleer labai svarbu reguliariai atlikti šiuos kraujo tyrimus. Paciento įspėjamojoje kortelėje siūlome užsirašyti naujausio tyrimo datą ir kito tyrimo datą (kada reikės atlikti kitą tyrimą, klauskite gydytojo); taip galėsite lengviau prisiminti, kada reikia atlikti tyrimą.

Kepenų veiklos kraujo tyrimas

Šie tyrimai bus atliekami kas mėnesį per visą gydymo Tracleer laikotarpį. Padidinus dozę, papildomas tyrimas bus atliekamas po 2 savaičių.

Kraujo tyrimai dėl mažakraujystės (anemijos)

Šie tyrimai bus atliekami pirmuosius 4 gydymo mėnesius, po to kas 3 mėnesius, nes Tracleer vartojantiems pacientams gali išsivystyti mažakraujystė.

Jeigu tyrimo rezultatai neatitinka normos, gydytojas gali nuspręsti sumažinti vaisto dozę arba nutraukti gydymą Tracleer ir atlikti tolesnius tyrimus priešasčiai nustatyti.

Vaikams ir paaugliams

Tracleer nerekomenduojamas vaikams, sergantiems sisteminė skleroze ir progresuojančia pirštų opalige. Prašome taip pat žiūrėti 3 skyrių „Kaip vartoti Tracleer“.

Kiti vaistai ir Tracleer

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Itin svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate:

- ciklosporiną A (vaistą, vartojamą po transplantacijos ar gydant psoriazę), kurio negalima vartoti kartu su Tracleer;
- sirolimužą ar takrolimužą (vaistus, vartojamus po transplantacijos), nes nerekomenduojama jų vartoti kartu su Tracleer;
- glibenklamidą (cukriniam diabetui gydyti), rifampiciną (tuberkuliozei gydyti), flukonazolą (grybelinėms infekcijoms gydyti), ketokonazolą (vaistą Kušingo sindromui gydyti) arba nevirapiną (ŽIV infekcijai gydyti), nes nerekomenduojama šių vaistų vartoti kartu su Tracleer;
- kitų vaistų ŽIV infekcijai gydyti, kadangi jų vartojant kartu su Tracleer gali reikėti specialaus stebėjimo;
- hormoninių kontraceptikų (nes gydantis Tracleer jie nėra veiksmingi vartojant kaip vienintelį kontracepcijos metodą). Tracleer tablečių pakuotėje Jūs rasite paciento įspėjamąją kortelę, kurią turite įdėmiai perskaityti. Jūsų gydytojas ir (arba) ginekologas parinks Jums tinkamą kontracepcijos metodą;

- kitų vaistų plautinei hipertenzijai gydyti: sildenafilio, tadalafileio;
- varfarino (krešėjimą slopinančio vaisto);
- simvastatino (hipercholesterolemijai gydyti).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tracleer neveikia arba veikia nereikšmingai gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vis dėlto Tracleer gali sukelti hipotenziją (sumažinti jūsų kraujospūdį), dėl to gali pasireikšti svaigulys, pablogėti jūsų regėjimas ir suprastėti gebėjimas vairuoti bei valdyti mechanizmus. Taigi, jeigu vartodamas Tracleer jaučiatės apsvaigęs arba jūsų regėjimas neryškus, nevairuokite ir nesinaudokite mechanizmais.

Vaisingo amžiaus moteris

NEVARTOKITE Tracleer, jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti.

Nėštumo testai

Tracleer gali pakenkti negimusiam kūdikiui, jeigu moteris pastoja prieš gydymo pradžią arba gydymo metu. Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, gydytojas paprašys atlikti nėštumo testą prieš pradėdant gydymą Tracleer ir reguliariai Tracleer vartojimo metu.

