

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tracleer 62,5 mg filmom obalené tablety

Tracleer 125 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tracleer 62,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 62,5 mg bosentanu (vo forme monohydrátu).

Tracleer 125 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 125 mg bosentanu (vo forme monohydrátu).

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tablety):

Tracleer 62,5 mg filmom obalené tablety

Oranžovobiele, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety s vyrazeným označením „62,5“ na jednej strane.

Tracleer 125 mg filmom obalené tablety

Oranžovobiele, oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety s vyrazeným označením „125“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) na zlepšenie záťažovej kapacity a symptómov pacientov III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO. Účinnosť bola preukázaná pri:

- primárnej (idiopatickej a hereditárnej) pľúcnej artériovej hypertenzii
- pľúcnej artériovej hypertenzii sekundárnej so sklerodermiou bez signifikantného intersticiálneho pľúcneho ochorenia
- pľúcnej artériovej hypertenzii spojennej s vrodeným ľavo-pravým skratom a Eisenmengerovým syndrómom

Isté zlepšenie bolo tiež preukázané u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou II. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO (pozri časť 5.1).

Tracleer je indikovaný tiež na zníženie počtu nových vredov na prstoch u pacientov so systémovou sklerózou a pokračujúcou vredovou chorobou prstov (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania

Tablety sa užívajú perorálne ráno a večer, s jedlom alebo bez jedla. Filmom obalené tablety treba prehltnúť a zapíť vodou.

Pacientov treba upozorniť, aby neprehltali sušidlo, ktoré sa nachádza v bielych fľašiach z polyetylénu s vysokou hustotou.

Dávkovanie

Pľúcna artériová hypertenzia

Liečbu má začať a monitorovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou PAH. Súčasťou balenia je karta pre pacienta poskytujúca dôležité bezpečnostné informácie, na ktoré musia pacienti pamätať pred liečbou Tracleerom a počas nej.

Dospelí

U dospelých pacientov sa má liečba Tracleerom začať dávkou 62,5 mg dvakrát denne počas štyroch týždňov, a potom zvýšiť na udržiavaciu dávku 125 mg dvakrát denne. Rovnaké odporúčania platia aj pre opätovné začatie liečby Tracleerom po prerušení terapie (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Pediatrické farmakokinetické údaje ukázali, že plazmatické koncentrácie bosentanu u detí s PAH vo veku od 1 roka do 15 rokov boli priemerne nižšie ako u dospelých pacientov a nezvyšovali sa so zvýšením dávky Tracleeru nad 2 mg/kg telesnej hmotnosti ani zvýšením frekvencie podávania z dvakrát denne na trikrát denne (pozri časť 5.2). Zvýšenie dávky alebo zvýšenie frekvencie podávania pravdepodobne nevedie k ďalšiemu klinickému prínosu.

Na základe týchto farmakokinetických výsledkov, ak sa používa u detí s PAH vo veku 1 rok a starších, odporúča sa počiatočná a udržiavacia dávka 2 mg/kg ráno a večer.

Prínos bosentanu v štandardnej liečbe u novorodencov s pretrvávajúcou pľúcnou hypertenziou novorodencov (PPHN) nebol preukázaný. Nie je možné uviesť žiadne odporúčania na dávkovanie (pozri časti 5.1 a 5.2).

Postup pri klinickom zhoršení PAH

Pri klinickom zhoršení (napr. skrátenie vzdialenosti pri šesťminútovom teste chôdzou aspoň o 10 % v porovnaní s meraním pred začiatkom liečby) napriek liečbe Tracleerom počas minimálne 8 týždňov (cieľová dávka počas minimálne 4 týždňov), sa majú zvážiť alternatívne možnosti liečby. Avšak niektorí pacienti, ktorí nevykazujú žiadnu odozvu po 8 týždňoch liečby Tracleerom, môžu priaznivo reagovať po ďalších 4 až 8 týždňoch liečby.

Pri neskoršom klinickom zhoršení napriek liečbe Tracleerom (t. j. po niekoľkých mesiacoch liečby) sa má liečba opätovne prehodnotiť. Zátťažová kapacita niektorých pacientov, ktorí dobre nereagujú na Tracleer v dávke 125 mg dvakrát denne, sa môže mierne zlepšiť, ak sa dávka zvýši na 250 mg dvakrát denne. Má sa starostlivo stanoviť pomer medzi prínosom a rizikom a zvážiť skutočnosť, že pečenná toxicita je závislá od dávky (pozri časti 4.4 a 5.1).

Ukončenie liečby

S náhlym ukončením liečby Tracleerom u pacientov s PAH existujú obmedzené skúsenosti. Nebol pozorovaný žiadny dôkaz akútneho „rebound“ efektu. Aby sa však zamedzilo možnému škodlivému klinickému zhoršeniu v dôsledku potenciálneho „rebound“ efektu, má sa zvážiť postupné znižovanie dávky (polovica dávky počas 3 až 7 dní). V priebehu vysadzovania lieku sa odporúča intenzívnejší monitoring.

Ak sa rozhodne o vysadení Tracleeru, má byť postupné, so súbežným začiatkom alternatívnej liečby.

Systémová skleróza s pokračujúcou vredovou chorobou prstov

Liečbu má začať a monitorovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou systémovej sklerózy. Súčasťou balenia je karta pre pacienta poskytujúca dôležité bezpečnostné informácie, na ktoré musia pacienti pamätať pred liečbou Tracleerom a počas nej.

Dospelí

Liečba Tracleerom má byť začatá dávkou 62,5 mg dvakrát denne počas štyroch týždňov, a potom zvýšená na udržiavaciu dávku 125 mg dvakrát denne. Rovnaké odporúčania platia aj pre opätovné začatie liečby Tracleerom po prerušení terapie (pozri časť 4.4).

Skúsenosti z kontrolovaných klinických štúdií sú pre túto indikáciu obmedzené na 6 mesiacov (pozri časť 5.1).

Odozva pacientov na liečbu a potreba pokračujúcej liečby majú byť pravidelne prehodnocované. Má sa dôkladne vyhodnocovať pomer prínosu a rizika, pričom sa zohľadňuje hepatotoxicita bosentanu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov mladších ako 18 rokov. Farmakokinetické údaje Tracleeru nie sú dostupné pre mladšie deti s touto chorobou.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Tracleer je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou pečeňovou dysfunkciou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (t. j. Childovo-Pughovo skóre A) nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Dávka sa nemusí upravovať ani u dialyzovaných pacientov (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Úprava dávky pre pacientov starších než 65 rokov nie je nutná.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Stredne ťažká až ťažká porucha funkcie pečene, t. j. Childovo-Pughovo skóre B alebo C (pozri časť 5.2)
- Hodnoty aminotransferáz pečene, t. j. aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT) väčšie ako 3 × horná hranica normy (HHN) pred začiatkom liečby (pozri časť 4.4)
- Súbežné užívanie cyklosporínu A (pozri časť 4.5)
- Gravidita (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivé metódy antikoncepcie (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť Tracleeru nebola stanovená u pacientov so závažnou PAH. Ak sa klinický stav zhorší, má sa zvážiť prechod k terapii, ktorá sa odporúča pri závažnom stupni ochorenia (napr. epoprostenol) (pozri časť 4.2).

Vyváženosť vzťahu prínos/riziko bosentanu nebola stanovená u pacientov s PAH I. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO.

Liečba Tracleerom sa má začať iba vtedy, ak je systémový systolický krvný tlak vyšší než 85 mmHg.

Tracleer nepreukázal priaznivý účinok na hojenie existujúcich vredov prstov.

Funkcia pečene

Zvýšenie aminotransferáz pečene, t. j. aspartátaminotransferázy a alanínaminotransferázy (AST a/alebo ALT), spojené s užívaním bosentanu, závisí od dávky. Zmeny hodnôt pečeňových enzýmov sa zvyčajne objavujú počas prvých 26 týždňov liečby, ale môžu sa vyskytnúť aj neskôr v priebehu liečby (pozri časť 4.8). Toto zvýšenie môže byť čiastočne dôsledkom kompetitívnej inhibície vylučovania žľových solí z hepatocytov, ale na výskyte dysfunkcie pečene sa pravdepodobne podieľajú aj iné mechanizmy, ktoré doposiaľ neboli celkom objasnené. Akumulácia bosentanu v hepatocytoch, ktorá vedie k cytolyze s potenciálne závažným poškodením pečene, alebo imunologický mechanizmus, nie sú vylúčené. Riziko dysfunkcie pečene môže byť tiež zvýšené, ak sa súbežne s bosentanom podávajú liečivá, ktoré sú inhibítormi exportnej pumpy žľových solí, napr. rifampicín, glibenklamid a cyklosporín A (pozri časti 4.3 a 4.5). K dispozícii sú ale iba obmedzené údaje.

Hladina aminotransferáz pečene sa musí merať pred začiatkom liečby a následne v mesačných intervaloch počas liečby Tracleerom. Okrem toho sa hladina aminotransferáz pečene musí merať 2 týždne po každom zvýšení dávky.

Odporúčania pri zvýšení ALT/AST

Hladiny ALT/AST Odporúčania na liečbu a monitoring

- | | |
|---------------------------|---|
| > 3 a ≤ 5 × HHN | Výsledok má byť potvrdený druhým pečeňovým testom; ak sa výsledok potvrdí, s užívaním Tracleeru treba postupovať individuálne, možno redukovať dávku alebo podávanie Tracleeru ukončiť (pozri časť 4.2). V sledovaní hladín aminotransferáz sa má pokračovať najmenej každé 2 týždne. Ak sa hladiny aminotransferáz vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, má sa zvážiť pokračovanie liečby alebo opätovné nasadenie Tracleeru podľa podmienok popísaných nižšie. |
| > 5 a ≤ 8 × HHN | Výsledok má byť potvrdený druhým pečeňovým testom; ak sa výsledok potvrdí, liečba sa má ukončiť a najmenej každé 2 týždne sa majú monitorovať hladiny aminotransferáz. Ak sa hladiny aminotransferáz vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, má sa zvážiť opätovné nasadenie Tracleeru podľa podmienok popísaných nižšie. |
| > 8 × HHN | Liečba musí byť ukončená. Opätovné nasadenie Tracleeru nie je možné. |

Pri sprievodných klinických príznakoch poškodenia pečene, t. j. nevoľnosť, vracanie, horúčka, bolesti brucha, žltáčka, neobvyklá apatia alebo únava, syndróm podobný chrípke (bolesti kĺbov, svalov, horúčka), musí byť liečba ukončená a opätovné nasadenie Tracleeru nie je možné.

Obnovenie liečby

O obnovení liečby Tracleerom je možné uvažovať iba vtedy, ak potenciálny prínos liečby Tracleerom preváži možné riziká a ak sú hladiny pečeňových aminotransferáz v rozmedzí hodnôt pred začiatkom liečby. Odporúča sa konzultácia s hepatológom. Pri obnovení liečby sa musia rešpektovať pokyny rozpísané v časti 4.2. **Hladiny aminotransferáz sa musia skontrolovať do 3 dní po obnovení liečby, následne po 2 týždňoch a potom podľa odporúčaní uvedených vyššie.**

HHN = horná hranica normy

Hladina hemoglobínu

Liečba bosentanom bola spojená s dávkovo závislým znížením hladiny hemoglobínu (pozri časť 4.8). Znížené hladiny hemoglobínu v súvislosti s užívaním bosentanu neboli v placebom kontrolovaných štúdiách progresívne a stabilizovali sa po prvých 4 – 12 týždňoch liečby. Odporúča sa skontrolovať hladinu hemoglobínu pred začiatkom liečby, každý mesiac v priebehu prvých 4 mesiacov liečby, a potom každý štvrtý rok. Ak sa objaví klinicky relevantné zníženie hladiny hemoglobínu, výsledky sa musia vyhodnotiť a musí sa uskutočniť vyšetrenie s cieľom stanoviť príčiny a potreby špecifickej liečby. V postmarketingových sledovaniach boli zaznamenané prípady anémie, ktoré si vyžadovali transfúziu erytrocytov (pozri časť 4.8).

Ženy vo fertilnom veku

Keďže Tracleer môže zabrániť účinku hormonálnej antikoncepcie, a vzhľadom na riziko zhoršenia pľúcnej hypertenzie v tehotenstve a tiež teratogénne účinky pozorované u zvierat:

- Liečba Tracleerom sa nesmie začať u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nepoužívajú spoľahlivú metódu antikoncepcie a výsledok tehotenského testu pred liečbou nie je negatívny
- Hormonálna antikoncepcia nesmie byť jedinou používanou metódou antikoncepcie počas liečby Tracleerom
- Odporúča sa vykonať tehotenský test každý mesiac, aby sa umožnila skorá detekcia tehotenstva

Pre ďalšie informácie pozri časti 4.5 a 4.6.

Pľúcna venookluzívna choroba

Pri používaní vazodilatancií (najmä prostacyklínov) u pacientov s pľúcnou venookluzívnou chorobou boli zaznamenané prípady pľúcneho edému. Preto je nutné zvážiť prítomnosť súčasnej venookluzívnej choroby, ak sa pri podávaní Tracleeru pacientom s PAH objavajú príznaky pľúcneho edému. V postmarketingovom období sa vyskytli ojedinelé prípady pľúcneho edému u pacientov liečených Tracleerom so suspektou diagnózou pľúcnej venookluzívnej choroby.

Pacienti s pľúcnou artériovou hypertenziou so súčasným zlyhaním ľavej komory

U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou a súčasnou dysfunkciou ľavej komory nebola uskutočnená žiadna špeciálna štúdia. Avšak 1 611 pacientov (804 liečených bosentanom a 807 v skupine s placebom) s ťažkým chronickým zlyhaním srdca (CHZS) sa počas priemerne 1,5 roka liečilo v placebom kontrolovanej štúdii (štúdia AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). V tejto štúdii sa objavil zvýšený výskyt hospitalizácií kvôli CHZS v priebehu prvých 4 – 8 týždňov liečby bosentanom, ktorý by mohol byť dôsledkom retencie tekutín. Retencia tekutín v tejto štúdii sa prejavila začiatčným zvýšením hmotnosti, zníženou hladinou hemoglobínu a zvýšeným výskytom edému dolných končatín. Na konci štúdie sa neprejavil rozdiel medzi skupinou pacientov liečených bosentanom a pacientov, ktorí dostávali placebo, ani v celkovom počte hospitalizácií kvôli zlyhaniu srdca, ani v mortalite. Preto sa odporúča vyšetriť pacientom príznaky retencie tekutín (napr. zvyšovanie hmotnosti), najmä ak súčasne trpia závažnou systolickou dysfunkciou. V prípade výskytu uvedených príznakov odporúčame začať liečbu diuretikami, resp. ak už sú podávané, zvýšiť ich dávku. U pacientov so známkami retencie tekutín pred začiatkom liečby Tracleerom je potrebné zvážiť liečbu diuretikami.

Pľúcna artériová hypertenzia so súčasnou infekciou HIV

Z klinických štúdií sú iba obmedzené skúsenosti s podávaním Tracleeru pacientom s PAH so súčasnou infekciou HIV, ktorá je liečená antiretrovirálnymi liekmi (pozri časť 5.1). Štúdia liekových interakcií medzi bosentanom a lopinavirom + ritonavikom u zdravých jedincov ukázala zvýšené plazmatické hladiny bosentanu, s maximálnou hladinou počas prvých štyroch dní terapie (pozri časť 4.5). Na začiatku liečby Tracleerom u pacientov, ktorí si vyžadujú liečbu ritonavikom potencovanými inhibítormi proteáz, je najmä v začiatkovej fáze potrebné dôsledne monitorovať pacientovu

znášanlivosť voči Tracleeru, predovšetkým riziko hypotenzie a hepatálne pečenné testy. Zvýšené dlhodobé riziko hepatálnej toxicity a hematologických nežiaducich účinkov nemožno vylúčiť, ak sa bosentan používa v kombinácii s antiretrovirálnymi liekmi. Vzhľadom na možnosť interakcií vzťahujúcich sa najmä na indukčný účinok bosentanu na CYP 450 (pozri časť 4.5), ktoré by mohli ovplyvniť účinnosť antiretrovirálnej liečby, musia byť títo pacienti tiež dôkladne monitorovaní s ohľadom na liečbu svojej HIV infekcie.

Sekundárna pľúcna hypertenzia v súvislosti s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP)

Bezpečnosť a tolerancia bosentanu boli sledované v 12-týždňovej výskumnej nekontrolovanej štúdii u 11 pacientov s pľúcnou hypertenziou, ktorá vznikla sekundárne v súvislosti so závažnou CHOCHP (stupeň III podľa klasifikácie GOLD). Boli pozorované zvýšenie minútovej ventilácie a pokles saturácie kyslíkom. Najčastejším nežiaducim účinkom bolo dyspnoe (sťažené dýchanie), ktoré sa vyriešilo pomocou prerušenia terapie bosentanom.

Súbežné použitie s inými liečivami

Súbežné používanie Tracleeru s cyklosporínom A je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné používanie Tracleeru s glibenklamidom, flukonazolom a rifampicínom sa neodporúča. Pre podrobnejšie informácie pozri časť 4.5.

Je nutné vyhnúť sa súbežnému podávaniu Tracleeru s inhibítormi CYP3A4 a s inhibítormi CYP2C9 (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Bosentan je induktor cytochrómu P 450 (CYP) izoenzýmov CYP2C9 a CYP3A4. *In vitro* získané dáta tiež naznačujú indukciu CYP2C19. V prípade súbežného podávania Tracleeru sa plazmatické hladiny liečiv metabolizovaných týmito izoenzýmami znížia. Je nutné zohľadniť možnosť zmeny účinnosti liečiv, ktoré sú týmito izoenzýmami metabolizované. Dávkovanie týchto liekov môže vyžadovať úpravu po začatí, zmene dávky alebo po prerušení súbežnej liečby Tracleerom.

Bosentan je metabolizovaný enzýmami CYP2C9 a CYP3A4. Inhibícia týchto izoenzýmov môže zvýšiť plazmatickú hladinu bosentanu (pozri ketokonazol). Vplyv inhibítorov CYP2C9 na hladinu bosentanu nebol študovaný. Táto kombinácia sa má používať opatrne.

Flukonazol a iné inhibítory CYP2C9 a CYP3A4: Súbežné podávanie s flukonazolom, ktorý inhibuje najmä CYP2C9 a do určitej miery aj CYP3A4, môže viesť k výraznému zvýšeniu plazmatických hladín bosentanu, a preto sa táto kombinácia neodporúča. Z toho istého dôvodu sa s Tracleerom neodporúča súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A4 (napr. ketokonazolu, itraconazolu alebo ritonaviru) a inhibítora CYP2C9 (napr. vorikonazolu).