Kontraceptikai

Jeigu yra galimybė pastoti, Tracleer vartojimo laikotarpiu naudokite patikimos formos pastojimo kontrolės priemones (kontraceptikus). Gydytojas arba ginekologas patars, kokios kontracepcijos priemonės yra patikimos vartojant Tracleer. Kadangi vartojant Tracleer hormoninės kontracepcijos priemonės (pvz., geriamosios, švirkščiamosios, implantuojamosios arba pleistrai) gali tapti neveiksmingos, vien tik šis metodas nėra patikimas. Todėl, jeigu vartojate arba naudojate hormoninius kontraceptikus, turite kartu naudoti ir barjerines apsaugos priemones (pvz., prezervatyvus moterims, diafragmas, kontraceptinę kempinę arba Jūsų partneris turi naudoti prezervatyvą). Tracleer tablečių pakuotėje rasite paciento išpėjamąją kortelę. Būtinai užpildykite šią kortelę ir atsineškite ją kito vizito pas gydytoją metu, kad gydytojas arba ginekologas galėtų įvertinti, ar Jums reikia naudoti papildomą arba alternatyvų kontracepcijos metodą. Jeigu esate vaisingo amžiaus, gydantis preparatu Tracleer rekomenduojama kas mėnesį atlikti nėštumo testą.

Nedelsdama praneškite gydytojui, jeigu pastojote Tracleer vartojimo laikotarpiu arba planuojate pastoti netolimoje ateityje.

Žindymas

Tracleer patenka į Jūsų pieną. Jeigu Jums skiriama vaisto Tracleer, yra patartina nežindyti, nes nežinoma, ar piene esantis Tracleer gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Apie tai pasikalbėkite su gydytoju.

Vaisingumas

Jeigu esate vyras, vartojantis Tracleer, gali būti, kad šis vaistas gali sumažinti jūsų spermatozoidų skaičių. Negalima atmesti, kad tai gali turėti įtakos jūsų gebėjimui susilaukti vaikų. Jeigu iškilo klausimų apie tai ar jums tai kelia rūpesčių, pasitarkite su gydytoju.

Tracleer sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Tracleer

Gydymą vartojant Tracleer gali pradėti ir stebėti tik gydytojas, turintis patirties gydant plautinę arterinę hipertenziją ar sisteminę sklerozę. Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Tracleer vartojimas su maistu ir gėrimais

Tracleer gali būti vartojamas su maistu ar be maisto.

Rekomenduojama dozė

Suaugusiesiems

Suaugusiesiems paprastai pirmąsias 4 savaites skiriamos 62,5 mg tabletės dukart per parą (ryte ir vakare), po to gydytojas gali patarti vartoti 125 mg tabletes dukart per parą; tai priklauso nuo Jūsų organizmo reakcijos į Tracleer.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Dozavimo rekomendacijos taikomos tik vaikams, sergantiems plautine arterine hipertenzija. 1 metų ir vyresniems vaikams gydymo pradžioje paprastai skiriama 2 mg vienam kūno masės kilogramui dozė dukart per parą (ryte ir vakare). Gydytojas nurodys, kokią dozę turite vartoti.

Atkreipkite dėmesį, kad Tracleer taip pat galima vartoti ir 32 mg disperguojamųjų tablečių forma, kuri gali būti lengviau dozuojama vaikams ir mažo svorio pacientams, taip pat kuriems sunku nuryti plėvele dengtas tabletes.

Jei Jums atrodo, kad Tracleer poveikis yra per stiprus arba per silpnas, pasitarkite su gydytoju, kad išsiaiškintumėte, ar dozę reikia keisti.

Kaip vartoti Tracleer

Tabletes reikia vartoti ryte ir vakare, užgeriant vandeniu. Tabletes galima vartoti su maistu arba be jo.

Ką daryti pavartojus per didelę Tracleer dozę?

Jei išgėrėte daugiau tablečių, nei Jums buvo pasakyta, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Tracleer

Jei pamiršote išgerti Tracleer tabletę, ją išgerkite iš karto, kai prisiminsite, tada tabletes vartokite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Tracleer

Staiga nutraukus gydymą Tracleer simptomai gali pablogėti. Vaisto Tracleer vartoti nenustokite, jei taip neliepia gydytojas. Gydytojas gali liepti sumažinti dozę kelias dienas prieš visiškai nutraukiant vaisto vartojimą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant Tracleer sunkiausias šalutinis poveikis:

- nenormali kepenų veikla, kuri gali pasireikšti daugiau nei vienam iš 10 žmonių;
- anemija (mažakraujystė), kuri gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių. Sergant anemija kartais gali reikėti perpilti kraują.

Gydymo Tracleer metu bus stebimos Jūsų kepenų ir kraujo reikšmės (žr. 2 skyrių). Svarbu, kad atliktumėte šiuos tyrimus, kaip nurodė gydytojas.

Kepenų veiklos sutrikimo požymiai yra šie:

- pykinimas (noras vemti);
- vėmimas;
- karščiavimas (aukšta temperatūra);
- skrandžio (pilvo) skausmas;
- gelta (pageltusi oda arba akių baltymai);
- patamsėjęs šlapimas;
- odos niežėjimas;

- letargija arba nuovargis (neįprastas nuovargimo arba išsekimo jausmas);
- į gripą panašus sindromas (sąnarių ir raumenų skausmas su karščiavimu).

Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai

Labai dažni (gali pasireikšti **daugiau nei vienam iš 10** žmonių):

- galvos skausmas;
- edema (kojų ir kulkšnių tinimas arba kiti skysčių susilaikymo požymiai).

Dažni (gali pasireikšti **ne daugiau kaip vienam iš 10** žmonių):

- raudonis ar odos paraudimas;
- padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant odos uždegimą, niežėjimą ir bėrimą);
- gastroezofaginio reflukso liga (rūgštaus turinio iš skrandžio atpylimas);
- viduriavimas;
- sinkopė (apalpimas);
- palpitacijos (pagreitėjęs arba nereguliarus širdies ritmas);
- žemas kraujospūdis;
- nosies užgulimas.

Nedažni (gali pasireikšti **ne daugiau kaip vienam iš 100** žmonių):

- trombocitopenija (kraujo plokštelių kiekio kraujyje trūkumas);
- neutropenija / leukopenija (baltųjų kraujo kūnelių trūkumas);
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis su hepatitu (kepenų uždegimu), įskaitant galimą paūmėjimą sergant hepatitu, ir (arba) gelta (odos ir akių baltymų pageltimas).

Reti (gali pasireikšti **ne daugiau kaip vienam iš 1 000** žmonių):

- anafilaksija (bendroji alerginė reakcija), angioneurozinė edema (tinimas, dažniausiai aplink akis, lūpas arba gerklės tinimas);
- kepenų cirozė (randėjimas), kepenų nepakankamumas (sunkus kepenų veiklos sutrikimas).

Taip pat buvo pastebėti neryškaus regėjimo atvejai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Šalutinis poveikis, kuris buvo pastebėtas vaikams, gydytiems vaistu Tracleer, yra toks pat kaip ir suaugusiesiems.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tracleer

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Baltų didelio tankio polietileno buteliukų turinį suvartokite per 30 dienų nuo pirmo atidarymo.

PVC / PE / PVDC / aliuminio lizdinės plokštelės:
laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Balti didelio tankio polietileno buteliukai:
šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tracleer sudėtis

- **Tracleer 62,5 mg plėvele dengtos tabletės:** veiklioji medžiaga yra bozentanas monohidrato pavidalu. Kiekvienoje tabletėje yra 62,5 mg bozentano (monohidrato pavidalu).
- **Tracleer 125 mg plėvele dengtos tabletės:** veiklioji medžiaga yra bozentanas monohidrato pavidalu. Kiekvienoje tabletėje yra 125 mg bozentano (monohidrato pavidalu).
- **Pagalbinės tabletės šerdies medžiagos yra** kukurūzų krakmolos, pregelifikuotas krakmolos, karboksimetilkrakmolo A natrio druska, povidonas, glicerolio dibehenatas, magnio stearatas. **Tabletės plėvelėje** yra hipromeliozės, glicerolio triacetato, talko, titano dioksido (E171), geltonojo geležies oksido (E172), raudonojo geležies oksido (E172) ir etilceliuliozės.