Cyklosporín A: Súbežné podávanie Tracleeru a cyklosporínu A (inhibitor kalcineurínu) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Ak sa obidva lieky podávali súbežne, bola najnižšia nameraná začiatočná hladina bosentanu približne tridsaťkrát vyššia ako hladina nameraná pri používaní iba samotného bosentanu. Pri rovnovážnom stave boli plazmatické hladiny bosentanu 3- až 4-krát vyššie než v prípade monoterapie bosentanom. Mechanizmus tejto interakcie spočíva s najväčšou pravdepodobnosťou v inhibícii transportným proteínom mediovaného vychytávania bosentanu do hepatocytov cyklosporínom. Krvné hladiny cyklosporínu A (substrát CYP3A4) sa znížili približne o 50 %. Toto je pravdepodobne v dôsledku indukcie CYP3A4 bosentanom.

Takrolimus, sirolimus: Súbežné podávanie takrolimu alebo sirolimu a Tracleeru u ľudí nebolo skúmané, ale spoločné podávanie takrolimu alebo sirolimu a Tracleeru môže spôsobiť zvýšenie plazmatickej hladiny bosentanu rovnako ako súbežné podávanie s cyklosporínom A. Súbežné podávanie Tracleeru môže znížiť plazmatickú hladinu takrolimu a sirolimu. Preto sa súbežné podávanie Tracleeru a takrolimu alebo sirolimu neodporúča. Pacienti, ktorí vyžadujú podávanie

spomínanej kombinácie, musia byť starostlivo sledovaní, či nedochádza k výskytu nežiaducich účinkov súvisiacich s hladinami Tracleeru a takrolimu a sirolimu v krvi.

Glibenklamid: Súbežné podávanie bosentanu 125 mg 2-krát denne počas 5 dní znížilo plazmatickú hladinu glibenklamidu (substrát CYP3A4) o 40 %, s potenciálne signifikantným znížením hypoglykemického efektu. Plazmatické hladiny bosentanu tiež poklesli o 29 %. Okrem toho bol u pacientov, ktorí sa podrobili súbežnej liečbe glibenklamidom, pozorovaný častejší vzostup hladín aminotransferáz. Glibenklamid a bosentan inhibujú exportnú pumpu žľových solí, čím by sa dali vysvetliť zvýšené hladiny aminotransferáz. Táto kombinácia sa nemá používať. Žiadne údaje o liekových interakciách s ostatnými derivátmi sulfonylmočoviny nie sú k dispozícii.

Rifampicín: Súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne počas 7 dní s rifampicínom, potentným induktorom CYP2C9 a CYP3A4, 9 zdravým osobám znížilo plazmatické hladiny bosentanu o 58 %, pričom tento pokles dosahoval u jednotlivcov až 90 %. Ako výsledok možno preto pri súbežnom podávaní bosentanu s rifampicínom očakávať významné zníženie účinku bosentanu. Súbežné podávanie Tracleeru s rifampicínom sa preto neodporúča. Údaje o iných induktoroch CYP3A4 ako karbamazepín, fenobarbital, fenytoín a ľubovník bodkovaný nie sú dostupné, ale predpokladá sa, že ich súbežné podávanie s Tracleerom môže viesť k zníženej systémovej expozícii bosentanu. Klinicky významné zníženie účinku nemožno vylúčiť.

Lopinavir + ritonavir (a ďalšie ritonavírom potencované inhibítory proteáz): Súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne a lopinaviru + ritonaviru 400 + 100 mg dvakrát denne počas 9,5 dňa zdravým dobrovoľníkom viedlo k zvýšeniu plazmatickej hladiny bosentanu, ktorá bola 48-násobne vyššia ako pri podaní samotného bosentanu. Na deviaty deň bola plazmatická hladina bosentanu 5-násobne vyššia ako v prípade, keď bol bosentan podávaný samostatne. Táto interakcia je spôsobená pravdepodobne inhibíciou vychytávania bosentanu do hepatocytov, ktoré je sprostredkované transportným proteínom a inhibíciou CYP3A4 ritonavírom a redukciou klírens bosentanu. Pokiaľ sa Tracleer podáva súbežne s lopinavirom + ritonavírom alebo inými ritonavírom potencovanými inhibítormi proteáz, je potrebné sledovať znášanlivosť pacientov voči Tracleeru.

Po 9,5 dňoch súbežného podávania bosentanu plazmatické hladiny lopinaviru a ritonaviru klesli na klinicky nevýznamné hodnoty (o približne 14 % a 17 %, v uvedenom poradí). Aj keď sa nemusí dosiahnuť celková indukcia bosentanu, nemožno vylúčiť ďalší pokles inhibítorov proteáz. Odporúča sa primeraný monitoring terapie HIV. Podobné účinky možno očakávať aj s inými ritonavírom potencovanými inhibítormi proteáz (pozri časť 4.4).

Iné antiretrovirálne lieky: Vzhľadom na nedostatok informácií nemožno formulovať ďalšie špeciálne odporúčania ohľadom užívania iných dostupných antiretrovirálnych liekov. Treba zdôrazniť, že výrazná hepatotoxicita nevirapínu môže potencovať pečeňovú toxicitu bosentanu, táto kombinácia sa neodporúča.

Hormonálna antikoncepcia: Súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne s jednou dávkou perorálneho kontraceptíva obsahujúceho noretisterón 1 mg + etinylestradiol 35 µg počas 7 dní znížilo AUC noretisterónu o 14 % a etinylestradiolu o 31 %. U jednotlivcov však bolo pozorované zníženie expozície až o 56 % pri noretisteróne a o 66 % pri etinylestradiole. Práve preto sa používanie len hormonálnej antikoncepcie ako jedinej metódy antikoncepcie nezávisle od spôsobu aplikácie (t. j. perorálnej, injekčnej, transdermálnej alebo implantabilnej) nepovažuje za spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 4.6).

Warfarín: Súbežné podávanie bosentanu 500 mg dvakrát denne počas 6 dní znížilo plazmatické hladiny S-warfarínu (substrát CYP2C9) o 29 % a R-warfarínu (substrát CYP3A4) o 38 %. Počas klinických štúdií u pacientov s PAH, ktorým boli súbežne podávané bosentan a warfarín, neboli pozorované žiadne klinicky relevantné zmeny INR (International Normalized Ratio) ani dávky warfarínu (porovnanie vstupných hodnôt s hodnotami na konci klinických štúdií). Okrem toho, zmeny dávkovania warfarínu v priebehu testov z dôvodu zmeny INR alebo kvôli nežiaducim účinkom, boli rovnako časté u pacientov liečených bosentanom aj u pacientov s placebom. Na začiatku liečby

bosentanom nie je nutné upravovať dávky warfarínu alebo podobných perorálnych antikoagulancií, ale odporúča sa intenzívnejší monitoring INR, najmä na začiatku liečby a v období titrácie vyššej dávky.

Simvastatin: Súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne počas 5 dní znížilo plazmatickú hladinu simvastatínu (substrát CYP3A4) o 34 % a jeho aktívneho metabolitu β -hydroxykyseliny o 46 %. Plazmatické hladiny bosentanu neboli súbežne podávaným simvastatínom ovplyvnené. Má sa zväžiť sledovanie hladiny cholesterolu a prípadná úprava dávky.

Ketokonazol: Súbežné podávanie bosentanu 62,5 mg dvakrát denne počas 6 dní spolu s ketokonazolom, potentným inhibítorom CYP3A4, zvýšilo plazmatickú hladinu bosentanu približne dvakrát. Nie je nutné upravovať dávku Tracleeru. Napriek tomu, že neboli vykonané štúdie *in vivo*, podobné zvýšenie plazmatických hladín bosentanu sa dá očakávať aj s inými potentnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itakonazol alebo ritonavir). V prípade kombinácie s inhibítorom CYP3A4 u pacientov s pomalým metabolizmom CYP2C9 však existuje riziko závažného zvýšenia plazmatických hladín bosentanu, ktoré by mohlo vyvolať škodlivé nežiaduce účinky.

Epoprostenol: Obmedzené údaje získané zo štúdie (AC-052-356, [BREATHE-3]) s 10 detskými a dospievajúcimi pacientmi, ktorí dostali kombináciu bosentanu a epoprostenolu, naznačujú, že po jednotlivaj aj opakovanej dávke boli hodnoty C_{max} a AUC bosentanu podobné u pacientov s kontinuálnou infúziou epoprostenolu alebo bez nej (pozri časť 5.1).

Sildenafil: Súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne (rovnovážny stav) so sildenafilom 80 mg trikrát denne (rovnovážny stav) počas šiestich dní u zdravých dobrovoľníkov viedlo k 63 % zníženiu AUC sildenafilu a 50 % zvýšeniu AUC bosentanu. Súbežné podávanie týchto látok si vyžaduje zvýšenú pozornosť.

Tadalafil: Bosentan (125 mg dvakrát denne) znížil po súbežnom podaní viacerých dávok systémovú expozíciu tadalafilu (40 mg jedenkrát denne) o 42 % a C_{max} o 27 %. Tadalafil neovplyvnil expozíciu (AUC a C_{max}) bosentanu ani jeho metabolitov.

Digoxín: Súbežné podávanie bosentanu 500 mg dvakrát denne počas 7 dní s digoxínom znížilo AUC o 12 %, C_{max} o 9 % a C_{min} digoxínu o 23 %. Mechanizmom tejto interakcie môže byť indukcia P-glykoproteínu. Nie je pravdepodobné, že by táto interakcia mala klinický význam.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (teratogenitu, embryotoxicitu; pozri časť 5.3). Neexistujú žiadne spoľahlivé údaje o užívaní Tracleeru u tehotných žien. Stále nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Tracleer je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku

Pred začatím liečby Tracleerom u žien vo fertilnom veku je potrebné overiť, že žena nie je tehotná, poskytnúť jej potrebné informácie o spoľahlivých metódach antikoncepcie a musí začať používať spoľahlivú antikoncepciu. Pacienti a lekári si musia byť vedomí, že v dôsledku potenciálnych farmakokinetických interakcií Tracleer môže spôsobiť neúčinnosť hormonálnych kontraceptív (pozri časť 4.5). Preto ženy vo fertilnom veku nesmú používať hormonálnu antikoncepciu (vrátane perorálnej, injekčnej, transdermálnej alebo implantabilnej formy) ako jedinou metódu antikoncepcie, ale musia používať spoľahlivú doplnkovú alebo alternatívnu antikoncepčnú metódu. Pokiaľ sú akékoľvek pochybnosti, ktorá antikoncepcia sa má odporučiť individuálnej pacientke, odporúča sa konzultácia s gynekológom. Vzhľadom na možné zlyhanie hormonálnej antikoncepcie počas liečby Tracleerom

ako aj fakt, že počas gravidity sa závažne zhoršuje pľúcna hypertenzia, počas liečby Tracleerom sa odporúčajú testy gravidity raz za mesiac, ktoré umožnia skorú detekciu gravidity.

Dojčenie

Údaje z kazuistiky popisujú prítomnosť bosentanu v ľudskom mlieku v nízkej koncentrácii. Nie sú dostatočné informácie o účinkoch bosentanu u dojčiat. Riziko pre dojčené deti nemožno vylúčiť. Dojčenie sa počas liečby Tracleerom neodporúča.

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali testikulárne účinky (pozri časť 5.3). V klinickej štúdii skúmajúcej účinky bosentanu na funkciu semenníkov u mužských pacientov s PAH malo po 6 mesiacoch liečby šesť z 24 pacientov (25 %) zníženú koncentráciu spermií v porovnaní so začiatocnými hodnotami najmenej o 50 %. Na základe týchto zistení a predklinických údajov nie je možné vylúčiť, že bosentan môže mať u mužov škodlivý účinok na spermatogézu. U chlapcov po liečbe bosentanom nie je možné vylúčiť dlhodobý vplyv na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie, ktoré by priamo sledovali vplyv Tracleeru na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Tracleer však môže vyvolať hypotenziu, závraty, rozmazané videnie alebo synkopy, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V 20 placebom kontrolovaných štúdiách bol bosentan podávaný vo viacerých indikáciách v dennej dávke 100 – 2000 mg 2 486 pacientom a v skupine s placebom bolo 1 838 pacientov. Priemerná dĺžka liečby bola 45 týždňov. Nežiaduce účinky boli definované ako udalosti, ktoré sa vyskytovali minimálne u 1 % pacientov liečených bosentanom, vo frekvencii aspoň o 0,5 % častejšie ako v skupine s placebom. Najčastejšie nežiaduce reakcie sú bolesť hlavy (11,5 %), edém/retencia tekutín (13,2 %), poruchy pečenevých testov (10,9 %) a anémia/pokles hladiny hemoglobínu (9,9 %).

Liečba bosentanom sa spájala s dávkovo závislým zvýšením pečenevých aminotransferáz ako aj s poklesom hladiny hemoglobínu (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie pozorované v 20 placebom kontrolovaných štúdiách a počas postmarketingového sledovania s bosentanom sú zoradené podľa frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

V každej kategórii sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti. Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely v nežiaducich reakciách medzi celým súborom a jednotlivými schválenými indikáciami.

Orgánový systém	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia, pokles hemoglobínu (pozri časť 4.4)
	Neznáme	Anémia alebo pokles hemoglobínu, ktorý si vyžaduje transfúziu červených krviniek ¹
	Menej časté	Trombocytopénia ¹
	Menej časté	Neutropénia, leukopénia ¹
Poruchy imunitného systému	Časté	Hypersenzitívne reakcie (zahŕňajú dermatitídu, svrbenie a vyrážku) ²

	Zriedkavé	Anafylaxia a/alebo angioedém ¹
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy ³
	Časté	Synkopy ^{1, 4}
Poruchy oka	Neznáme	Rozmazané videnie ¹
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie ^{1, 4}
Cievne poruchy	Časté	Sčervenanie
	Časté	Hypotenzia ^{1, 4}
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Upchatý nos ¹
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Refluxná choroba pažeráka, hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Abnormálne pečenné testy (pozri časť 4.4)
	Menej časté	Zvýšenie hladiny aminotransferáz spojené s hepatítidou (vrátane možného zhoršenia skrytej hepatitídy) a/alebo žltackou ¹ (pozri časť 4.4)
	Zriedkavé	Cirhóza pečene, zlyhanie pečene ¹
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Erytém
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Edém, retencia tekutín ⁵

¹ Údaje boli získané z postmarketingového sledovania, frekvencie sú založené na štatistickom modelovaní v placebom kontrolovaných klinických štúdiách.

² Hypersenzitívne reakcie boli hlásené u 9,9 % pacientov liečených bosentanom a 9,1 % pacientov v skupine s placebom.

³ Bolesť hlavy bola hlásená u 11,5 % pacientov liečených bosentanom a 9,8 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

⁴ Tento typ reakcií môže tiež súvisieť s prebiehajúcim ochorením.

⁵ Edém alebo retencia tekutín boli hlásené u 13,2 % pacientov liečených bosentanom a 10,9 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

Počas postmarketingového obdobia boli hlásené zriedkavé prípady neobjasnenej cirhózy pečene, ktoré sa vyskytovali u polymorbídnych pacientov, ktorí okrem inej terapie dlhodobo užívali Tracleer. Vyskytovali sa aj zriedkavé prípady zlyhania pečene. Tieto prípady len zvyrazňujú potrebu dodržiavať počas liečby Tracleerom pravidelný mesačný monitoring pečenných funkcií (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Nekontrolované klinické štúdie s pediatrickými pacientmi

Bezpečnostný profil v prvej pediatrickej nekontrolovanej štúdii vykonanej s filmom obalenými tabletami (BREATHE-3: n = 19, medián veku 10 rokov [rozpätie 3 až 15 rokov], otvorená, bosentan 2 mg/kg dvakrát denne; dĺžka liečby 12 týždňov) bol podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v pivotných štúdiách u dospelých pacientov s PAH. V štúdii BREATHE-3 boli najčastejšími nežiaducimi reakciami sčervenanie (21 %), bolesť hlavy a abnormálne pečenné testy (každé 16 %).

Súhrnná analýza nekontrolovaných pediatrických štúdií vykonaných u PAH s bosentanom, v dávke 32 mg vo forme dispergovateľných tabliet (FUTURE 1/2, FUTURE 3/predĺženie) zahŕňala celkom 100 detí liečených bosentanom v dávke 2 mg/kg dvakrát denne (n = 33), 2 mg/kg trikrát denne (n = 31) alebo 4 mg/kg dvakrát denne (n = 36). Pri zaradení bolo 6 pacientov vo veku medzi 3 mesiacmi až 1 rokom, 15 detí bolo vo veku medzi 1 rokom a menej ako 2 rokmi a 79 detí bolo vo veku medzi 2 rokmi až 12 rokmi. Medián času trvania liečby bol 71,8 týždňa (rozpätie 0,4 až 258 týždňov).

Bezpečnostný profil bol v tejto súhrnnej analýze nekontrolovaných pediatrických štúdií podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v pivotných štúdiách u dospelých pacientov s PAH s výnimkou infekcií, ktoré boli hlásené častejšie ako u dospelých (69,0 % vs 41,3 %). Tento rozdiel v početnosti infekcií môže byť sčasti spôsobený vyšším mediánom času expozície liečby v pediatrickom súbore (medián 71,8 týždňov) v porovnaní so súborom dospelých pacientov (medián 17,4 týždňa). Najčastejšími nežiaducimi udalosťami boli infekcie horných dýchacích ciest (25 %), pľúcna (arteriálna) hypertenzia (20 %), nazofaryngitída (17 %), pyrexia (15 %), vracanie (13 %), bronchitída (10 %), bolesti brucha (10 %) a hnačka (10 %). V početnosti nežiaducich udalostí nebol medzi pacientmi staršími a mladšími ako 2 roky žiadny relevantný rozdiel; toto zistenie je však založené len na 21 deťoch mladších ako 2 roky vrátane 6 pacientov vo veku medzi 3 mesiacmi a 1 rokom. Nežiaduce udalosti pečenej abnormality sa objavili u 9 % pacientov a nežiaduce udalosti anémie/poklesu hemoglobínu u 5 % pacientov.

V randomizovanej placebom kontrolovanej štúdii (FUTURE-4), ktorá bola vykonaná u pacientov s PPHN, bolo bosentanom, v dávke 2 mg/kg dvakrát denne vo forme dispergovateľných tabliet liečených celkom 13 novorodencov (8 pacientov bolo na placebe). Medián času liečby bol 4,5 dňa pri bosentanom (rozpätie 0,5 až 10,0 dní) a 4,0 dní pri placebe (rozpätie 2,5 až 6,5 dňa). Najčastejšími nežiaducimi udalosťami u pacientov liečených bosentanom a u pacientov na placebe boli, v uvedenom poradí: anémia alebo pokles hemoglobínu (7 a 2 pacienti), generalizovaný edém (3 a 0 pacientov) a vracanie (2 a 0 pacientov).

Laboratórne abnormality

Abnormality pečenej testov

V priebehu klinického programu sa obvykle počas prvých 26 týždňov objavilo dávkovo závislé zvýšenie hladín pečenej aminotransferáz, rozvinulo sa postupne a bolo prevažne asymptomatické. V post-marketingovej praxi boli hlásené zriedkavé prípady cirhózy pečene a zlyhania pečene.