Tracleer išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tracleer 62,5 mg plėvele dengtos tabletės

Tracleer 62,5 mg plėvele dengtos tabletės yra oranžinės-baltos, apvalios, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „62,5“.

PVC / PE / PVDC / aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra po **14 plėvele dengtų tablečių.**
Dėžutėje yra 14, 56 arba 112 plėvele dengtų tablečių (Tracleer 62,5 mg plėvele dengtų tablečių).

Balti didelio tankio polietileno buteliukai su silikagelio sausikliu, kuriuose yra 56 plėvele dengtos tabletės.

Kartoninėse dėžutėse yra 56 plėvele dengtos tabletės (Tracleer 62,5 mg plėvele dengtų tablečių).
Nenurykite sausiklio.

Tracleer 125 mg plėvele dengtos tabletės

Tracleer 125 mg plėvele dengtos tabletės yra oranžinės-baltos, ovalios, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „125“.

PVC / PE / PVDC / aliuminio lizdinės plokštelės, kuriose yra po **14 plėvele dengtų tablečių.**
Dėžutėje yra 56 arba 112 plėvele dengtų tablečių (Tracleer 125 mg plėvele dengtų tablečių).

Balti didelio tankio polietileno buteliukai su silikagelio sausikliu, kuriuose yra 56 plėvele dengtos tabletės. Kartoninėse dėžutėse yra 56 plėvele dengtos tabletės (Tracleer 125 mg plėvele dengtos tabletės).
Nenurykite sausiklio.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Tracleer 32 mg disperguojamosios tabletės bozentanas (*bosentanum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tracleer ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tracleer
3. Kaip vartoti Tracleer
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tracleer
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tracleer ir kam jis vartojamas

Tracleer tabletėse yra bozentano, kuris blokuoja natūralų hormoną, vadinamą endotelinu-1 (ET-1), kuris sukelia kraujagyslių susiaurėjimą. Tracleer skatina kraujagyslių išsiplėtimą ir jos priskiriamos preparatų, vadinamų endotelino receptorių antagonistais, klasei.

Tracleer skirtas gydyti:

- **Plautinę arterinę hipertenziją (PAH).** PAH yra liga, kuriai būdingas smarkus kraujagyslių susiaurėjimas plaučiuose, kuris sukelia aukštą kraujospūdį kraujagyslėse (plaučių arterijose), kuriomis kraujas iš širdies teka į plaučius. Šis spaudimas sumažina deguonies kiekį, kuris patenka į kraują plaučiuose, todėl pasunkėja fizinis aktyvumas. Tracleer išplečia plaučių arterijas, todėl širdžiai lengviau varyti jomis kraują. Taip sumažėja kraujospūdis ir palengvėja simptomai.

Tracleer skiriamas gydyti pacientus, sergančius III klasės PAH, siekiant pagerinti fizinį pajėgumą (gebėjimą atlikti fizinę veiklą) ir palengvinti simptomus. „Klasė“ rodo ligos sunkumą: „III klasė“ apima žymiai sumažėjusį fizinį pajėgumą. Šioks toks pagerėjimas taip pat buvo įrodyti pacientams, sergantiems II klasės PAH. „II klasė“ apima nežymiai sumažėjusį fizinį pajėgumą. PAH, kuriai gydyti skiriamas Tracleer, gali būti:

- pirminė (be nustatytos priežasties ar šeiminių);
- sukelta sklerodermijos (dar vadinamos sisteminė skleroze – liga, kai yra nenormalus jungiamojo audinio, kuris palaiko odą ir kitus organus, augimas);
- sukelta įgimtų širdies ydų su šuntais (patologiniais kanalais), sukeliančiais nenormalų kraujo srautą per širdį ir plaučius.
- **Pirštų opas** (žaizdas rankų ir kojų pirštuose) suaugusiesiems, sergantiems sklerodermija. Vartojant Tracleer naujų opų rankų ir kojų pirštuose atsiranda mažiau.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tracleer

Tracleer vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija bozentanui** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos

- 6 skyriuje);
- **jeigu turite problemų su kepenimis** (pasiteiraukite gydytojo);
- **jeigu esate nėščia arba galite pastoti**, nes nesinaudojate patikimomis kontraceptinėmis priemonėmis. Perskaitykite informaciją skyriuose „Kontraceptikai“ ir „Kiti vaistai ir Tracleer“;
- **jeigu vartojate ciklosporiną A** (preparatą, vartojamą po transplantacijos ar gydant psoriazę).

Jeigu bet kuri šių sąlygų tinka Jums, pasakykite gydytojui.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tyrimai, kuriuos atliks Jūsų gydytojas, prieš pradėdamas gydymą:

- kraujo tyrimą kepenų funkcijai patikrinti;
- kraujo tyrimą patikrinti dėl mažakraujystės (anemijos, t. y., ar netrūksta hemoglobino);
- jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, nėštumo testą.

Kai kurių Tracleer vartojančių pacientų kepenų veiklos tyrimų rezultatai buvo neįprasti ir nustatyta mažakraujystė (per mažas hemoglobino kiekis).

Tyrimai, kuriuos atliks Jūsų gydytojas gydymo metu

Gydymo Tracleer metu gydytojas reguliariai skirs atlikti kraujo tyrimus kepenų veiklai ir hemoglobino kiekiui patikrinti.

Daugiau informacijos apie šiuos tyrimus žr. paciento įspėjamojoje kortelėje (ji yra Tracleer pakuotės viduje). Vartojant Tracleer labai svarbu reguliariai atlikti šiuos kraujo tyrimus. Paciento įspėjamojoje kortelėje siūlome užsirašyti naujausio tyrimo datą ir kito tyrimo datą (kada reikės atlikti kitą tyrimą, klauskite gydytojo); taip galėsite lengviau prisiminti, kada reikia atlikti tyrimą.

Kepenų veiklos kraujo tyrimas

Šie tyrimai bus atliekami kas mėnesį per visą gydymo Tracleer laikotarpį. Padidinus dozę, papildomas tyrimas bus atliekamas po 2 savaitių.

Kraujo tyrimai dėl mažakraujystės (anemijos)

Šie tyrimai bus atliekami pirmuosius 4 gydymo mėnesius, po to kas 3 mėnesius, nes Tracleer vartojantiems pacientams gali išsivystyti mažakraujystė.

Jeigu tyrimo rezultatai neatitinka normos, gydytojas gali nuspręsti sumažinti vaisto dozę arba nutraukti gydymą Tracleer ir atlikti tolesnius tyrimus priešasčiai nustatyti.

Vaikams ir paaugliams

Tracleer nerekomenduojamas vaikams, sergantiems sisteminė skleroze ir progresuojančia pirštų opalige. Prašome taip pat žiūrėti 3 skyrių „Kaip vartoti Tracleer“.