Mechanizmus tohto nežiaduceho účinku nie je jasný. Hoci sa zvýšená hladina aminotransferáz môže vrátiť do normy spontánne počas pokračujúcej liečby udržiavacou dávkou Tracleeru alebo po znížení dávky, v niektorých prípadoch treba zvážiť prerušenie, prípadne ukončenie liečby (pozri časť 4.4).

V 20 placebom kontrolovaných štúdiách bolo pozorované zvýšenie pečenej aminotransferáz $\geq 3 \times \text{HHN}$ u 11,2 % pacientov liečených bosentanom v porovnaní s 2,4 % pacientov v skupine s placebom. Zvýšenie na $\geq 8 \times \text{HHN}$ bolo zaznamenané u 3,6 % bosentanom liečených pacientov a 0,4 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. U 0,2 % pacientov (5 pacientov) liečených bosentanom a 0,3 % pacientov (6 pacientov), ktorým bolo podávané placebo, zvýšenia hladiny aminotransferáz boli spojené so zvýšenými hladinami bilirubínu ($\geq 2 \times \text{HHN}$) bez dôkazu obštrukcie žlčových ciest.

V súhrnnej analýze vykonanej u 100 detí s PAH z nekontrolovaných pediatrických štúdií FUTURE 1/2 a FUTURE 3/predĺženie bolo pozorované zvýšenie pečenej aminotransferáz $\geq 3 \times \text{HHN}$ u 2 % pacientov.

V štúdii FUTURE-4 zahŕňajúcej 13 novorodencov s PPHN liečených bosentanom v dávke 2 mg/kg dvakrát denne v čase kratšom ako 10 dní (rozpätie 0,5 až 10,0 dní), sa počas liečby bosentanom nevyskytli žiadne prípady zvýšenia pečenej aminotransferázy $\geq 3 \times \text{HHN}$, ale 3 dni po ukončení liečby bosentanom sa vyskytol jeden prípad hepatitídy.

Hemoglobín

V placebom kontrolovaných štúdiách u dospelých bol hlásený pokles hladiny hemoglobínu zo vstupnej hodnoty na hodnotu menej ako 10 g/dl u 8,0 % pacientov liečených bosentanom a u 3,9 % pacientov v skupine s placebom (pozri časť 4.4).

V súhrnnej analýze u 100 detí s PAH z nekontrolovaných pediatrických štúdií FUTURE 1/2 a FUTURE 3/predĺženie bol u 10,0 % pacientov hlásený pokles hladiny hemoglobínu zo začiatkovej hodnoty na hodnotu menej ako 10 g/dl. K poklesu pod 8 g/dl nedošlo.

V štúdii FUTURE-4 sa počas liečby u 6 z 13 novorodencov s PPHN liečených bosentanom vyskytol pokles hladiny hemoglobínu z referenčného rozpätia na začiatku na nižšie hodnoty ako je dolná hranica normálu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Bosentan bol aplikovaný ako jednotlivá dávka zdravým jedincom až do množstva 2 400 mg a pacientom s iným ochorením než pľúcna hypertenzia až do množstva 2 000 mg/deň počas dvoch mesiacov. Najčastejšou nežiaducou reakciou bola bolesť hlavy miernej až strednej intenzity.

Masívne predávkovanie môže mať za následok výraznú hypotenziu vyžadujúcu aktívnu kardiovaskulárnu podporu. Počas postmarketingového sledovania bol zaznamenaný jeden prípad predávkovania Tracleerom dávkou 10 000 mg, ktorú užil dospelý pacient mužského pohlavia. Prejavili sa u neho príznaky nauzea, vracanie, hypotenzia, závraty, potenie a rozmazané videnie. Za podpory tlaku krvi sa stav pacienta do 24 hodín navrátil do pôvodného stavu. Poznámka: bosentan sa neodstraňuje dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antihypertenzíva, ATC kód: C02KX01

Mechanizmus účinku

Bosentan je duálny antagonista receptora pre endotelín (ERA) s afinitou pre endotelínový receptor A a B (ET_A a ET_B). Bosentan znižuje obidve, pľúcnu aj systémovú vaskulárnu rezistenciu, čo má za následok zvýšenie minútového vývrhového objemu srdca bez zvýšenia frekvencie srdca.

Neurohormón endotelín-1 (ET-1) je jedným z najúčinnějších známych vazokonstriktorov a môže tiež podporovať fibrózu, proliferáciu buniek, srdcovú hypertrofiu a remodeláciu a pôsobí prozápalovo. Tieto účinky sú sprostredkované väzbou endotelínu na ET_A a ET_B receptory lokalizované v endoteli a v bunkách hladkého svalstva ciev. Hladina ET-1 v tkanivách a plazme je zvýšená pri rôznych kardiovaskulárnych poruchách a chorobách spojivových tkanív vrátane PAH, sklerodermie, akútneho a chronického zlyhania srdca, ischémie myokardu, systémovej hypertenzie a aterosklerózy, čo naznačuje patogénnu úlohu ET-1 pri týchto ochoreniach. Pri PAH a zlyhaní srdca v neprítomnosti antagonizmu endotelínového receptora zvýšená hladina ET-1 silne koreluje so závažnosťou a prognózou ochorenia.

Bosentan kompetuje väzbu ET-1 a iných ET peptidov na obidva ET_A a ET_B receptory, s mierne zvýšenou afinitou k ET_A receptorom ($K_i = 4,1 - 43$ nanomolov) než k ET_B receptorom ($K_i = 38 - 730$ nanomolov). Bosentan konkrétne antagonizuje ET receptory a neviaže sa na iné receptory.

Účinnosť

Zvieracie modely

U zvieracích modelov pľúcnej hypertenzie opakované perorálne podávanie bosentanu znižovalo pľúcnu vaskulárnu rezistenciu a zvrátilo pľúcnu vaskulárnu rezistenciu a hypertrofiu pravej komory. U zvieracích modelov pľúcnej fibrózy bosentan znižoval ukladanie kolagénu v pľúcach.

Účinnosť u dospelých pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou

Uskutočnili sa dve randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické, placeboom kontrolované štúdie s 32 (štúdia AC-052-351) a 213 (štúdia AC-052-352, [BREATHE-1]) dospelými pacientmi s PAH III. – IV. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO (primárna pľúcna hypertenzia alebo pľúcna hypertenzia sekundárna, najmä pri sklerodermii). Po 4 týždňoch liečby bosentanom v dávke 62,5 mg dvakrát denne boli udržiavacie dávky sledované v týchto štúdiách 125 mg dvakrát denne v AC-052-351 a 125 mg dvakrát denne a 250 mg dvakrát denne v AC-052-352.

Bosentan bol pridaný k aktuálnej terapii pacientov, ktorá mohla obsahovať kombináciu antikoagulancií, vazodilatancií (napr. blokátorov kalciových kanálov), diuretik, kyslíka a digoxínu, ale nie epoprostenolu. Kontrolná skupina dostala k aktuálnej terapii placebo.

Primárnym kritériom hodnotenia každej štúdie bola zmena vzdialenosti v teste 6-minútovej chôdze v 12. týždni v prvej štúdii a v 16. týždni v druhej štúdii. V oboch štúdiách malo liečenie bosentanom za následok signifikantné zvýšenie záťažovej kapacity. Placebom korigované predĺženie vzdialenosti chôdze oproti vstupným hodnotám v zmysle primárneho kritéria hodnotenia každej štúdie bolo 76 metrov ($p = 0,02$; t-test), resp. 44 metrov ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U test). Rozdiely medzi skupinami so 125 mg dvakrát denne a s 250 mg dvakrát denne neboli štatisticky signifikantné, ale existoval trend smerom ku zlepšeniu záťažovej kapacity v skupine liečenej dávkou 250 mg dvakrát denne.

V dvojito slepej štúdii, ktorá bola vykonaná u časti pacientov, bolo zlepšenie v prejdenej vzdialenosti zreteľné po 4 týždňoch liečby, výrazné po 8 týždňoch a udržalo sa až do 28. týždňa.

V retrospektívnej analýze respondérov, založenej na zmenách v zdolanej vzdialenosti testu chôdze, podľa funkčnej klasifikácie WHO a v dýchavičnosti u 95 pacientov randomizovaných na liečbu bosentanom 125 mg dvakrát denne v placeboom kontrolovaných štúdiách, bolo zistené, že v 8. týždni sa u 66 pacientov prejavilo zlepšenie, 22 bolo stabilizovaných a u 7 pacientov sa prejavilo zhoršenie. Z 22 pacientov stabilizovaných v 8. týždni sa u 6 prejavilo zlepšenie v týždňoch 12/16 a u 4 sa v porovnaní so vstupnými hodnotami výkon zhoršil. Zo 7 pacientov, u ktorých sa prejavilo zhoršenie 8. týždeň, sa u 3 v týždňoch 12/16 výkon zlepšil a u 4 nastalo zhoršenie v porovnaní so vstupným meraním.

Invazívne hemodynamické parametre boli hodnotené iba v prvej štúdii. Liečba bosentanom viedla k signifikantnému zvýšeniu srdcového indexu spojenému so signifikantným znížením pľúcneho artériového tlaku, pľúcnej vaskulárnej rezistencie a stredného tlaku pravej predsene.

Pri liečbe bosentanom bolo pozorované zníženie symptómov PAH. Miera dyspnoe počas testu chôdze sa u pacientov liečených bosentanom zlepšila. V štúdii AC-052-352 bolo 92 % z 213 pacientov klasifikovaných podľa vstupných hodnôt ako III. trieda podľa funkčnej klasifikácie WHO a 8 % ako trieda IV. Liečba bosentanom viedla ku zlepšeniu triedy funkčnej klasifikácie WHO u 42,4 % pacientov (placebo 30,4 %). Celková zmena triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO v priebehu oboch štúdií bola signifikantne lepšia medzi pacientmi liečenými Tracleerom v porovnaní s pacientmi v skupine s placebo. V 28. týždni bola liečba bosentanom spojená so signifikantným znížením podielu klinického zhoršenia v porovnaní s placebo (10,7 % oproti 37,1 %; $p = 0,0015$).

V randomizovanej, dvojito slepej, multicentrickej, placeboom kontrolovanej štúdii (AC-052-364 [EARLY]) dostávalo 185 pacientov s PAH funkčnej triedy II podľa WHO (s priemernou vzdialenosťou v 6-minútovom teste chôdze 435 metrov) najskôr 62,5 mg bosentanu dvakrát denne počas 4 týždňov a následne počas 6 mesiacov buď 125 mg bosentanu dvakrát denne ($n = 93$), alebo placebo ($n = 92$). Zaradení boli pacienti s doposiaľ neliečenou PAH ($n = 156$) alebo liečení stabilnou dávkou sildenafilu ($n = 29$). Primárnymi cieľovými ukazovateľmi boli percentuálna zmena pľúcnej vaskulárnej rezistencie

(PVR) oproti začiatku a zmena vzdialenosti 6-minútového testu chôdze po 6 mesiacoch od začiatku v porovnaní s placebom. Nasledujúca tabuľka uvádza výsledky analýz definovaných v protokole.

	PVR (dyn.sec/cm⁵)		6-minútový test chôdze - vzdialenosť (m)	
	Placebo (n = 88)	Bosentan (n = 80)	Placebo (n = 91)	Bosentan (n = 86)
Začiatok; aritmetický priemer (SO)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Zmena oproti začiatku; aritmetický priemer (SO)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Účinky liečby	-22,6 %		19	
95 % CL	-34; -10		-4; 42	
hodnota-p	< 0,0001		0,0758	

CL – medze intervalu spoľahlivosti; PVR – pľúcna vaskulárna rezistencia; SO – smerodajná odchýlka.

Liečba bosentanom preukázala v porovnaní s placebom redukcii početnosti klinického zhoršenia, definovaného ako kombinovaný parameter zložený zo zhoršenia symptómov, hospitalizácií v dôsledku PAH alebo úmrtia (proporcionálne zníženie rizika 77 %, 95 % interval spoľahlivosti [IS] 20 – 94 %, $p = 0,0114$). Hlavnou zložkou preukázaného liečebného účinku bolo zníženie početnosti zhoršenia symptómov. V skupine liečenej bosentanom sa vyskytla len jedna hospitalizácia súvisiaca s PAH, kým v skupine s placebom sa vyskytli 3 hospitalizácie. Počas 6 mesiacov dvojito slepej štúdie sa v každej zo skupín vyskytlo len jedno úmrtie. V súvislosti s ovplyvnením prežívania nemožno preto formulovať žiadne závery.

Dlhodobé údaje boli získané od všetkých 173 pacientov, ktorí boli liečení bosentanom v kontrolovanej fáze a/alebo u ktorých bola zmenená liečba z placeba na bosentan v otvorenom predĺžení štúdie EARLY. Priemerná dĺžka užívania bosentanu bola $3,6 \pm 1,8$ roka (maximálne 6,1 rokov), pričom 73 % pacientov bolo liečených najmenej 3 roky a 62 % pacientov bolo liečených najmenej 4 roky. Počas predĺženia otvorenej štúdie pacienti s PAH mohli užívať doplnkovú liečbu. Väčšina pacientov bola diagnostikovaná s idiopatickou alebo dedičnou PAH (61 %). Celkovo 78 % pacientov ostalo v II. triede PAH podľa funkčnej klasifikácie WHO. V treťom roku prežilo 90 % a v štvrtom roku 85 % pacientov podľa Kaplan-Meierovej krivky mortality. Zároveň u 88 %, resp. 79 % pacientov sa v týchto časových intervaloch nezaznamenalo zhoršenie PAH (definované ako celková mortalita, transplantácia pľúc, atriálna septostómia alebo začiatok intravenózne alebo subkutánnej liečby prostanooidmi). Podiel predchádzajúcej liečby placebom v dvojito zaslepenej štúdii alebo podiel ostatných liečiv v otvorenom predĺžení štúdie nie je známy.

V prospektívnej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito slepej, placebom kontrolovanej štúdii (AC-052-405 [BREATHE-5]) dostávali pacienti s PAH III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO a Eisenmengerovým syndrómom združeným s vrodenými srdcovými chybami bosentan 62,5 mg dvakrát denne počas štyroch týždňov, potom 125 mg dvakrát denne počas ďalších 12 týždňov ($n = 37$, z ktorých 31 malo primárne pravoľavý, obojstranný skrat). Primárnym cieľom bolo ukázať, že bosentan nespôsobil zhoršenie hypoxémie. Po 16 týždňoch sa priemerná saturácia kyslíkom u skupiny liečenej bosentanom zvýšila o 1,0 % (95 % IS -0,7 % – 2,8 %) v porovnaní so skupinou s placebom ($n = 17$), čo názorne dokazuje, že bosentan nespôsobil zhoršenie hypoxémie. Priemerná pľúcna vaskulárna rezistencia sa signifikantne znížila u skupiny liečenej bosentanom (s prevažujúcim účinkom pozorovaným u pacientov s obojsmerným vnútrošrdcovým skratom). Po 16 týždňoch bolo priemerné placebom korigované predĺženie vzdialenosti pri 6-minútovom teste chôdze 53 metrov ($p = 0,0079$), čo odráža zlepšenie funkčnej kapacity. Dvadsaťšesť pacientov pokračovalo v užívaní bosentanu v 24 týždňovom, otvorenom predĺžení (AC-052-409) štúdie BREATHE-5 (priemerné trvanie liečby $24,4 \pm 2,0$ týždňa) a účinnosť sa vo všeobecnosti udržala.

Otvorená, nekomparatívna štúdia (AC-052-362; [BREATHE-4]) bola vykonaná u 16 pacientov s PAH III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO a s infekciou HIV. Pacienti boli liečení bosentanom 62,5 mg

dvakrát denne počas štyroch týždňov a následne 125 mg dvakrát denne počas ďalších 12 týždňov. Po 16 týždňoch liečby nastalo oproti východiskovej hodnote významné zlepšenie v 6-minútovom teste chôdze: pri priemernej začiatkovej hodnote 332,6 metrov bolo priemerné predĺženie vzdialenosti 91,4 metrov ($p < 0,001$). Nemožno vysloviť žiadny formálny záver týkajúci sa účinkov bosentanu na účinnosť antiretrovirálnych liekov (pozri tiež časť 4.4).

Nie sú známe žiadne klinické štúdie, ktoré by poukazovali na priaznivé účinky liečby Tracleerom na prežívanie. Dlhodobé prežívanie bolo ale zaznamenané u všetkých 235 pacientov, ktorí boli liečení bosentanom v 2 pivotných placebom kontrolovaných klinických štúdiách (AC-052-351 a AC-052-352) a/alebo v ich dvoch nekontrolovaných, otvorených predĺženiach. Priemerné trvanie podávania bosentanu bolo $1,9 \pm 0,7$ rokov (min. 0,1 roka; max. 3,3 roka), pričom pacienti boli sledovaní priemerne $2,0 \pm 0,6$ roka. Väčšina z nich mala diagnostikovanú primárnu pľúcnu hypertenziu (72 %) a bola v III. triede podľa funkčnej klasifikácie WHO (84 %). V tejto populácii bolo predpokladané prežívanie podľa Kaplan-Meierovej metódy 93 % po 1 roku a 84 % po 2 rokoch od začiatku liečby bosentanom. Prežívanie bolo horšie v podskupine pacientov so sekundárnou pľúcnou hypertenziou pri systémovej skleróze. Hodnoty môžu byť ovplyvňované tým, že u 43 z 235 pacientov sa liečba začala epoprostenolom.

Štúdie uskutočnené u detí s pľúcnou artériovou hypertenziou

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan, filmom obalené tablety, bol hodnotený v otvorenej nekontrolovanej štúdii u 19 pediatrických pacientov s PAH vo veku 3 až 15 rokov. Táto štúdia bola v prvom rade určená ako farmakokinetická štúdia (pozri časť 5.2). Pacienti mali primárnu pľúcnu hypertenziu (10 pacientov) alebo PAH súvisiacu s kongenitálnym ochorením srdca (9 pacientov) a na začiatku sledovania boli v II. ($n = 15$, 79 %) alebo III. triede ($n = 4$, 21 %) podľa funkčnej klasifikácie WHO. Podľa hmotnosti boli pacienti rozdelení do 3 skupín, z ktorých každá užívala počas 12 týždňov dávku bosentanu približne 2 mg/kg dvakrát denne. Polovica pacientov v každej skupine bola už liečená intravenózne podávaným epoprostenolom a dávka epoprostenolu zostala konštantná po celú dobu trvania štúdie.

Hemodynamické parametre boli merané u 17 pacientov. Srdcový index sa oproti vstupným hodnotám zvýšil priemerne o $0,5 \text{ l/min/m}^2$, pľúcny artériový tlak sa znížil priemerne o 8 mmHg a PVR sa znížila priemerne o $389 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$. Tieto hemodynamické zlepšenia oproti vstupným hodnotám boli podobné pri súbežnom podávaní epoprostenolu alebo bez súbežného podávania epoprostenolu. Zmeny parametrov záťažovej kapacity v 12. týždni oproti vstupným hodnotám boli veľmi variabilné a žiadna z nich nebola signifikantná.

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

Štúdia FUTURE 1 bola otvorená nekontrolovaná štúdia, ktorá bola vykonaná s bosentanom vo forme dispergovateľných tabliet podávaných v udržiavacej dávke 4 mg/kg dvakrát denne 36 pacientom vo veku od 2 do 11 rokov. Štúdia bola primárne navrhnutá ako farmakokinetická štúdia (pozri časť 5.2). Na začiatku mali pacienti idiopatickú (31 pacientov [86 %]) alebo familiárnu (5 pacientov [14 %]) PAH a spadali do II. ($n = 23$, 64 %) alebo III. triedy ($n = 13$, 36 %) podľa funkčnej klasifikácie WHO. V štúdii FUTURE 1 bol medián expozície hodnotenej liečby 13,1 týždňa (rozpätie 8,4 až 21,1). 33 z týchto pacientov bola poskytnutá pokračujúca liečba bosentanom vo forme dispergovateľných tabliet v dávke 4 mg/kg dvakrát denne v nekontrolovanej predĺženej fáze štúdie FUTURE 2 po medián celkového trvania liečby 2,3 roka (v rozmedzí 0,2 až 5,0 rokov). Na začiatku štúdie FUTURE 1 užívalo 9 pacientov epoprostenol. 9 pacientom bola v priebehu štúdie novo iniciovaná liečba špecifická pre PAH. Odhad neprítomnosti zhoršenia PAH (úmrtie, transplantácia pľúc alebo hospitalizácia kvôli zhoršeniu PAH) bol po 2 rokoch podľa Kaplanovej-Meierovej metódy 78,9 %. Celkový odhad prežitia podľa Kaplanovej-Meierovej metódy po 2 rokoch bol 91,2 %.

FUTURE 3 (AC-052-373)

V tejto otvorenej randomizovanej štúdii s 32 mg bosentanu vo forme dispergovateľných tabliet bolo 64 detí so stabilnou PAH vo veku od 3 mesiacov do 11 rokov randomizovaných do skupiny liečených 24 týždňov bosentanom v dávke 2 mg/kg dvakrát denne ($n = 33$) alebo 2 mg/kg trikrát denne ($n = 31$). 43 detí (67,2 %) bolo vo veku ≥ 2 roky až 11 rokov, 15 detí (23,4 %) bolo vo veku medzi 1 rokom a 2

rokmi a 6 detí (9,4 %) bolo vo veku medzi 3 mesiacmi a 1 rokom. Štúdia bola primárne navrhnutá ako farmakokinetická štúdia (pozri časť 5.2) a výsledky hodnotenia účinnosti boli len exploratórne. Etiológia PAH, podľa „Dana Point“ klasifikácie, zahŕňala idiopatickú PAH (46 %), dedičnú PAH (3 %), PAH súvisiacu s korekčným chirurgickým zákrokom na srdci (38 %) a PAH súvisiacu s kongenitálnym ochorením srdca spojenú so systémovými-plúcnymi skratkami vrátane Eisenmengerovho syndrómu (13 %). Na začiatku liečby hodnoteným liečivom boli pacienti v I. triede (n = 19, 29 %), v II. triede (n = 27, 42 %) alebo III. triede (n = 18, 28 %) podľa funkčnej klasifikácie WHO. Pri vstupe do štúdie boli pacienti liečení liekmi proti PAH (najčastejšie inhibítorom fosfodiesterázy typu 5 [sildenafil] samotným [35,9 %], bosentanom samotným [10,9 %] a kombináciou bosentanu, iloprostu a sildenafilu [10,9 %]) a v priebehu štúdie svoj liek proti PAH ďalej užívali.

Na začiatku štúdie bola menej ako polovica zaradených pacientov liečená bosentanom samotným (45,3 % [29/64]) nekombinovaným s ďalšími liekmi proti PAH, 40,6 % (26/64) ostalo počas 24 týždňov hodnotenej liečby na monoterapii bosentanom bez skúsenosti zhoršenia PAH. Analýza zahŕňajúca celkovú populáciu (64 pacientov) ukázala, že väčšina zostala prinajmenšom stabilná (t. j. bez zhoršenia) na základe nepediatrického špecifického funkčného hodnotenia podľa WHO (97 % dvakrát denne, 100 % trikrát denne) a na základe celkového klinického pocitu lekára (94 % dvakrát denne, 93 % trikrát denne) počas liečby. Odhad neprítomnosti zhoršenia PAH (úmrtie, transplantácia pľúc alebo hospitalizácia pre zhoršenie PAH) bol po 24 týždňoch podľa Kaplanovej-Meierovej metódy 96,9 % v skupine s dávkou dvakrát denne a 96,7 % v skupine s podávanou dávkou trikrát denne.

Pri podávaní dávky 2 mg/kg trikrát denne v porovnaní s dávkou 2 mg/kg dvakrát denne nebol dokázaný žiadny klinický prínos.

Štúdia uskutočnená u novorodencov s pretrvávajúcou pľúcnou hypertenziou novorodencov (PPHN)

FUTURE 4 (AC-025-391)

Išlo o dvojito zaslepenú placebo kontrolovanú randomizovanú štúdiu u predčasne narodených alebo v termíne narodených novorodencov (gestačný vek 36 až 42 týždňov) s PPHN. Pacienti so suboptimálnou odpoveďou na inhalovaný oxid dusnatý (iNO) napriek najmenej 4 hodinám kontinuálnej liečby boli liečení bosentanom vo forme dispergovateľných tabliet v dávke 2 mg/kg dvakrát denne (N = 13) alebo placebo (N = 8) podávaným nazogastrickou sondou ako prídavná liečba k iNO do kompletného vysadenia iNO alebo do zlyhania liečby (definovaného ako potreba extrakorporálnej membránovej oxygenácie [ECMO] alebo nasadenia alternatívneho pľúcneho vazodilatátora) počas maximálne 14 dní.

Medián expozície hodnotenej liečby bol 4,5 (rozpätie 0,5 až 10,0) dňa v skupine liečených bosentanom a 4,0 (rozpätie 2,5 až 6,5) dni v skupine na placebe.

Výsledky u tejto populácie nenaznačili dodatočný prínos bosentanu:

- medián času do úplného vysadenia iNO bol 3,7 dňa (95 % medze intervalu spoľahlivosti [CLs] 1,17; 6,95) pri bosentane a 2,9 dňa (95 % CLs 1,26; 4,23) pri placebe (p = 0,34).
- medián času do úplného vysadenia mechanickej ventilácie bol 10,8 dňa (95 % CLs 3,21; 12,21 dňa) pri bosentane a 8,6 dňa (95 % CLs 3,71; 9,66 dňa) pri placebe (p = 0,24).
- u jedného pacienta v skupine liečenej bosentanom došlo k zlyhaniu liečby (potreba ECMO podľa definície podľa protokolu), ktoré sa prejavilo na základe zvyšujúcich sa hodnôt oxygenačného indexu v priebehu 8 hodín po prvej dávke hodnoteného liečiva. Tento pacient sa počas 60 dní následného pozorovania vyliečil.

Kombinácia s epoprostenolom

Kombinácia bosentanu a epoprostenolu bola sledovaná v dvoch štúdiách: AC-052-355 (BREATHE-2) a AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 bola multicentrická, randomizovaná, placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia bosentanu u 33 pacientov so závažnou PAH, ktorí dostávali súbežne epoprostenol. AC-052-356 bola otvorená, nekontrolovaná štúdia, v ktorej počas 12 týždňov 10 z 19

pediatrických pacientov dostávalo súbežne bosentan a epoprostenol. Bezpečnostný profil kombinácie sa nelíšil od profilu očakávaného u každej zložky a kombinovaná liečba bola dobre znášaná deťmi a dospelými. Klinický prínos kombinácie nebol preukázaný.

Systémová skleróza s vredovou chorobou prstov

Boli uskutočnené dve randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické a placebom kontrolované štúdie u 122 (štúdia AC-052-401, [RAPIDS-1]) a 190 (štúdia AC-052-331, [RAPIDS-2]) dospelých pacientov so systémovou sklerózou a vredovou chorobou prstov (buď pretrvávajúce vredy prstov, alebo údaj o vredoch prstov v priebehu predchádzajúceho roka). V štúdiu AC-052-331 museli mať pacienti aspoň jeden nedávno vzniknutý vred na prste a počas obidvoch štúdií muselo mať 85 % pacientov vznikajúci vred na prste na začiatku. Po 4 týždňoch liečby bosentanom v dávke 62,5 mg dvakrát denne bola sledovaná udržiavacia dávka v obidvoch štúdiách 125 mg dvakrát denne. Dĺžka dvojito zaslepenej liečby bola v štúdiu AC-052-401 16 týždňov a v štúdiu AC-052-331 24 týždňov.

Pôvodná liečba systémovej sklerózy a vredov na prstoch bola prípustná, ak ostali bez zmeny najmenej počas jedného mesiaca predchádzajúceho začiatku liečby a v priebehu trvania dvojito zaslepenej štúdie.

Počet nových vredov prstov od začiatku do ukončenia štúdie bol primárnym kritériom hodnotenia pre obidve štúdie. V priebehu štúdie liečba bosentanom viedla v porovnaní s placebom ku zníženiu výskytu nových vredov prstov. V štúdiu AC-052-401 sa v priebehu 16 týždňov dvojito zaslepenej liečby v skupine pacientov liečených bosentanom objavilo v priemere 1,4 nových vredov na prstoch oproti 2,7 nových vredov na prstoch v skupine s placebom ($p = 0,0042$). V štúdiu AC-052-331 v priebehu 24 týždňov dvojito zaslepenej liečby boli zhodné údaje pre nové vredy na prstoch 1,9, resp. 2,7 ($p = 0,0351$). V obidvoch štúdiách boli pacienti na bosentane menej náchylní k vzniku viacpočetných nových vredov na prstoch v priebehu štúdie a dlhšie trvalo, než sa každý nasledujúci vred rozvinul, než tomu bolo u pacientov v skupine s placebom. Účinok bosentanu na zníženie počtu nových vredov na prstoch bol viac zrejmy u pacientov s viacpočetnými vredmi na prstoch.

Ani v jednej z obidvoch štúdií sa nepozoroval žiadny účinok bosentanu na rýchlosť vyhojenia vredov na prstoch.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti bosentanu boli dokumentované najmä u zdravých dobrovoľníkov. Obmedzené údaje pacientov ukazujú, že vplyv bosentanu na dospelých pacientov s PAH je približne 2-krát väčší než u dospelých zdravých dobrovoľníkov.

U zdravých dobrovoľníkov bosentan vykazuje farmakokinetiku závislú od dávky a času. Klírens a distribučný objem sa znižujú so zvýšenými intravenóznymi dávkami a stúpajú s časom. Po perorálnom podaní je systémová dostupnosť úmerná dávke až po dávku 500 mg. Pri vyšších perorálnych dávkach sa zvyšuje C_{max} a AUC menej než úmerne dávke.

Absorpcia

U zdravých dobrovoľníkov je absolútna biologická dostupnosť bosentanu približne 50 % a nie je ovplyvnená potravou. Maximálna plazmatická hladina sa dosiahne v priebehu 3 – 5 hodín.

Distribúcia

Bosentan je výrazne viazaný (> 98 %) na plazmatické proteíny, najmä albumín. Bosentan nepreniká do erytrocytov.

Distribučný objem (V_{ss}) asi 18 litrov bol stanovený po intravenózne dávke 250 mg.

Biotransformácia a eliminácia

Po jednorazovej intravenózne dávke 250 mg bol klírens 8,2 l/h. Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) je 5,4 hodiny.

Pri viacnásobnom dávkovaní sa plazmatické hladiny bosentanu postupne znižujú až na 50-65 % pôvodnej hodnoty stanovenej po podaní jednorazovej dávky. Toto zníženie je pravdepodobne dôsledkom autoindukcie metabolických pečňových enzýmov. Rovnovážny stav bol dosiahnutý v priebehu 3 – 5 dní.

Bosentan je eliminovaný žľou po metabolizácii v pečeni izoenzýmami CYP2C9 a CYP3A4 cytochrómu P450. Menej než 3 % perorálne aplikovanej dávky sa nachádzajú v moči.

Bosentan vytvára tri metabolity a iba jeden z nich je farmakologicky aktívny. Tento metabolit sa vylučuje prevažne nezmenený žľou. U dospelých pacientov je systémová dostupnosť aktívneho metabolitu väčšia než u zdravých dobrovoľníkov. U pacientov so známkami cholestázy môže byť systémová dostupnosť aktívneho metabolitu zvýšená.

Bosentan je induktor CYP2C9 a CYP3A4 a možno tiež CYP2C19 a P-glykoproteínu. *In vitro* bosentan inhibuje exportnú pumpu žľových solí v kultúrach hepatocytov.

In vitro údaje ukázali, že bosentan nemal relevantný inhibičný vplyv na testované izoenzýmy CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Preto sa pod vplyvom bosentanu neočakáva zvyšovanie plazmatickej hladiny liečiv metabolizovaných týmito izoenzýmami.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Na základe skúmaného rozmedzia každého parametra sa neočakáva, že farmakokinetika bosentanu bude v dospeljej populácii relevantne ovplyvnená pohlavím, hmotnosťou, rasou alebo vekom.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika bola u pediatrických pacientov hodnotená v 4 klinických štúdiách (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 a FUTURE-4; pozri časť 5.1). Kvôli obmedzeným údajom od detí mladších ako 2 roky je farmakokinetika v tejto vekovej skupine stále nedostatočne charakterizovaná.

Štúdia AC-052-356 (BREATHE-3) hodnotila farmakokinetiku jednorazových a opakovaných perorálnych dávok filmom obalených tabliet bosentanu u 19 detí vo veku od 3 rokov do 15 rokov s PAH, pričom dávkovanie záviselo od telesnej hmotnosti 2 mg/kg dvakrát denne. V tejto štúdii sa expozícia bosentanu znížila s časom spôsobom konzistentným so znalosťami o autoindukčných vlastnostiach bosentanu. Stredné hodnoty AUC (CV %) bosentanu u pediatrických pacientov liečených 31,25; 62,5 alebo 125 mg dvakrát denne boli 3 496 (49), 5428 (79) a 6 124 (27) ng·h/ml v uvedenom poradí a boli nižšie než hodnota 8 149 (47) ng·h/ml pozorovaná u dospelých pacientov s PAH, ktorí boli liečení dávkou 125 mg dvakrát denne. V rovnovážnom stave systémová dostupnosť u pediatrických pacientov vážiacich 10 – 20 kg, 20 – 40 kg a > 40 kg tvorila v uvedenom poradí 43 %, 67 % a 75 % systémovej dostupnosti u dospelých.

V štúdii AC-052-365 (FUTURE 1) boli podávané dispergovateľné tablety u 36 detí s PAH vo veku 2 – 11 rokov. Nepozorovala sa žiadna dávková úmernosť, rovnovážne plazmatické hladiny bosentanu a AUC boli podobné pri perorálnej dávke 2 a 4 mg/kg (AUC_τ bol 3 577 ng·h/ml pri dávke 2 mg/kg dvakrát denne a 3 371 ng·h/ml pri dávke 4 mg/kg dvakrát denne). Priemerná expozícia bosentanu u týchto pediatrických pacientov predstavovala približne polovicu expozície u dospelých pacientov pri udržiavacej dávke 125 mg dvakrát denne, ale preukázala výraznú zhodu so závermi u dospelých pacientov.

V štúdii AC-052-373 (FUTURE 3), používajúcej dispergovateľné tablety bola expozícia bosentanu u pacientov liečených dávkou 2 mg/kg dvakrát denne porovnateľná s expozíciou v štúdii FUTURE 1. V celkovej populácii (n = 31) viedla dávka 2 mg/kg dvakrát denne k dennej expozícii 8 535 ng·h/ml; AUC_τ bola 4 268 ng·h/ml (CV: 61 %). U pacientov vo veku medzi 3 mesiacmi a 2 rokmi bola denná expozícia 7 879 ng·h/ml; AUC_τ bola 3 939 ng·h/ml (CV: 72 %). U pacientov vo veku medzi 3

mesiacmi a 1 rokom ($n = 2$) bola $AUC_{\tau} 5\,914 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (CV: 85 %) a u pacientov vo veku medzi 1 rokom a 2 rokmi ($n = 7$) bola $AUC_{\tau} 3\,507 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (CV: 70 %). U pacientov starších ako 2 roky ($n = 22$) bola denná expozícia $8\,820 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$; AUC_{τ} bola $4\,410 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (CV: 58 %). Dávkovanie bosentanu 2 mg/kg trikrát denne expozíciu nezvyšovalo; denná expozícia bola $7\,275 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$, (CV: 83 %, $n = 27$).

Na základe záverov štúdií BREATHE-3, FUTURE 1 a FUTURE 3 sa javí, že u pediatrických pacientov expozícia bosentanu dosahuje *plateau* pri nižších dávkach ako u dospelých pacientov a že dávky vyššie ako 2 mg/kg dvakrát denne (4 mg/kg dvakrát denne alebo 2 mg/kg trikrát denne) u pediatrických pacientov nedosiahnu vyššiu expozíciu bosentanu.

V štúdií AC-052-391 (FUTURE 4) vykonanej na novorodencoch sa koncentrácie bosentanu v priebehu prvého dávkovacieho intervalu pomaly a kontinuálne zvyšovali, čo viedlo k nízkej expozícii (AUC_{0-12} v celej krvi: $164 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$, $n = 11$). V rovnovážnom stave AUC bola $6\,165 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ (CV: 133 %, $n = 7$), čo sa podobá expozícii pozorovanej u dospelých pacientov s PAH liečených 125 mg dvakrát denne, pričom sa berie do úvahy distribučný pomer krv/plazma 0,6.

Dôsledky týchto záverov ohľadom hepatotoxicity nie sú známe. Pohlavie a súbežné používanie intravenózne aplikovaného epoprostenolu nemajú signifikantný vplyv na farmakokinetiku bosentanu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A) neboli vo farmakokinetike pozorované žiadne významné zmeny. V rovnovážnom stave bola hodnota AUC bosentanu o 9 % vyššia a hodnota AUC aktívneho metabolitu Ro 48-5033 o 33 % vyššia u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

Vplyv stredne ťažkej poruchy funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B) na farmakokinetiku bosentanu a jeho primárneho metabolitu Ro 48-5033 bol sledovaný v štúdií, ktorá zahŕňala 5 pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou s pridruženou portálnou hypertenziou a poruchou pečene (Childovo-Pughovo skóre B) a 3 pacientov s PAH z iných príčin a s normálnou funkciou pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene triedy B podľa Childa-Pugha bola AUC v rovnovážnom stave (95 % IS) $360 (212 - 613) \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$, t. j. 4,7-krát vyššia a priemerná AUC (95 % IS) aktívneho metabolitu Ro 48-5033 bola $106 (58,4 - 192) \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$, t. j. 12,4-krát vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou pečene (bosentan: priemerná AUC [95 % IS]: $76,1 [9,07 - 638] \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$; Ro 48-5033: priemerná AUC [95 % IS] $8,57 [1,28 - 57,2] \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$). Hoci počet zaradených pacientov bol obmedzený a vysoko variabilný, tieto dáta naznačujú výrazné zvýšenie expozície bosentanu a jeho primárneho metabolitu Ro 48-5033 u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B).