Kiti vaistai ir Tracleer

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Itin svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate:

- ciklosporiną A (vaistą, vartojamą po transplantacijos ar gydant psoriazę), kurio negalima vartoti kartu su Tracleer;
- sirolimužą ar takrolimužą (vaistus, vartojamus po transplantacijos), nes nerekomenduojama jų vartoti kartu su Tracleer;
- glibenklamidą (cukriniam diabetui gydyti), rifampiciną (tuberkuliozei gydyti), flukonazolą (grybelinėms infekcijoms gydyti), ketokonazolą (vaistą Kušingo sindromui gydyti) arba nevirapiną (ŽIV infekcijai gydyti), nes nerekomenduojama šių vaistų vartoti kartu su Tracleer;
- kitų vaistų ŽIV infekcijai gydyti, kadangi jų vartojant kartu su Tracleer gali reikėti specialaus stebėjimo;
- hormoninius kontraceptikus (nes gydantis Tracleer jie nėra veiksmingi vartojant kaip vienintelį kontracepcijos metodą). Tracleer tablečių pakuotėje Jūs rasite paciento įspėjamąją kortelę, kurią turite įdėmiai perskaityti. Jūsų gydytojas ir (arba) ginekologas parinks Jums tinkamą kontracepcijos metodą;

- kitų vaistų plautinei hipertenzijai gydyti: sildenafilio, tadafafilio;
- varfarino (krešėjimą slopinančio vaisto);
- simvastatino (hipercholesterolemijai gydyti).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tracleer neveikia arba veikia nereikšmingai gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vis dėlto Tracleer gali sukelti hipotenziją (sumažinti jūsų kraujospūdį), dėl to gali pasireikšti svaigulys, pablogėti jūsų regėjimas ir suprastėti gebėjimas vairuoti bei valdyti mechanizmus. Taigi, jeigu vartodamas Tracleer jaučiatės apsvaigęs arba jūsų regėjimas neryškus, nevairuokite ir nesinaudokite mechanizmais.

Vaisingo amžiaus moteris

NEVARTOKITE Tracleer, jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti.

Nėštumo testai

Tracleer gali pakenkti negimusiam kūdikiui, jeigu moteris pastoja prieš gydymo pradžią arba gydymo metu. Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, gydytojas paprašys atlikti nėštumo testą prieš pradedant gydymą Tracleer ir reguliariai Tracleer vartojimo metu.

Kontraceptikai

Jeigu yra galimybė pastoti, Tracleer vartojimo laikotarpiu naudokite patikimos formos pastojimo kontrolės priemones (kontraceptikus). Gydytojas arba ginekologas patars, kokios kontracepcijos priemonės yra patikimos vartojant Tracleer. Kadangi vartojant Tracleer hormoninės kontracepcijos priemonės (pvz., geriamosios, švirkščiamosios, implantuojamosios arba pleistrai) gali tapti neveiksmingos, vien tik šis metodas nėra patikimas. Todėl, jeigu vartojate arba naudojate hormoninius kontraceptikus, turite kartu naudoti ir barjerines apsaugos priemones (pvz., prezervatyvus moterims, diafragmas, kontraceptinę kempinę arba Jūsų partneris turi naudoti prezervatyvą). Tracleer tablečių pakuotėje rasite paciento išpėjamąją kortelę. Būtinai užpildykite šią kortelę ir atsineškite ją kito vizito pas gydytoją metu, kad gydytojas arba ginekologas galėtų įvertinti, ar Jums reikia naudoti papildomą arba alternatyvų kontracepcijos metodą. Jeigu esate vaisingo amžiaus, gydantis preparatu Tracleer rekomenduojama kas mėnesį atlikti nėštumo testą.

Nedelsdama praneškite gydytojui, jeigu pastojote Tracleer vartojimo laikotarpiu arba planuojate pastoti netolimoje ateityje.

Žindymas

Tracleer patenka į Jūsų pieną. Jeigu Jums skiriama vaisto Tracleer, yra patartina nežindyti, nes nežinoma, ar piene esantis Tracleer gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Apie tai pasikalbėkite su gydytoju.

Vaisingumas

Jeigu esate vyras, vartojantis Tracleer, gali būti, kad šis vaistas gali sumažinti jūsų spermatozoidų skaičių. Negalima atmesti, kad tai gali turėti įtakos jūsų gebėjimui susilaukti vaikų. Jeigu iškilo klausimų apie tai ar jums tai kelia rūpesčių, pasitarkite su gydytoju.