Farmakokinetika bosentanu sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene triedy C podľa Childa-Pugha. Tracleer je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene, t. j. Childovo-Pughovo skóre B alebo C (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $15 - 30 \text{ ml/min}$) sa plazmatická hladina bosentanu znížila približne o 10 %. Plazmatické hladiny metabolitov bosentanu sa u týchto pacientov zvýšili asi dvakrát v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Ak pacient trpí poruchou funkcie obličiek, úprava dávky nie je nutná. Neexistuje špecifická klinická skúsenosť s pacientmi podstupujúcimi dialýzu. Na základe fyzikálno-chemických vlastností a vysokého stupňa väzby na plazmatické proteíny sa neočakáva, že by bosentan bol v signifikantnej miere odstránený z cirkulácie dialýzou (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dvojročná štúdia karcinogenity u myší ukázala zvýšený kombinovaný výskyt hepatocelulárnych adenómov a karcinómov u samcov, nie však u samíc, s plazmatickými hladinami asi dvakrát až štyrikrát vyššími než plazmatické hladiny, ktoré sa dosiahli v liečebnej dávke u ľudí. U potkanov vyvolalo perorálne podávanie bosentanu počas 2 rokov nízke, signifikantné zvýšenie kombinovaného výskytu tyroidných folikulárnych bunkových adenómov a karcinómov u samcov, nie však u samíc, s plazmatickými hladinami asi 9- až 14-krát vyššími než plazmatické hladiny, ktoré sa dosiahli pri liečebnej dávke u ľudí. Bosentan bol negatívny v testoch genotoxicity. U potkanov bola bosentanom vyvolaná mierna tyroidná hormonálna dysbalancia. Nedokázalo sa však, že by bosentan ovplyvňoval tyroidné funkcie u ľudí (tyroxín, TSH).

Vplyv bosentanu na mitochondriálne funkcie nie je známy.

Ukázalo sa, že bosentan je teratogénny u potkanov pri plazmatických hladinách 1,5-krát vyšších než plazmatické hladiny, ktoré boli dosiahnuté v liečebnej dávke u ľudí. Teratogénne efekty vrátane malformácie hlavy, faciálnych oblastí a veľkých ciev boli závislé od dávky. Podobné typy malformácií pozorované s inými antagonistami ET receptora a u myší s vyradenými ET receptormi naznačujú skupinový efekt. U žien vo fertilnom veku sa musia prijať príslušné preventívne opatrenia (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.6).

S chronickým podávaním antagonistov endotelínového receptora hlodavcom sa spája rozvoj testikulárnej tubulárnej atrofie a zhoršenie fertility.

V štúdiách fertility samcov a samíc potkanov nebol pozorovaný žiadny vplyv na počet spermií, motilitu a životnosť, ani na schopnosť páriť sa alebo na plodnosť, pri 21-násobných respektíve 43-násobných plazmatických hladinách než sú očakávané liečebné hladiny u ľudí. Neexistoval ani žiadny nežiaduci vplyv na vývoj pre-implantovaného embrya alebo na implantáciu.

Ľahko zvýšená incidencia testikulárnej tubulárnej atrofie bola pozorovaná u potkanov, ktorým sa podával bosentan perorálne v dávkach 125 mg/kg/deň (asi 4-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí a najnižšej testovacej dávky) počas 2 rokov, nie však v dávkach až 1 500 mg/kg/deň (asi 50-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí) počas 6 mesiacov. V štúdii toxicity na juvenilných potkanoch, kde boli potkany liečené od 4. dňa po vrhu do dospelosti, bolo po odstavení pozorované zníženie absolútnej hmotnosti semenníkov a nadsemenníkov a zníženie počtu spermií v nadsemenníkoch. Hladina pri ktorej sa nepozorujú žiadne účinky (NOAEL) bola 21-násobkom (21 dní po vrhu) a 2,3-násobkom (69 dní po vrhu) ľudskej terapeuticko-terapeutickej expozície.

21 dní po vrhu neboli po 7-násobku (samci) a 19-násobku (samice) ľudskej terapeuticko-terapeutickej expozície zistené žiadne účinky na celkový vývoj, rast, senzorické a kognitívne funkcie a reprodukčné schopnosti. V dospelosti (69 dní po vrhu) neboli zistené žiadne účinky bosentanu pri 1,3-násobku (samci) a 2,6-násobku (samice) terapeuticko-terapeutickej expozície u detí s PAH.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Kukuričný škrob

Hydrolyzát škrobu

Sodná soľ karboxymetylškrobu A

Povidón

Glyceroldibehenát

Stearan horečnatý

Obal tablety:

Hypromelóza

Glyceroltriacetát

Mastenec

Oxid titaničitý (E171)

Oxid železitý žltý (E172)

Oxid železitý červený (E172)

Etylcelulóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

V prípade bielych fliaš z polyetylénu s vysokou hustotou použite do 30 dní od prvého otvorenia.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

PVC/PE/PVDC/Al blistre:

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Biele fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou:

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tracleer 62,5 mg filmom obalené tablety

PVC/PE/PVDC/Al blistre obsahujúce 14 filmom obalených tabliet.

Balenia obsahujúce 14, 56 alebo 112 filmom obalených tabliet.

Biele fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou so silikagélovým sušidlom obsahujúce 56 filmom obalených tabliet.

Balenia obsahujúce 56 filmom obalených tabliet.

Tracleer 125 mg filmom obalené tablety

PVC/PE/PVDC/Al blistre obsahujúce 14 filmom obalených tabliet.

Balenia obsahujúce 56 alebo 112 filmom obalených tabliet.

Biele fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou so silikagélovým sušidlom obsahujúce 56 filmom obalených tabliet.

Balenia obsahujúce 56 filmom obalených tabliet.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a zaoberanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Tracleer 62,5 mg filmom obalené tablety

EU/1/02/220/001

EU/1/02/220/002

EU/1/02/220/003

EU/1/02/220/007

Tracleer 125 mg filmom obalené tablety

EU/1/02/220/004

EU/1/02/220/005

EU/1/02/220/008

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. mája 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. apríla 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Tracleer 32 mg dispergovateľné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá dispergovateľná tableta obsahuje 32 mg bosentanu (vo forme monohydrátu).

Pomocné látky so známym účinkom

Každá dispergovateľná tableta obsahuje 3,7 mg aspartámu (E951).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Dispergovateľná tableta:

Bledožlté až takmer biele tablety, v tvare štvorlístka, na jednej strane predelené na štyri časti a na druhej strane s vyrazeným označením „32“. Dispergovateľná tableta sa môže rozdeliť na štyri rovnaké časti.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) na zlepšenie záťažovej kapacity a symptómov pacientov III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO. Účinnosť bola preukázaná pri:

- primárnej (idiopatickej a hereditárnej) pľúcnej artériovej hypertenzii
- pľúcnej artériovej hypertenzii sekundárnej so sklerodermiou bez signifikantného intersticiálneho pľúcneho ochorenia
- pľúcnej artériovej hypertenzii spojennej s vrodeným ľavo-pravým skratom a Eisenmengerovým syndrómom

Isté zlepšenie bolo tiež preukázané u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou II. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO (pozri časť 5.1).

Tracleer je indikovaný tiež na zníženie počtu nových vredov na prstoch u pacientov so systémovou sklerózou a pokračujúcou vredovou chorobou prstov (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podávania

Tablety sa užívajú perorálne ráno a večer, s jedlom alebo bez jedla.

Pred požitím sa má pridať k dispergovateľnej tablete na lyžičke malé množstvo vody a premiešať, aby sa pred prehĺtnutím rozpustila. Na lyžičku sa má následne pridať malé množstvo vody, ktoré pacient tiež požije, aby sa zabezpečilo, že pacientovi bol podaný liek úplne. Pokiaľ je to možné, dávka sa má

zapiť pohárom vody, aby sa zabezpečilo požitie celej dávky. Ak je to potrebné, dispergovateľnú tabletu možno rozdeliť pozdĺž deliacej ryhy na povrchu (pozri časť 6.6).

Dispergovateľné tablety boli testované len u pediatrických pacientov. Porovnanie biologickej dostupnosti medzi dispergovateľnými tabletami a filmom obalenými tabletami u dospelých ukázalo nižšiu dostupnosť bosentanu v dispergovateľných tabletách (pozri časť 5.2). Práve preto by malo byť ich použitie určené len pre dospelých pacientov, ktorí nemôžu užívať filmom obalené tablety.

Dávkovanie

Pľúcna artériová hypertenzia

Liečbu má začať a monitorovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou PAH. Súčasťou balenia je karta pre pacienta poskytujúca dôležité bezpečnostné informácie, na ktoré musia pacienti pamätať pred liečbou Tracleerom a počas nej.

Dospelí

U dospelých pacientov sa má liečba Tracleerom začať dávkou 62,5 mg dvakrát denne počas štyroch týždňov, a potom zvýšiť na udržiavaciu dávku 125 mg dvakrát denne. Rovnaké odporúčania platia aj pre opätovné začatie liečby Tracleerom po prerušení terapie (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Pediatrické farmakokinetické údaje ukázali, že plazmatické koncentrácie bosentanu u detí s PAH vo veku od 1 roka do 15 rokov boli priemerne nižšie ako u dospelých pacientov a nezvyšovali sa so zvýšením dávky Tracleeru nad 2 mg/kg telesnej hmotnosti ani zvýšením frekvencie podávania z dvakrát denne na trikrát denne (pozri časť 5.2). Zvýšenie dávky alebo zvýšenie frekvencie podávania pravdepodobne nevedie k ďalšiemu klinickému prínosu.

Na základe týchto farmakokinetických výsledkov, ak sa používa u detí s PAH vo veku 1 rok a starších, odporúča sa počiatočná a udržiavacia dávka 2 mg/kg ráno a večer.

Prínos bosentanu v štandardnej liečbe u novorodencov s pretrvávajúcou pľúcnou hypertenziou novorodencov (PPHN) nebol preukázaný. Nie je možné uviesť žiadne odporúčania na dávkovanie (pozri časti 5.1 a 5.2).

Postup pri klinickom zhoršení PAH

Pri klinickom zhoršení (napr. skrátenie vzdialenosti pri šesťminútovom teste chôdzou aspoň o 10 % v porovnaní s meraním pred začiatkom liečby) napriek liečbe Tracleerom počas minimálne 8 týždňov (cieľová dávka počas minimálne 4 týždňov), sa majú zvážiť alternatívne možnosti liečby. Avšak niektorí pacienti, ktorí nevykazujú žiadnu odozvu po 8 týždňoch liečby Tracleerom, môžu priaznivo reagovať po ďalších 4 až 8 týždňoch liečby.

Pri neskoršom klinickom zhoršení napriek liečbe Tracleerom (t. j. po niekoľkých mesiacoch liečby) sa má liečba opätovne prehodnotiť. Zátťažová kapacita niektorých pacientov, ktorí dobre nereagujú na Tracleer v dávke 125 mg dvakrát denne, sa môže mierne zlepšiť, ak sa dávka zvýši na 250 mg dvakrát denne. Má sa starostlivo stanoviť pomer medzi prínosom a rizikom a zvážiť skutočnosť, že pečenná toxicita je závislá od dávky (pozri časti 4.4 a 5.1).

Ukončenie liečby

S náhlym ukončením liečby Tracleerom u pacientov s PAH existujú obmedzené skúsenosti. Nebol pozorovaný žiadny dôkaz akútneho „rebound“ efektu. Aby sa však zamedzilo možnému škodlivému klinickému zhoršeniu v dôsledku potenciálneho „rebound“ efektu, má sa zvážiť postupné znižovanie dávky (polovica dávky počas 3 až 7 dní). V priebehu vysadzovania lieku sa odporúča intenzívnejší monitoring. Ak sa rozhodne o vysadení Tracleeru, má byť postupné, so súbežným začiatkom alternatívnej liečby.

Systémová skleróza s pokračujúcou vredovou chorobou prstov

Liečbu má začať a monitorovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou systémovej sklerózy. Súčasťou balenia je karta pre pacienta poskytujúca dôležité bezpečnostné informácie, na ktoré musia pacienti pamätať pred liečbou Tracleerom a počas nej.

Dospelí

Liečba Tracleerom má byť začatá dávkou 62,5 mg dvakrát denne počas štyroch týždňov, a potom zvýšená na udržiavaciu dávku 125 mg dvakrát denne. Rovnaké odporúčania platia aj pre opätovné začatie liečby Tracleerom po prerušení terapie (pozri časť 4.4).

Skúsenosti z kontrolovaných klinických štúdií sú pre túto indikáciu obmedzené na 6 mesiacov (pozri časť 5.1).

Odozva pacientov na liečbu a potreba pokračujúcej liečby majú byť pravidelne prehodnocované. Má sa dôkladne vyhodnocovať pomer prínosu a rizika, pričom sa zohľadňuje hepatotoxicita bosentanu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov mladších ako 18 rokov. Farmakokinetické údaje Tracleeru nie sú dostupné pre mladšie deti s touto chorobou.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Tracleer je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou pečeňovou dysfunkciou (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (t. j. Childovo-Pughovo skóre A) nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Dávka sa nemusí upravovať ani u dialyzovaných pacientov (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Úprava dávky pre pacientov starších než 65 rokov nie je nutná.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Stredne ťažká až ťažká porucha funkcie pečene, t. j. Childovo-Pughovo skóre B alebo C (pozri časť 5.2)
- Hodnoty aminotransferáz pečene, t. j. aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT) väčšie ako $3 \times$ horná hranica normy (HHN) pred začiatkom liečby (pozri časť 4.4)
- Súbežné užívanie cyklosporínu A (pozri časť 4.5)
- Gravidita (pozri časti 4.4 a 4.6)
- Ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivé metódy antikoncepcie (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinnosť Tracleeru nebola stanovená u pacientov so závažnou PAH.

Ak sa klinický stav zhorší, má sa zvážiť prechod k terapii, ktorá sa odporúča pri závažnom stupni ochorenia (napr. epoprostenol) (pozri časť 4.2).

Vyváženosť vzťahu prínos/riziko bosentanu nebola stanovená u pacientov s PAH I. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO.

Liečba Tracleerom sa má začať iba vtedy, ak je systémový systolický krvný tlak vyšší než 85 mmHg.

Tracleer nepreukázal priaznivý účinok na hojenie existujúcich vredov prstov.

Funkcia pečene

Zvýšenie aminotransferáz pečene, t. j. aspartátaminotransferázy a alanínaminotransferázy (AST a/alebo ALT), spojené s užívaním bosentanu závisí od dávky. Zmeny hodnôt pečenej enzýmov sa zvyčajne objavujú počas prvých 26 týždňov liečby, ale môžu sa vyskytnúť aj neskôr v priebehu liečby (pozri časť 4.8). Toto zvýšenie môže byť čiastočne dôsledkom kompetitívnej inhibície vylučovania žľových solí z hepatocytov, ale na výskyte dysfunkcie pečene sa pravdepodobne podieľajú aj iné mechanizmy, ktoré doposiaľ neboli celkom objasnené. Akumulácia bosentanu v hepatocytoch, ktorá vedie k cytolyze s potenciálne závažným poškodením pečene, alebo imunologický mechanizmus, nie sú vylúčené. Riziko dysfunkcie pečene môže byť tiež zvýšené, ak sa súbežne s bosentanom podávajú liečivá, ktoré sú inhibítormi exportnej pumpy žľových solí, napr. rifampicín, glibenklamid a cyklosporín A (pozri časti 4.3 a 4.5). K dispozícii sú ale iba obmedzené údaje.

Hladina aminotransferáz pečene sa musí merať pred začiatkom liečby a následne v mesačných intervaloch počas liečby Tracleerom. Okrem toho sa hladina aminotransferáz pečene musí merať 2 týždne po každom zvýšení dávky.

Odporúčania pri zvýšení ALT/AST

Hladiny ALT/AST Odporúčania na liečbu a monitoring

- | | |
|---------------------------|---|
| > 3 a ≤ 5 × HHN | Výsledok má byť potvrdený druhým pečenej testom; ak sa výsledok potvrdí, s užívaním Tracleeru treba postupovať individuálne, možno redukovať dávku alebo podávanie Tracleeru ukončiť (pozri časť 4.2). V sledovaní hladín aminotransferáz sa má pokračovať najmenej každé 2 týždne. Ak sa hladiny aminotransferáz vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, sa má zvážiť pokračovanie liečby alebo opätovné nasadenie Tracleeru podľa podmienok popísaných nižšie. |
| > 5 a ≤ 8 × HHN | Výsledok má byť potvrdený druhým pečenej testom; ak sa výsledok potvrdí, liečba sa má ukončiť a najmenej každé 2 týždne sa majú monitorovať hladiny aminotransferáz. Ak sa hladiny aminotransferáz vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, má sa zvážiť opätovné nasadenie Tracleeru podľa podmienok popísaných nižšie. |
| > 8 × HHN | Liečba musí byť ukončená. Opätovné nasadenie Tracleeru nie je možné. |

Pri sprievodných klinických príznakoch poškodenia pečene, t. j. nevoľnosť, vracanie, horúčka, bolesti brucha, žltáčka, neobvyklá apatia alebo únava, syndróm podobný chrípke (bolesti kĺbov, svalov, horúčka), musí byť liečba ukončená a opätovné nasadenie Tracleeru nie je možné.

Obnovenie liečby

O obnovení liečby Tracleerom je možné uvažovať iba vtedy, ak potenciálny prínos liečby Tracleerom preváži možné riziká a ak sú hladiny pečenej aminotransferáz v rozmedzí hodnôt pred začiatkom liečby. Odporúča sa konzultácia s hepatológom. Pri obnovení liečby sa musia rešpektovať pokyny rozpísané v časti 4.2. **Hladiny aminotransferáz sa musia skontrolovať do 3 dní po obnovení liečby, následne po 2 týždňoch a potom podľa odporúčaní uvedených vyššie.**

HHN = horná hranica normy

Hladina hemoglobínu

Liečba bosentanom bola spojená s dávkovo závislým znížením hladiny hemoglobínu (pozri časť 4.8). Znížené hladiny hemoglobínu v súvislosti s užívaním bosentanu neboli v placebom kontrolovaných štúdiách progresívne a stabilizovali sa po prvých 4 – 12 týždňoch liečby. Odporúča sa skontrolovať hladinu hemoglobínu pred začiatkom liečby, každý mesiac v priebehu prvých 4 mesiacov liečby, a potom každý štvrtý rok. Ak sa objaví klinicky relevantné zníženie hladiny hemoglobínu, výsledky sa musia vyhodnotiť a musí sa uskutočniť vyšetrenie s cieľom stanoviť príčiny a potreby špecifickej liečby. V postmarketingových sledovaniach boli zaznamenané prípady anémie, ktoré si vyžadovali transfúziu erytrocytov (pozri časť 4.8).

Ženy vo fertilnom veku

Keďže Tracleer môže zabrániť účinku hormonálnej antikoncepcie, a vzhľadom na riziko zhoršenia pľúcnej hypertenzie v tehotenstve a tiež teratogénne účinky pozorované u zvierat:

- Liečba Tracleerom sa nesmie začať u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nepoužívajú spoľahlivú metódu antikoncepcie a výsledok tehotenského testu pred liečbou nie je negatívny
- Hormonálna antikoncepcia nesmie byť jedinou používanou metódou antikoncepcie počas liečby Tracleerom
- Odporúča sa vykonať tehotenský test každý mesiac, aby sa umožnila skorá detekcia tehotenstva

Pre ďalšie informácie pozri časti 4.5 a 4.6.

Pľúcna venookluzívna choroba

Pri používaní vazodilatancií (najmä prostacyklínov) u pacientov s pľúcnou venookluzívnou chorobou boli zaznamenané prípady pľúcneho edému. Preto je potrebné zvážiť prítomnosť súčasnej venookluzívnej choroby, ak sa pri podávaní Tracleeru pacientom s PAH objavajú príznaky pľúcneho edému. V postmarketingovom období sa vyskytli ojedinelé prípady pľúcneho edému u pacientov liečených Tracleerom so suspektnou diagnózou pľúcnej venookluzívnej choroby.

Pacienti s pľúcnou artériovou hypertenziou so súčasným zlyhaním ľavej komory

U pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou a súčasnou dysfunkciou ľavej komory nebola uskutočnená žiadna špeciálna štúdia. Avšak 1 611 pacientov (804 liečených bosentanom a 807 v skupine s placebom) s ťažkým chronickým zlyhaním srdca (CHZS) sa počas priemerne 1,5 roka liečilo v placebom kontrolovanej štúdii (štúdia AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). V tejto štúdii sa objavil zvýšený výskyt hospitalizácií kvôli CHZS v priebehu prvých 4 – 8 týždňov liečby bosentanom, ktorý by mohol byť dôsledkom retencie tekutín. Retencia tekutín v tejto štúdii sa prejavila začiatočným zvýšením hmotnosti, zníženou hladinou hemoglobínu a zvýšeným výskytom edému dolných končatín. Na konci štúdie sa neprejavil rozdiel medzi skupinou pacientov liečených bosentanom a pacientov, ktorí dostávali placebo, ani v celkovom počte hospitalizácií kvôli zlyhaniu srdca, ani v mortalite. Preto sa odporúča vyšetriť pacientom príznaky retencie tekutín (napr. zvyšovanie hmotnosti), najmä ak súčasne trpia závažnou systolickou dysfunkciou. V prípade výskytu uvedených príznakov odporúčame začať liečbu diuretikami, resp. ak už sú podávané, zvýšiť ich dávku. U pacientov so známkami retencie tekutín pred začiatkom liečby Tracleerom je potrebné zvážiť liečbu diuretikami.

Pľúcna artériová hypertenzia so súčasnou infekciou HIV

Z klinických štúdií sú iba obmedzené skúsenosti s podávaním Tracleeru pacientom s PAH so súčasnou infekciou HIV, ktorá je liečená antiretrovirálnymi liekmi (pozri časť 5.1). Štúdia liekových interakcií medzi bosentanom a lopinavirom + ritonaviirom u zdravých jedincov ukázala zvýšené plazmatické hladiny bosentanu, s maximálnou hladinou počas prvých štyroch dní terapie (pozri časť 4.5). Na začiatku liečby Tracleerom u pacientov, ktorí si vyžadujú liečbu ritonaviirom potencovanými inhibítormi proteáz, je najmä v začiatkovej fáze potrebné dôsledne monitorovať pacientovu

znášanlivosť voči Tracleeru, predovšetkým riziko hypotenzie a hepatálne pečenné testy. Zvýšené dlhodobé riziko hepatálnej toxicity a hematologických nežiaducich účinkov nemožno vylúčiť, ak sa bosentan používa v kombinácii s antiretrovirálnymi liekmi. Vzhľadom na možnosť interakcií vzťahujúcich sa najmä na indukčný účinok bosentanu na CYP 450 (pozri časť 4.5), ktoré by mohli ovplyvniť účinnosť antiretrovirálnej liečby, musia byť títo pacienti tiež dôkladne monitorovaní s ohľadom na liečbu svojej HIV infekcie.

Sekundárna pľúcna hypertenzia v súvislosti s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP)

Bezpečnosť a tolerancia bosentanu boli sledované v 12-týždňovej výskumnej nekontrolovanej štúdii u 11 pacientov s pľúcnou hypertenziou, ktorá vznikla sekundárne v súvislosti so závažnou CHOCHP (stupeň III podľa klasifikácie GOLD). Boli pozorované zvýšenie minútovej ventilácie a pokles saturácie kyslíkom. Najčastejším nežiaducim účinkom bolo dyspnoe (sťažené dýchanie), ktoré sa vyriešilo pomocou prerušenia terapie bosentanom.

Súbežné použitie s inými liečivami

Súbežné používanie Tracleeru s cyklosporínom A je kontraindikované (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné používanie Tracleeru s glibenklamidom, flukonazolom a rifampicínom sa neodporúča. Pre podrobnejšie informácie pozri časť 4.5.

Je nutné vyhnúť sa súbežnému podávaniu Tracleeru s inhibítormi CYP3A4 a s inhibítormi CYP2C9 (pozri časť 4.5).

Pomocná látka

Tracleer 32 mg dispergovateľné tablety obsahujú zdroj fenylalanínu (Aspartám – E951). Môže byť škodlivý pre pacientov s fenylketonúriou. Nie sú dostupné predklinické ani klinické údaje na zhodnotenie použitia aspartámu u detí mladších ako 12 týždňov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bosentan je induktor cytochrómu P 450 (CYP) izoenzýmov CYP2C9 a CYP3A4. *In vitro* získané dáta tiež naznačujú indukciu CYP2C19. V prípade súbežného podávania Tracleeru sa plazmatické hladiny liečiv metabolizovaných týmito izoenzýmami znížia. Je nutné zohľadniť možnosť zmeny účinnosti liečiv, ktoré sú týmito izoenzýmami metabolizované. Dávkovanie týchto liekov môže vyžadovať úpravu po začatí, zmene dávky alebo po prerušení súbežnej liečby Tracleerom.

Bosentan je metabolizovaný enzýmami CYP2C9 a CYP3A4. Inhibícia týchto izoenzýmov môže zvýšiť plazmatickú hladinu bosentanu (pozri ketokonazol). Vplyv inhibítorov CYP2C9 na hladinu bosentanu nebol študovaný. Táto kombinácia sa má používať opatrne.

Flukonazol a iné inhibítory CYP2C9 a CYP3A4: Súbežné podávanie s flukonazolom, ktorý inhibuje najmä CYP2C9 a do určitej miery aj CYP3A4, môže viesť k výraznému zvýšeniu plazmatických hladín bosentanu, a preto sa táto kombinácia neodporúča. Z toho istého dôvodu sa s Tracleerom neodporúča súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A4 (napr. ketokonazolu, itraconazolu alebo ritonaviru) a inhibítora CYP2C9 (napr. vorikonazolu).

Cyklosporín A: Súbežné podávanie Tracleeru a cyklosporínu A (inhibitor kalcineurínu) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Ak sa obidva lieky podávali súbežne, bola najnižšia nameraná začiatočná hladina bosentanu približne tridsaťkrát vyššia ako hladina nameraná pri používaní iba samotného bosentanu. Pri rovnovážnom stave boli plazmatické hladiny bosentanu 3- až 4-krát vyššie než v prípade monoterapie bosentanom. Mechanizmus tejto interakcie spočíva s najväčšou pravdepodobnosťou v inhibícii transportným proteínom mediovaného vychytávania bosentanu do hepatocytov cyklosporínom. Krvné hladiny cyklosporínu A (substrát CYP3A4) sa znížili približne o 50 %. Toto je pravdepodobne v dôsledku indukcie CYP3A4 bosentanom.

Takrolimus, sirolimus: Súbežné podávanie takrolimu alebo sirolimu a Tracleeru u ľudí nebolo skúmané, ale spoločné podávanie takrolimu alebo sirolimu a Tracleeru môže spôsobiť zvýšenie plazmatickej hladiny bosentanu rovnako ako súbežné podávanie s cyklosporínom A. Súbežné užívanie Tracleeru môže znížiť plazmatickú hladinu takrolimu a sirolimu. Preto sa súbežné podávanie Tracleeru a takrolimu alebo sirolimu neodporúča. Pacienti, ktorí vyžadujú podávanie spomínanej kombinácie, musia byť starostlivo sledovaní, či nedochádza k výskytu nežiaducich účinkov súvisiacich s hladinami Tracleeru a takrolimu a sirolimu v krvi.

Glibenklamid: Súbežné podávanie bosentanu 125 mg 2-krát denne počas 5 dní znížilo plazmatickú hladinu glibenklamidu (substrát CYP3A4) o 40 %, s potenciálne signifikantným znížením hypoglykemického efektu. Plazmatické hladiny bosentanu tiež poklesli o 29 %. Okrem toho bol u pacientov, ktorí sa podrobili súbežnej liečbe glibenklamidom, pozorovaný častejší vzostup hladín aminotransferáz. Glibenklamid a bosentan inhibujú exportnú pumpu žlčových solí, čím by sa dali vysvetliť zvýšené hladiny aminotransferáz. Táto kombinácia sa nemá používať. Žiadne údaje o liekových interakciách s ostatnými derivátmi sulfonylmočoviny nie sú k dispozícii.

Rifampicín: Súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne počas 7 dní s rifampicínom, potentným induktorom CYP2C9 a CYP3A4, 9 zdravým osobám znížilo plazmatické hladiny bosentanu o 58 %, pričom tento pokles dosahoval u jednotlivcov až 90 %. Ako výsledok možno preto pri súbežnom podávaní bosentanu s rifampicínom očakávať významné zníženie účinku bosentanu. Súbežné podávanie Tracleeru s rifampicínom sa preto neodporúča. Údaje o iných induktoroch CYP3A4 ako karbamazepín, fenobarbital, fenytoín a ľubovník bodkovaný nie sú dostupné, ale predpokladá sa, že ich súbežné podávanie s Tracleerom môže viesť k zníženej systémovej expozícii bosentanu. Klinicky významné zníženie účinku nemožno vylúčiť.

Lopinavir + ritonavir (a ďalšie ritonavírom potencované inhibítory proteáz): Súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne a lopinaviru + ritonaviru 400 + 100 mg dvakrát denne počas 9,5 dňa zdravým dobrovoľníkom viedlo k zvýšeniu plazmatickej hladiny bosentanu, ktorá bola 48-násobne vyššia ako pri podaní samotného bosentanu. Na deviaty deň bola plazmatická hladina bosentanu 5-násobne vyššia ako v prípade, keď bol bosentan podávaný samostatne. Táto interakcia je spôsobená pravdepodobne inhibíciou vychytávania bosentanu do hepatocytov, ktoré je sprostredkované transportným proteínom a inhibíciou CYP3A4 ritonavírom a redukciou klírens bosentanu. Pokiaľ sa Tracleer podáva súbežne s lopinavírom + ritonavírom alebo inými ritonavírom potencovanými inhibítormi proteáz, je potrebné sledovať znášanlivosť pacientov voči Tracleeru.

Po 9,5 dňoch súbežného podávania bosentanu plazmatické hladiny lopinaviru a ritonaviru klesli na klinicky nevýznamné hodnoty (o približne 14 % a 17 %, v uvedenom poradí). Aj keď sa nemusí dosiahnuť celková indukcia bosentanu, nemožno vylúčiť ďalší pokles inhibítorov proteáz. Odporúča sa primeraný monitoring terapie HIV. Podobné účinky možno očakávať aj s inými ritonavírom potencovanými inhibítormi proteáz (pozri časť 4.4).

Iné antiretrovirálne lieky: Vzhľadom na nedostatok informácií nemožno formulovať ďalšie špeciálne odporúčania ohľadom užívania iných dostupných antiretrovirálnych liekov. Treba zdôrazniť, že výrazná hepatotoxicita nevirapínu môže potencovať pečennú toxicitu bosentanu, táto kombinácia sa neodporúča.

Hormonálna antikoncepcia: Súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne s jednou dávkou perorálneho kontraceptíva obsahujúceho noretisterón 1 mg + etinylestradiol 35 µg počas 7 dní znížilo AUC noretisterónu o 14 % a etinylestradiolu o 31 %. U jednotlivcov však bolo pozorované zníženie expozície až o 56 % pri noretisteróne a o 66 % pri etinylestradiole. Práve preto sa používanie len hormonálnej antikoncepcie ako jedinej metódy antikoncepcie nezávisle od spôsobu aplikácie (t. j. perorálnej, injekčnej, transdermálnej alebo implantabilnej) nepovažuje za spoľahlivú metódu antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 4.6).

Warfarín: Súbežné podávanie bosentanu 500 mg dvakrát denne počas 6 dní znížilo plazmatické hladiny S-warfarínu (substrát CYP2C9) o 29 % a R-warfarínu (substrát CYP3A4) o 38 %. Počas

klinických štúdií u pacientov s PAH, ktorým boli podávané súbežne bosentan a warfarín, neboli pozorované žiadne klinicky relevantné zmeny INR (International Normalized Ratio) ani dávky warfarínu (porovnanie vstupných hodnôt s hodnotami na konci klinických štúdií). Okrem toho, zmeny dávkovania warfarínu v priebehu testov z dôvodu zmeny INR alebo kvôli nežiaducim účinkom, boli rovnako časté u pacientov liečených bosentanom aj u pacientov s placebom. Na začiatku liečby bosentanom nie je nutné upravovať dávky warfarínu alebo podobných perorálnych antikoagulancií, ale odporúča sa intenzívnejší monitoring INR, najmä na začiatku liečby a v období titrácie vyššej dávky.

Simvastatin: Súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne počas 5 dní znížilo plazmatickú hladinu simvastatínu (substrát CYP3A4) o 34 % a jeho aktívneho metabolitu β -hydroxykyseliny o 46 %. Plazmatické hladiny bosentanu neboli súbežne podávaným simvastatínom ovplyvnené. Má sa zväžiť sledovanie hladiny cholesterolu a prípadná úprava dávky.

Ketokonazol: Súbežné podávanie bosentanu 62,5 mg dvakrát denne počas 6 dní spolu s ketokonazolom, potentným inhibítorom CYP3A4, zvýšilo plazmatickú hladinu bosentanu približne dvakrát. Nie je nutné upravovať dávku Tracleeru. Napriek tomu, že neboli vykonané štúdie *in vivo*, podobné zvýšenie plazmatických hladín bosentanu sa dá očakávať aj s inými potentnými inhibítormi CYP3A4 (napr. itraconazol alebo ritonavir). V prípade kombinácie s inhibítorom CYP3A4 u pacientov s pomalým metabolizmom CYP2C9 však existuje riziko závažného zvýšenia plazmatických hladín bosentanu, ktoré by mohlo vyvolať škodlivé nežiaduce účinky.

Epoprostenol: Obmedzené údaje získané zo štúdie (AC-052-356, [BREATHE-3]) s 10 deťmi a dospievajúcimi pacientmi, ktorí dostali kombináciu bosentanu a epoprostenolu, naznačujú, že po jednotlivé aj opakované dávky boli hodnoty C_{max} a AUC bosentanu podobné u pacientov s kontinuálnou infúziou epoprostenolu alebo bez nej (pozri časť 5.1).

Sildenafil: Súbežné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne (rovnovážny stav) so sildenafilom 80 mg trikrát denne (rovnovážny stav) počas šiestich dní u zdravých dobrovoľníkov viedlo k 63 % zníženiu AUC sildenafilu a 50 % zvýšeniu AUC bosentanu. Súbežné podávanie týchto látok si vyžaduje zvýšenú pozornosť.

Tadalafil: Bosentan (125 mg dvakrát denne) znížil po súbežnom podaní viacerých dávok systémovú expozíciu tadalafilu (40 mg jedenkrát denne) o 42 % a C_{max} o 27 %. Tadalafil neovplyvnil expozíciu (AUC a C_{max}) bosentanu ani jeho metabolitov.

Digoxín: Súbežné podávanie bosentanu 500 mg dvakrát denne počas 7 dní s digoxínom znížilo AUC o 12 %, C_{max} o 9 % a C_{min} digoxínu o 23 %. Mechanizmom tejto interakcie môže byť indukcia P-glykoproteínu. Nie je pravdepodobné, že by táto interakcia mala klinický význam.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (teratogenitu, embryotoxicitu; pozri časť 5.3). Neexistujú žiadne údaje o užívaní Tracleeru u tehotných žien. Stále nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Tracleer je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3).

Ženy vo fertilnom veku

Pred začatím liečby Tracleerom u žien vo fertilnom veku je potrebné overiť, že žena nie je tehotná, poskytnúť jej potrebné informácie o spoľahlivých metódach antikoncepcie a musí začať používať spoľahlivú antikoncepciu. Pacienti a lekári si musia byť vedomí, že v dôsledku potenciálnych farmakokinetických interakcií Tracleer môže spôsobiť neúčinnosť hormonálnych kontraceptív (pozri

časť 4.5). Preto ženy vo fertilnom veku nesmú používať hormonálnu antikoncepciu (vrátane perorálnej, injekčnej, transdermálnej alebo implantabilnej formy) ako jedinú metódu antikoncepcie, ale musia používať spoľahlivú doplnkovú alebo alternatívnu antikoncepciu metódu. Pokiaľ sú akékoľvek pochybnosti, ktorá antikoncepcia sa má odporučiť individuálnej pacientke, odporúča sa konzultácia s gynekológom. Vzhľadom na možné zlyhanie hormonálnej antikoncepcie počas liečby Tracleerom ako aj fakt, že počas gravidity sa závažne zhoršuje pľúcna hypertenzia, počas liečby Tracleerom sa odporúčajú testy gravidity raz za mesiac, ktoré umožnia skorú detekciu gravidity.

Laktácia

Údaje z kazuistiky popisujú prítomnosť bosentanu v ľudskom mlieku v nízkej koncentrácii. Nie sú dostatočné informácie o účinkoch bosentanu u dojčiat. Riziko pre dojčené deti nemožno vylúčiť. Dojčenie sa počas liečby Tracleerom neodporúča.