Tracleer sudėtyje yra aspartamo ir natrio

Kiekvienoje šio vaisto disperguojamojoje tabletėje yra 3,7 mg aspartamo. Aspartamas yra fenilalanino šaltinis. Jis gali būti kenksmingas sergantiems fenilketonurija, reta genetinė liga, kuria sergant fenilalaninas kaupiasi organizme, nes organizmas negali jo tinkamai pašalinti.

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Tracleer

Gydymą vartojant Tracleer gali pradėti ir stebėti tik gydytojas, turintis patirties gydant plautinę arterinę hipertenziją ar sisteminę sklerozę. Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Tracleer vartojimas su maistu ir gėrimais

Tracleer gali būti vartojamas su maistu ar be maisto.

Rekomenduojama dozė

Suaugusiesiems

Suaugusiesiems paprastai pirmąsias 4 savaites skiriamos 62,5 mg tabletės dukart per parą (ryte ir vakare), po to gydytojas gali patarti vartoti 125 mg tabletes dukart per parą; tai priklauso nuo Jūsų organizmo reakcijos į Tracleer.

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Dozavimo rekomendacijos taikomos tik vaikams, sergantiems PAH. 1 metų ir vyresniems vaikams gydymo pradžioje paprastai skiriama 2 mg vienam kūno masės kilogramui dozė dukart per parą (ryte ir vakare). Gydytojas nurodys, kokią dozę turite vartoti.

Jeigu reikia, disperguojamąją tabletę galima padalyti per laužimo linijas į keturias lygias dalis.

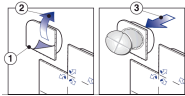
Jei Jums atrodo, kad Tracleer poveikis yra per stiprus arba per silpnas, pasitarkite su gydytoju, kad išsiaiškintumėte, ar dozę reikia keisti.

Kaip vartoti Tracleer

Tabletes reikia vartoti ryte ir vakare, užgeriant vandeniu. Tabletes galima vartoti su maistu arba be jo.

Disperguojamosios tabletės tiekiamos vaikų neatidaramose lizdinėse plokštelėse.

Disperguojamosios tabletės išėmimas:



1. Atplėškite vieną plokštelės lizdą pagal skylutes.
2. Nulupkite viršutinius sluoksnius.
3. Išstumkite vaistinį preparatą per plėvelę.

Tracleer disperguojamąsias tabletes galima ištirpinti vandenyje ir gauti skystą vaistą. Jeigu norite gauti skystą vaistą, įdėkite tabletę į šaukštą su trupučiu vandens. Papildykite vandens, kad tabletė būtų apsemta. Palaukite maždaug vieną minutę, kol visa tabletė ištirps, tada išgerkite visą skystį. Po to į šaukštą įpilkite dar truputį vandens ir nurykite skystį, kad išgertumėte visą vaisto kiekį. Jeigu yra galimybė, užgerkite vaistą stikline vandens, kad visas vaisto kiekis patektų į skrandį.

Jeigu reikia, disperguojamąją tabletę galima padalykite per laužimo linijas. Laikydami tabletę nykščiais ir smiliais iš abiejų pusių linijomis aukštyn (linija, kuria laužiate, turi eiti statmenai Jums). Padalinkite per pusę, lauždami tabletę pagal laužimo linijas (žr. pav. toliau).



Ką daryti pavartojus per didelę Tracleer dozę?

Jei išgėrėte daugiau tablečių, nei Jums buvo pasakyta, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Tracleer

Jei pamiršote išgerti Tracleer tabletę, ją išgerkite iš karto, kai prisiminsite, tada tabletes vartokite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Nustojus vartoti Tracleer

Staiga nutraukus gydymą Tracleer simptomai gali pablogėti. Vaisto Tracleer vartoti nenustokite, jei taip neliopia gydytojas. Gydytojas gali liepti sumažinti dozę kelias dienas prieš visiškai nutraukiant vaisto vartojimą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant Tracleer sunkiausias šalutinis poveikis:

- nenormali kepenų veikla, kuri gali pasireikšti daugiau nei vienam iš 10 žmonių;
- anemija (mažakraujystė), kuri gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių. Sergant anemija kartais gali reikėti perpilti kraują.

Gydymo Tracleer metu bus stebimos Jūsų kepenų ir kraujo reikšmės (žr. 2 skyrių). Svarbu, kad atliktumėte šiuos tyrimus, kaip nurodė gydytojas.

Kepenų veiklos sutrikimo požymiai yra šie:

- pykinimas (noras vemti);
- vėmimas;
- karščiavimas (aukšta temperatūra);
- skrandžio (pilvo) skausmas;
- gelta (pageltusi oda arba akių baltymai);
- patamsėjęs šlapimas;
- odos niežėjimas;
- letargija arba nuovargis (nejprastas nuovargimo arba išsekimo jausmas);
- į gripą panašus sindromas (sąnarių ir raumenų skausmas su karščiavimu).

Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Kiti šalutinio poveikio reiškiniai

Labai dažni (gali pasireikšti **daugiau nei vienam iš 10** žmonių):

- galvos skausmas;
- edema (kojų ir kulkšnių tinimas arba kiti skysčių susilaikymo požymiai).

Dažni (gali pasireikšti **ne daugiau kaip vienam iš 10** žmonių):

- raudonis ar odos paraudimas;
- padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant odos uždegimą, niežėjimą ir bėrimą);
- gastroezofaginio reflukso liga (rūgštaus turinio iš skrandžio atpylimas);
- viduriavimas;
- sinkopė (alpimas);
- palpitacijos (pagreitėjęs arba nereguliarus širdies ritmas);
- žemas kraujospūdis;
- nosies užgulimas.

Nedažni (gali pasireikšti **ne daugiau kaip vienam iš 100** žmonių):

- trombocitopenija (kraujo plokštelių kiekio kraujyje trūkumas);
- neutropenija / leukopenija (baltųjų kraujo kūnelių trūkumas);
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis su hepatitu (kepenų uždegimu), įskaitant galimą paūmėjimą sergant hepatitu, ir (arba) gelta (odos ir akių baltymų pageltimas).

Reti (gali pasireikšti **ne daugiau kaip vienam iš 1 000** žmonių):

- anafilaksija (bendroji alerginė reakcija), angioneurozinė edema (tinimas, dažniausiai aplink akis, lūpas arba gerklės tinimas);
- kepenų cirozė (randėjimas), kepenų nepakankamumas (sunkus kepenų veiklos sutrikimas).

Taip pat buvo pastebėti neryškaus regėjimo atvejai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Šalutinis poveikis, kuris buvo pastebėtas vaikams, gydytiems vaistu Tracleer, yra toks pat kaip ir suaugusiesiems.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tracleer

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ arba „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Likusias padalytos disperguojamosios tabletės dalis galima laikyti kambario temperatūroje ir reikia suvartoti per 7 dienas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tracleer sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra bozentanas monohidrato pavidalu. Kiekvienoje disperguojamojoje tabletėje yra 32 mg bozentano (monohidrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis kalcio vandenilio fosfatas, kroskarmeliozės natrio druska, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, vyno rūgštis, aromatinė medžiaga „tutti frutti“, aspartamas (E951, daugiau informacijos pateikiama 2 skyriaus pabaigoje), acesulfamo kalio druska, magnio stearatas.

Tracleer išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tracleer 32 mg disperguojamosios tabletės yra gelsvos arba baltos, keturlapio dobilo formos disperguojamosios tabletės; viena tabletė pusė padalyta į keturias dalis, kitoje pusėje įspausta „32“.

Nuplėšiamose ir išspaudžiamose lizdinėse plokštelėse yra 14 disperguojamųjų tablečių: vienoje kartoninėje dėžutėje yra 56 disperguojamosios tabletės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.