Fertilita

Štúdie na zvieratách preukázali testikulárne účinky (pozri časť 5.3). V klinickej štúdii skúmajúcej účinky bosentanu na funkciu semenníkov u mužských pacientov s PAH malo po 6 mesiacoch liečby šesť z 24 pacientov zníženú koncentráciu spermií v porovnaní so začiatočnými hodnotami najmenej o 50 %. Na základe týchto zistení a predklinických údajov nie je možné vylúčiť, že bosentan môže mať u mužov škodlivý účinok na spermatogézu. U chlapcov po liečbe bosentanom nie je možné vylúčiť dlhodobý vplyv na fertilitu.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie, ktoré by priamo sledovali vplyv Tracleeru na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Tracleer však môže vyvolať hypotenziu, závraty, rozmazané videnie alebo synkopy, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V 20 placebom kontrolovaných štúdiách bol bosentan podávaný vo viacerých indikáciách v dennej dávke 100 – 2 000 mg 2 486 pacientom a v skupine s placebom bolo 1 838 pacientov. Priemerná dĺžka liečby bola 45 týždňov. Nežiaduce účinky boli definované ako udalosti, ktoré sa vyskytovali minimálne u 1 % pacientov liečených bosentanom, vo frekvencii aspoň o 0,5 % častejšie ako v skupine s placebom. Najčastejšie nežiaduce reakcie sú bolesti hlavy (11,5 %), edém/retencia tekutín (13,2 %), poruchy pečenej testov (10,9 %) a anémia/pokles hladiny hemoglobínu (9,9 %).

Liečba bosentanom sa spájala s dávkovo závislým zvýšením pečenej aminotransferáz ako aj s poklesom hladiny hemoglobínu (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie pozorované v 20 placebom kontrolovaných štúdiách a počas postmarketingového sledovania s bosentanom sú zoradené podľa frekvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V každej kategórii sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti. Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely v nežiaducich reakciách medzi celým súborom a jednotlivými schválenými indikáciami.

Orgánový systém	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia, pokles hemoglobínu (pozri časť 4.4)
	Neznáme	Anémia alebo pokles hemoglobínu, ktorý si vyžaduje transfúziu červených krviniek ¹
	Menej časté	Trombocytopénia ¹

	Menej časté	Neutropénia, leukopénia ¹
Poruchy imunitného systému	Časté	Hypersenzitívne reakcie (zahŕňajú dermatitídu, svrbenie a vyrážku) ²
	Zriedkavé	Anafylaxia a/alebo angioedém ¹
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy ³
	Časté	Synkopy ^{1, 4}
Poruchy oka	Neznáme	Rozmazané videnie ¹
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie ^{1, 4}
Cievne poruchy	Časté	Sčervenanie
	Časté	Hypotenzia ^{1, 4}
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Upchatý nos ¹
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Refluxná choroba pažeráka, hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Abnormálne pečeňové testy (pozri časť 4.4)
	Menej časté	Zvýšenie hladiny aminotransferáz spojené s hepatitídou (vrátane možného zhoršenia skrytej hepatitídy) a/alebo žltackou ¹ (pozri časť 4.4)
	Zriedkavé	Cirhóza pečene, zlyhanie pečene ¹
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Erytém
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Edém, retencia tekutín ⁵

¹ Údaje boli získané z postmarketingového sledovania, frekvencie sú založené na štatistickom modelovaní v placebom kontrolovaných klinických štúdiách

² Hypersenzitívne reakcie boli hlásené u 9,9 % pacientov liečených bosentanom a 9,1 % pacientov v skupine s placebom.

³ Bolesť hlavy bola hlásená u 11,5 % pacientov liečených bosentanom a 9,8 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

⁴ Tento typ reakcií môže tiež súvisieť s prebiehajúcim ochorením.

⁵ Edém alebo retencia tekutín boli hlásené u 13,2 % pacientov liečených bosentanom a 10,9 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo.

Počas postmarketingového obdobia boli hlásené zriedkavé prípady neobjasnenej cirhózy pečene, ktoré sa vyskytovali u polymorbídnych pacientov, ktorí okrem inej terapie dlhodobo užívali Tracleer. Vyskytovali sa aj zriedkavé prípady zlyhania pečene. Tieto prípady len zvyrazňujú potrebu dodržiavať počas liečby Tracleerom pravidelný mesačný monitoring pečeňových funkcií (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Nekontrolované klinické štúdie s pediatrickými pacientmi

Bezpečnostný profil v prvej pediatrickej nekontrolovanej štúdii vykonanej s filmom obalenými tabletami (BREATHE-3: n = 19, medián veku 10 rokov [rozpätie 3 až 15 rokov], otvorená, bosentan 2 mg/kg dvakrát denne; dĺžka liečby 12 týždňov) bol podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v pivotných štúdiách u dospelých pacientov s PAH. V štúdii BREATHE-3 boli najčastejšími nežiaducimi reakciami sčervenanie (21 %), bolesť hlavy a abnormálne pečeňové testy (každé 16 %).

Súhrnná analýza nekontrolovaných pediatrických štúdií vykonaných u PAH s bosentanom, v dávke 32 mg vo forme dispergovateľných tabliet (FUTURE 1/2, FUTURE 3/predĺženie) zahŕňala celkom 100 detí liečených bosentanom v dávke 2 mg/kg dvakrát denne (n = 33), 2 mg/kg trikrát denne (n = 31) alebo 4 mg/kg dvakrát denne (n = 36). Pri zaradení bolo 6 pacientov vo veku medzi 3 mesiacmi až 1 rokom, 15 detí bolo vo veku medzi 1 rokom a menej ako 2 rokmi a 79 detí bolo vo

veku medzi 2 rokmi až 12 rokmi. Medián času trvania liečby bol 71,8 týždňa (rozpätie 0,4 až 258 týždňov).

Bezpečnostný profil bol v tejto súhrnnej analýze nekontrolovaných pediatrických štúdií podobný bezpečnostnému profilu pozorovanému v pivotných štúdiách u dospelých pacientov s PAH s výnimkou infekcií, ktoré boli hlásené častejšie ako u dospelých (69,0 % vs 41,3 %). Tento rozdiel v početnosti infekcií môže byť sčasti spôsobený vyšším mediánom času expozície liečby v pediatrickom súbore (medián 71,8 týždňov) v porovnaní so súborom dospelých pacientov (medián 17,4 týždňa). Najčastejšími nežiaducimi udalosťami boli infekcie horných dýchacích ciest (25 %), pľúcna (arteriálna) hypertenzia (20 %), nazofaryngitída (17 %), pyrexia (15 %), vracanie (13 %), bronchitída (10 %), bolesti brucha (10 %) a hnačka (10 %). V početnosti nežiaducich udalostí nebol medzi pacientmi staršími a mladšími ako 2 roky žiadny relevantný rozdiel; toto zistenie je však založené len na 21 deťoch mladších ako 2 roky vrátane 6 pacientov vo veku medzi 3 mesiacmi a 1 rokom. Nežiaduce udalosti pečenej abnormality sa objavili u 9 % pacientov a nežiaduce udalosti anémie/poklesu hemoglobínu u 5 % pacientov.

V randomizovanej placebom kontrolovanej štúdii (FUTURE-4), ktorá bola vykonaná u pacientov s PPHN, bolo bosentanom v dávke 2 mg/kg dvakrát denne vo forme dispergovateľných tabliet liečených celkom 13 novorodencov (8 pacientov bolo na placebe). Medián času liečby bol 4,5 dňa pri bosentane (rozpätie 0,5 až 10,0 dní) a 4,0 dní pri placebe (rozpätie 2,5 až 6,5 dňa). Najčastejšími nežiaducimi udalosťami u pacientov liečených bosentanom a u pacientov na placebe boli, v uvedenom poradí, anémia, alebo pokles hemoglobínu (7 a 2 pacienti), generalizovaný edém (3 a 0 pacientov) a vracanie (2 a 0 pacientov).

Laboratórne abnormality

Abnormality pečenej testov

V priebehu klinického programu sa obvykle počas prvých 26 týždňov objavilo dávkovo závislé zvýšenie hladín pečenej aminotransferáz, rozvinulo sa postupne a bolo prevažne asymptomatické. V post-marketingovej praxi boli hlásené zriedkavé prípady cirhózy pečene a zlyhania pečene.

Mechanizmus tohto nežiaduceho účinku nie je jasný. Hoci sa zvýšená hladina aminotransferáz môže vrátiť do normy spontánne počas pokračujúcej liečby udržiavacou dávkou Tracleeru alebo po znížení dávky, v niektorých prípadoch treba zvážiť prerušenie, prípadne ukončenie liečby (pozri časť 4.4).

V 20 placebom kontrolovaných štúdiách bolo pozorované zvýšenie pečenej aminotransferáz $\geq 3 \times$ HHN u 11,2 % pacientov liečených bosentanom v porovnaní s 2,4 % pacientov v skupine s placebom. Zvýšenie na $\geq 8 \times$ HHN bolo zaznamenané u 3,6 % bosentanom liečených pacientov a 0,4 % pacientov, ktorým bolo podávané placebo. U 0,2 % pacientov (5 pacientov) liečených bosentanom a 0,3 % pacientov (6 pacientov), ktorým bolo podávané placebo, zvýšenia hladiny aminotransferáz boli spojené so zvýšenými hladinami bilirubínu ($\geq 2 \times$ HHN) bez dôkazu obštrukcie žľových ciest.

V súhrnnej analýze vykonanej u 100 detí s PAH z nekontrolovaných pediatrických štúdií FUTURE 1/2 a FUTURE 3/predĺženie bolo pozorované zvýšenie pečenej aminotransferáz $\geq 3 \times$ HHN u 2 % pacientov.

V štúdii FUTURE-4 zahŕňajúcej 13 novorodencov s PPHN liečených bosentanom v dávke 2 mg/kg dvakrát denne v čase kratšom ako 10 dní (rozpätie 0,5 až 10,0 dní), sa počas liečby bosentanom nevyskytli žiadne prípady zvýšenia pečenej aminotransferázy $\geq 3 \times$ HHN, ale 3 dni po ukončení liečby bosentanom sa vyskytol jeden prípad hepatitídy.

Hemoglobín

V placebom kontrolovaných štúdiách u dospelých bol hlásený pokles hladiny hemoglobínu zo vstupnej hodnoty na hodnotu menej ako 10 g/dl u 8,0 % pacientov liečených bosentanom a u 3,9 % pacientov v skupine s placebom (pozri časť 4.4).

V súhrnnej analýze u 100 detí s PAH z nekontrolovaných pediatrických štúdií FUTURE 1/2 a FUTURE 3/predĺženie bol u 10,0 % pacientov hlásený pokles hladiny hemoglobínu zo začiatkovej hodnoty na hodnotu menej ako 10 g/dl. K poklesu pod 8 g/dl nedošlo.

V štúdií FUTURE-4 sa počas liečby u 6 z 13 novorodencov s PPHN liečených bosentanom vyskytol pokles hladiny hemoglobínu z referenčného rozpätia na začiatku na nižšie hodnoty ako je dolná hranica normálu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Bosentan bol aplikovaný ako jednotlivá dávka zdravým jedincom až do množstva 2 400 mg a pacientom s iným ochorením než pľúcna hypertenzia až do množstva 2 000 mg/deň počas dvoch mesiacov. Najčastejšou nežiaducou reakciou bola bolesť hlavy miernej až strednej intenzity.

Masívne predávkovanie môže mať za následok výraznú hypotenziu vyžadujúcu aktívnu kardiovaskulárnu podporu. Počas postmarketingového sledovania bol zaznamenaný jeden prípad predávkovania Tracleerom dávkou 10 000 mg, ktorú užil dospelý pacient mužského pohlavia. Prejavili sa u neho príznaky nauzea, vracanie, hypotenzia, závraty, potenie a rozmazané videnie. Za podpory tlaku krvi sa stav pacienta do 24 hodín navrátil do pôvodného stavu. Poznámka: bosentan sa neodstraňuje dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antihypertenzíva, ATC kód: C02KX01

Mechanizmus účinku

Bosentan je duálny antagonista receptora pre endotelín (ERA) s afinitou pre endotelínový receptor A a B (ET_A a ET_B). Bosentan znižuje obidve, pľúcnu aj systémovú vaskulárnu rezistenciu, čo má za následok zvýšenie minútového vývrhového objemu srdca bez zvýšenia frekvencie srdca.

Neurohormón endotelín-1 (ET-1) je jedným z najúčinnjších známych vazokonstriktorov a môže tiež podporovať fibrózu, proliferáciu buniek, srdcovú hypertrofiu a remodeláciu a pôsobí prozápalovo. Tieto účinky sú sprostredkované väzbou endotelínu na ET_A a ET_B receptory lokalizované v endoteli a v bunkách hladkého svalstva ciev. Hladina ET-1 v tkanivách a plazme je zvýšená pri rôznych kardiovaskulárnych poruchách a chorobách spojivových tkanív vrátane PAH, sklerodermie, akútneho a chronického zlyhania srdca, ischemie myokardu, systémovej hypertenzie a aterosklerózy, čo naznačuje patogénnu úlohu ET-1 pri týchto ochoreniach. Pri PAH a zlyhaní srdca v neprítomnosti antagonizmu endotelínového receptora zvýšená hladina ET-1 silne koreluje so závažnosťou a prognózou ochorenia.

Bosentan kompetuje väzbu ET-1 a iných ET peptidov na oba ET_A a ET_B receptory, s mierne zvýšenou afinitou k ET_A receptorom ($K_i = 4,1 - 43$ nanomolov) než k ET_B receptorom ($K_i = 38 - 730$ nanomolov). Bosentan konkrétne antagonizuje ET receptory a neviaže sa na iné receptory.

Účinnosť

Zvieracie modely

U zvieracích modelov pľúcnej hypertenzie opakované perorálne podávanie bosentanu znižovalo pľúcnu vaskulárnu rezistenciu a zvrátilo pľúcnu vaskulárnu rezistenciu a hypertrofiu pravej komory. U zvieracích modelov pľúcnej fibrózy bosentan znižoval ukladanie kolagénu v pľúcach.

Účinnosť u dospelých pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou

Uskutočnili sa dve randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické, placeboom kontrolované štúdie s 32 (štúdia AC-052-351) a 213 (štúdia AC-052-352, [BREATHE-1]) dospelými pacientmi s PAH III. – IV. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO (primárna pľúcna hypertenzia alebo pľúcna hypertenzia sekundárna, najmä pri sklerodermii). Po 4 týždňoch liečby bosentanom v dávke 62,5 mg dvakrát denne boli udržiavacie dávky sledované v týchto štúdiách 125 mg dvakrát denne v AC-052-351 a 125 mg dvakrát denne a 250 mg dvakrát denne v AC-052-352.

Bosentan bol pridaný k aktuálnej terapii pacientov, ktorá mohla obsahovať kombináciu antikoagulancií, vazodilancií (napr. blokátorov kalciových kanálov), diuretik, kyselika a digoxínu, ale nie epoprostenolu. Kontrolná skupina dostala k aktuálnej terapii placebo.

Primárnym kritériom hodnotenia každej štúdie bola zmena vzdialenosti v teste 6-minútovej chôdze v 12. týždni v prvej štúdii a v 16. týždni v druhej štúdii. V oboch štúdiách malo liečenie bosentanom za následok signifikantné zvýšenie záťažovej kapacity. Placebom korigované predĺženie vzdialenosti chôdze oproti vstupným hodnotám v zmysle primárneho kritéria hodnotenia každej štúdie bolo 76 metrov ($p = 0,02$; t-test), resp. 44 metrov ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U test). Rozdiely medzi skupinami so 125 mg dvakrát denne a s 250 mg dvakrát denne neboli štatisticky signifikantné, ale existoval trend smerom ku zlepšeniu záťažovej kapacity v skupine liečenej dávkou 250 mg dvakrát denne.

V dvojito slepej štúdii, ktorá bola vykonaná u časti pacientov, bolo zlepšenie v prejdenej vzdialenosti zreteľné po 4 týždňoch liečby, výrazné po 8 týždňoch a udržalo sa až do 28. týždňa.

V retrospektívnej analýze respondérov, založenej na zmenách v zdolanej vzdialenosti testu chôdze, podľa funkčnej klasifikácie WHO a v dýchavičnosti u 95 pacientov randomizovaných na liečbu bosentanom 125 mg dvakrát denne v placeboom kontrolovaných štúdiách, bolo zistené, že v 8. týždni sa u 66 pacientov prejavilo zlepšenie, 22 bolo stabilizovaných a u 7 pacientov sa prejavilo zhoršenie. Z 22 pacientov stabilizovaných v 8. týždni sa u 6 prejavilo zlepšenie v týždňoch 12/16 a u 4 sa v porovnaní so vstupnými hodnotami výkon zhoršil. Zo 7 pacientov, u ktorých sa prejavilo zhoršenie 8. týždeň, sa u 3 v týždňoch 12/16 výkon zlepšil a u 4 nastalo zhoršenie v porovnaní so vstupným meraním.

Invazívne hemodynamické parametre boli hodnotené iba v prvej štúdii. Liečba bosentanom viedla k signifikantnému zvýšeniu srdcového indexu spojenému so signifikantným znížením pľúcneho artériového tlaku, pľúcnej vaskulárnej rezistencie a stredného tlaku pravej predsene.

Pri liečbe bosentanom bolo pozorované zníženie symptómov PAH. Miera dyspnoe počas testu chôdze sa u pacientov liečených bosentanom zlepšila. V štúdii AC-052-352 bolo 92 % z 213 pacientov klasifikovaných podľa vstupných hodnôt ako III. trieda podľa funkčnej klasifikácie WHO a 8 % ako trieda IV. Liečba bosentanom viedla ku zlepšeniu triedy funkčnej klasifikácie WHO u 42,4 % pacientov (placebo 30,4 %). Celková zmena triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO v priebehu oboch štúdií bola signifikantne lepšia medzi pacientmi liečenými Tracleerom v porovnaní s pacientmi v skupine s placebo. V 28. týždni bola liečba bosentanom spojená so signifikantným znížením podielu klinického zhoršenia v porovnaní s placebo (10,7 % oproti 37,1 %; $p = 0,0015$).

V randomizovanej, dvojito slepej, multicentrickej, placeboom kontrolovanej štúdii (AC-052-364; [EARLY]) dostávalo 185 pacientov s PAH funkčnej triedy II podľa WHO (s priemernou vzdialenosťou v 6-minútovom teste chôdze 435 metrov) najskôr 62,5 mg bosentanu dvakrát denne počas 4 týždňov

a následne počas 6 mesiacov buď 125 mg bosentan dvakrát denne (n = 93), alebo placebo (n = 92). Zaradení boli pacienti s doposiaľ neliečenou PAH (n = 156) alebo liečení stabilnou dávkou sildenafilu (n = 29). Primárnymi cieľovými ukazovateľmi boli percentuálna zmena pľúcnej vaskulárnej rezistencie (PVR) oproti začiatku a zmena vzdialenosti 6-minútového testu chôdze po 6 mesiacoch od začiatku v porovnaní s placebom. Nasledujúca tabuľka uvádza výsledky analýz definovaných v protokole.

	PVR (dyn.sec/cm ⁵)		6-minútový test chôdze - vzdialenosť (m)	
	Placebo (n = 88)	Bosentan (n = 80)	Placebo (n = 91)	Bosentan (n = 86)
Začiatok; aritmetický priemer (SO)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Zmena oproti začiatku; aritmetický priemer (SO)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Účinky liečby	-22,6 %		19	
95 % CL	-34; -10		-4; 42	
hodnota-p	< 0,0001		0,0758	

CL – medze intervalu spoľahlivosti; PVR – pľúcna vaskulárna rezistencia; SO – smerodajná odchýlka.

Liečba bosentanom preukázala v porovnaní s placebom redukcii početnosti klinického zhoršenia, definovaného ako kombinovaný parameter zložený zo zhoršenia symptómov, hospitalizácií v dôsledku PAH alebo úmrtia (proporcionálne zníženie rizika 77 %, 95 % interval spoľahlivosti [IS] 20 – 94 %, p = 0,0114). Hlavnou zložkou preukázaného liečebného účinku bolo zníženie početnosti zhoršenia symptómov. V skupine liečenej bosentanom sa vyskytla len jedna hospitalizácia súvisiaca s PAH, kým v skupine s placebom sa vyskytli 3 hospitalizácie. Počas 6 mesiacov dvojito slepej štúdie sa v každej zo skupín vyskytlo len jedno úmrtie. V súvislosti s ovplyvnením prežívania nemožno preto formulovať žiadne závery.

Dlhodobé údaje boli získané od všetkých 173 pacientov, ktorí boli liečení bosentanom v kontrolovanej fáze a/alebo u ktorých bola zmenená liečba z placeba na bosentan v otvorenom predĺžení štúdie EARLY. Priemerná dĺžka užívania bosentanu bola $3,6 \pm 1,8$ roka (maximálne 6,1 rokov), pričom 73 % pacientov bolo liečených najmenej 3 roky a 62 % pacientov bolo liečených najmenej 4 roky. Počas predĺženia otvorenej štúdie pacienti s PAH mohli užívať doplnkovú liečbu. Väčšina pacientov bola diagnostikovaná s idiopatickou alebo dedičnou PAH (61 %). Celkovo 78 % pacientov ostalo v II. triede PAH podľa funkčnej klasifikácie WHO. V treťom roku prežilo 90 % a v štvrtom roku 85 % pacientov podľa Kaplan-Meierovej krivky mortality. Zároveň u 88 %, resp. 79 % pacientov sa v týchto časových intervaloch nezaznamenalo zhoršenie PAH (definované ako celková mortalita, transplantácia pľúc, atriálna septostómia alebo začiatok intravenózne alebo subkutánnej liečby prostanooidmi). Podiel predchádzajúcej liečby placebom v dvojito zaslepenej štúdii alebo podiel ostatných liečiv v otvorenom predĺžení štúdie nie je známy.

V prospektívnej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito slepej, placebom kontrolovanej štúdii (AC-052-405 [BREATHE-5]) dostávali pacienti s PAH III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO a Eisenmengerovým syndrómom združeným s vrodenými srdcovými chybami bosentan 62,5 mg dvakrát denne počas štyroch týždňov, potom 125 mg dvakrát denne počas ďalších 12 týždňov (n = 37, z ktorých 31 malo primárne pravoľavý, obojstranný skrat). Primárnym cieľom bolo ukázať, že bosentan nespôsobil zhoršenie hypoxémie. Po 16 týždňoch sa priemerná saturácia kyslíkom u skupiny liečenej bosentanom zvýšila o 1,0 % (95 % IS -0,7 % – 2,8 %) v porovnaní so skupinou s placebom (n = 17), čo názorne dokazuje, že bosentan nespôsobil zhoršenie hypoxémie. Priemerná pľúcna vaskulárna rezistencia sa signifikantne znížila u skupiny liečenej bosentanom (s prevažujúcim účinkom pozorovaným u pacientov s obojsmerným vnútroštrcovým skratom). Po 16 týždňoch bolo priemerné placebom korigované predĺženie vzdialenosti pri 6-minútovom teste chôdze 53 metrov (p = 0,0079), čo odráža zlepšenie funkčnej kapacity. Dvadsaťšesť pacientov pokračovalo v užívaní bosentanu v 24-týždňovom, otvorenom predĺžení (AC-052-409) štúdie BREATHE-5 (priemerné trvanie liečby $24,4 \pm 2,0$ týždňa) a účinnosť sa vo všeobecnosti udržala.

Otvorená, nekomparatívna štúdia (AC-052-362; [BREATHE-4]) bola vykonaná u 16 pacientov s PAH III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO a s infekciou HIV. Pacienti boli liečení bosentanom 62,5 mg dvakrát denne počas štyroch týždňov a následne 125 mg dvakrát denne počas ďalších 12 týždňov. Po 16 týždňoch liečby nastalo oproti východiskovej hodnote významné zlepšenie v 6-minútovom teste chôdze: pri priemernej začiatkovej hodnote 332,6 metrov bolo priemerné predĺženie vzdialenosti 91,4 metrov ($p < 0,001$). Nemožno vysloviť žiadny formálny záver týkajúci sa účinkov bosentanu na účinnosť antiretrovirálnych liekov (pozri tiež časť 4.4).

Nie sú známe žiadne klinické štúdie, ktoré by poukazovali na priaznivé účinky liečby Tracleerom na prežívanie. Dlhodobé prežívanie bolo ale zaznamenané u všetkých 235 pacientov, ktorí boli liečení bosentanom v 2 pivotných placebom kontrolovaných klinických štúdiách (AC-052-351 a AC-052-352) a/alebo v ich dvoch nekontrolovaných, otvorených predĺženiach. Priemerné trvanie podávania bosentanu bolo $1,9 \pm 0,7$ rokov (min. 0,1 roka; max. 3,3 roka), pričom pacienti boli sledovaní priemerne $2,0 \pm 0,6$ roka. Väčšina z nich mala diagnostikovanú primárnu pľúcnu hypertenziu (72 %) a bola v III. triede podľa funkčnej klasifikácie WHO (84 %). V tejto populácii bolo predpokladané prežívanie podľa Kaplan-Meierovej metódy 93 % po 1 roku a 84 % po 2 rokoch od začiatku liečby bosentanom. Prežívanie bolo horšie v podskupine pacientov so sekundárnou pľúcnou hypertenziou pri systémovej skleróze. Hodnoty môžu byť ovplyvňované tým, že u 43 z 235 pacientov sa liečba začala epoprostenolom.

Štúdie uskutočnené u detí s pľúcnou artériovou hypertenziou

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan, filmom obalené tablety, bol hodnotený v otvorenej nekontrolovanej štúdii u 19 pediatrických pacientov s PAH vo veku 3 až 15 rokov. Táto štúdia bola v prvom rade určená ako farmakokinetická štúdia (pozri časť 5.2.). Pacienti mali primárnu pľúcnu hypertenziu (10 pacientov) alebo PAH súvisiacu s kongenitálnym ochorením srdca (9 pacientov) a na začiatku sledovania boli v II. ($n = 15$, 79 %) alebo III. triede ($n = 4$, 21 %) podľa funkčnej klasifikácie WHO. Podľa hmotnosti boli pacienti rozdelení do 3 skupín, z ktorých každá užívala počas 12 týždňov dávku bosentanu približne 2 mg/kg dvakrát denne. Polovica pacientov v každej skupine bola už liečená intravenózne podávaným epoprostenolom a dávka epoprostenolu zostala konštantná po celú dobu trvania štúdie.

Hemodynamické parametre boli merané u 17 pacientov. Srdcový index sa oproti vstupným hodnotám zvýšil priemerne o $0,5 \text{ l/min/m}^2$, pľúcny artériový tlak sa znížil priemerne o 8 mmHg a PVR sa znížila priemerne o $389 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$. Tieto hemodynamické zlepšenia oproti vstupným hodnotám boli podobné pri súbežnom podávaní epoprostenolu alebo bez súbežného podávania epoprostenolu. Zmeny parametrov záťažovej kapacity v 12. týždni oproti vstupným hodnotám boli veľmi variabilné a žiadna z nich nebola signifikantná.

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

Štúdia FUTURE 1 bola otvorená nekontrolovaná štúdia, ktorá bola vykonaná s bosentanom vo forme dispergovateľných tabliet podávaných v udržiavacej dávke 4 mg/kg dvakrát denne 36 pacientom vo veku od 2 do 11 rokov. Štúdia bola primárne navrhnutá ako farmakokinetická štúdia (pozri časť 5.2.). Na začiatku mali pacienti idiopatickú (31 pacientov [86 %]) alebo familiárnu (5 pacientov [14 %]) PAH a spadali do II. ($n = 23$, 64 %) alebo III. triedy ($n = 13$, 36 %) podľa funkčnej klasifikácie WHO. V štúdii FUTURE 1 bol medián expozície hodnotenej liečby 13,1 týždňa (rozpätie 8,4 až 21,1). 33 z týchto pacientov bola poskytnutá pokračujúca liečba bosentanom vo forme dispergovateľných tabliet v dávke 4 mg/kg dvakrát denne v nekontrolovanej predĺženej fáze štúdie FUTURE 2 po medián celkového trvania liečby 2,3 roka (v rozmedzí 0,2 až 5,0 rokov). Na začiatku štúdie FUTURE 1 užívalo 9 pacientov epoprostenol. 9 pacientom bola v priebehu štúdie novo iniciovaná liečba špecifická pre PAH. Odhad neprítomnosti zhoršenia PAH (úmrtie, transplantácia pľúc alebo hospitalizácia kvôli zhoršeniu PAH) bol po 2 rokoch podľa Kaplanovej-Meierovej metódy 78,9 %. Celkový odhad prežitia podľa Kaplanovej-Meierovej metódy po 2 rokoch bol 91,2 %.

FUTURE 3 (AC-052-373)

V tejto otvorenej randomizovanej štúdii s 32 mg bosentanu vo forme dispergovateľných tabliet bolo 64 detí so stabilnou PAH vo veku od 3 mesiacov do 11 rokov randomizovaných do skupiny liečených 24 týždňov bosentanom v dávke 2 mg/kg dvakrát denne (n = 33) alebo 2 mg/kg trikrát denne (n = 31). 43 detí (67,2 %) bolo vo veku $\geq$ 2 roky až 11 rokov, 15 detí (23,4 %) bolo vo veku medzi 1 rokom a 2 rokmi a 6 detí (9,4 %) bolo vo veku medzi 3 mesiacmi a 1 rokom. Štúdia bola primárne navrhnutá ako farmakokinetická štúdia (pozri časť 5.2) a výsledky hodnotenia účinnosti boli len exploratórne. Etiológia PAH, podľa „Dana Point“ klasifikácie, zahŕňala idiopatickú PAH (46 %), dedičnú PAH (3 %), PAH súvisiacu s korekčným chirurgickým zákrokom na srdci (38 %) a PAH súvisiacu s kongenitálnym ochorením srdca spojenú so systémovými-plúcnymi skratmi vrátane Eisenmengorovho syndrómu (13 %). Na začiatku liečby hodnoteným liečivom boli pacienti v I. triede (n = 19, 29 %), v II. triede (n = 27, 42 %) alebo III. triede (n = 18, 28 %) podľa funkčnej klasifikácie WHO. Pri vstupe do štúdie boli pacienti liečení liekmi proti PAH (najčastejšie inhibítorom fosfodiesterázy typu 5 [sildenafil] samotným [35,9 %], bosentanom samotným [10,9 %] a kombináciou bosentanu, iloprostu a sildenafilu [10,9 %]) a v priebehu štúdie svoj liek proti PAH ďalej užívali.

Na začiatku štúdie bola menej ako polovica zaradených pacientov liečená bosentanom samotným (45,3 % [29/64]) nekombinovaným s ďalšími liekmi proti PAH, 40,6 % (26/64) ostalo počas 24 týždňov hodnotenej liečby na monoterapii bosentanom bez skúsenosti zhoršenia PAH. Analýza zahŕňajúca celkovú populáciu (64 pacientov) ukázala, že väčšina zostala prinajmenšom stabilná (t. j. bez zhoršenia) na základe nepediatrického špecifického funkčného hodnotenia podľa WHO (97 % dvakrát denne, 100 % trikrát denne) a na základe celkového klinického pocitu lekára (94 % dvakrát denne, 93 % trikrát denne) počas liečby. Odhad neprítomnosti zhoršenia PAH (úmrtie, transplantácia pľúc alebo hospitalizácia pre zhoršenie PAH) bol po 24 týždňoch podľa Kaplanovej-Meierovej metódy 96,9 % v skupine s dávkou dvakrát denne a 96,7 % v skupine s podávanou dávkou trikrát denne.

Pri podávaní dávky 2 mg/kg trikrát denne v porovnaní s dávkou 2 mg/kg dvakrát denne nebol dokázaný žiadny klinický prínos.

Štúdia uskutočnená u novorodencov s pretrvávajúcou pľúcnou hypertenziou novorodencov (PPHN)

FUTURE 4 (AC-025-391)

Išlo o dvojito zaslepenú placebo kontrolovanú randomizovanú štúdiu u predčasne narodených alebo v termíne narodených novorodencov (gestačný vek 36 až 42 týždňov) s PPHN. Pacienti so suboptimálnou odpoveďou na inhalovaný oxid dusnatý (iNO) napriek najmenej 4 hodinám kontinuálnej liečby boli liečení bosentanom vo forme dispergovateľných tabliet v dávke 2 mg/kg dvakrát denne (N = 13) alebo placebo (N = 8) podávaným nazogastrickou sondou ako prídavná liečba k iNO do kompletného vysadenia iNO alebo do zlyhania liečby (definovaného ako potreba extrakorporálnej membránovej oxygenácie [ECMO] alebo nasadenia alternatívneho pľúcneho vazodilatátora) počas maximálne 14 dní.

Medián expozície hodnotenej liečby bol 4,5 (rozpätie 0,5 až 10,0) dňa v skupine liečených bosentanom a 4,0 (rozpätie 2,5 až 6,5) dni v skupine na placebe.

Výsledky u tejto populácie nenaznačili dodatočný prínos bosentanu:

- medián času do úplného vysadenia iNO bol 3,7 dňa (95 % medze intervalu spoľahlivosti [CLs] 1,17; 6,95) pri bosentane a 2,9 dňa (95 % CLs 1,26; 4,23) pri placebe (p = 0,34).
- medián času do úplného vysadenia mechanickej ventilácie bol 10,8 dňa (95 % CLs 3,21; 12,21 dňa) pri bosentane a 8,6 dňa (95 % CLs 3,71; 9,66 dňa) pri placebe (p = 0,24).
- u jedného pacienta v skupine liečenej bosentanom došlo k zlyhaniu liečby (potreba ECMO podľa definície podľa protokolu), ktoré sa prejavilo na základe zvyšujúcich sa hodnôt oxygenačného indexu v priebehu 8 hodín po prvej dávke hodnoteného liečiva. Tento pacient sa počas 60 dní následného pozorovania vyliečil.

Kombinácia s epoprostenolom

Kombinácia bosentanu a epoprostenolu bola sledovaná v dvoch štúdiách: AC-052-355 (BREATHE-2) a AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 bola multicentrická, randomizovaná, placebom kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia bosentanu u 33 pacientov so závažnou PAH, ktorí dostávali súbežne epoprostenol. AC-052-356 bola otvorená, nekontrolovaná štúdia, v ktorej počas 12 týždňov 10 z 19 pediatrických pacientov dostávalo súbežne bosentan a epoprostenol. Bezpečnostný profil kombinácie sa nelíšil od profilu očakávaného u každej zložky a kombinovaná liečba bola dobre znášaná deťmi a dospelými. Klinický prínos kombinácie nebol preukázaný.

Systémová skleróza s vredovou chorobou prstov

Boli uskutočnené dve randomizované, dvojito zaslepené, multicentrické a placebom kontrolované štúdie u 122 (štúdia AC-052-401, [RAPIDS-1]) a 190 (štúdia AC-052-331, [RAPIDS-2]) dospelých pacientov so systémovou sklerózou a vredovou chorobou prstov (buď pretrvávajúce vredy prstov alebo údaj o vredoch prstov v priebehu predchádzajúceho roka). V štúdii AC-052-331 museli mať pacienti aspoň jeden nedávno vzniknutý vred na prste a počas obidvoch štúdií muselo mať 85 % pacientov vznikajúci vred na prste na začiatku. Po 4 týždňoch liečby bosentanom v dávke 62,5 mg dvakrát denne bola sledovaná udržiavacia dávka v obidvoch štúdiách 125 mg dvakrát denne. Dĺžka dvojito zaslepenej liečby bola v štúdii AC-052-401 16 týždňov a v štúdii AC-052-331 24 týždňov.

Pôvodná liečba systémovej sklerózy a vredov na prstoch bola prípustná, ak ostali bez zmeny najmenej počas jedného mesiaca predchádzajúceho začiatku liečby a v priebehu trvania dvojito zaslepenej štúdie.

Počet nových vredov prstov od začiatku do ukončenia štúdie bol primárnym kritériom hodnotenia pre obidve štúdie. V priebehu štúdie liečba bosentanom viedla v porovnaní s placebom ku zníženiu výskytu nových vredov prstov. V štúdii AC-052-401 sa v priebehu 16 týždňov dvojito zaslepenej liečby, v skupine pacientov liečených bosentanom objavilo v priemere 1,4 nových vredov na prstoch oproti 2,7 nových vredov na prstoch v skupine s placebom ($p = 0,0042$). V štúdii AC-052-331 v priebehu 24 týždňov dvojito zaslepenej liečby boli zhodné údaje pre nové vredy na prstoch 1,9, resp. 2,7 ($p = 0,0351$). V obidvoch štúdiách boli pacienti na bosentane menej náchylní k vzniku viacpočetných nových vredov na prstoch v priebehu štúdie a dlhšie trvalo, než sa každý nasledujúci vred rozvinul, než tomu bolo u pacientov v skupine s placebom. Účinok bosentanu na zníženie počtu nových vredov na prstoch bol viac zrejímavý u pacientov s viacpočetnými vredmi na prstoch.

Ani v jednej z obidvoch štúdií sa nepozoroval žiadny účinok bosentanu na rýchlosť vyhojenia vredov na prstoch.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti bosentanu boli dokumentované najmä u zdravých dobrovoľníkov. Obmedzené údaje pacientov ukazujú, že vplyv bosentanu na dospelých pacientov s PAH je približne 2-krát väčší než u dospelých zdravých dobrovoľníkov.

U zdravých dobrovoľníkov bosentan vykazuje farmakokinetiku závislú od dávky a času. Klírens a distribučný objem sa znižujú so zvýšenými intravenóznymi dávkami a stúpajú s časom. Po perorálnom podaní je systémová dostupnosť úmerná dávke až po dávku 500 mg. Pri vyšších perorálnych dávkach sa zvyšuje C_{max} a AUC menej než úmerne dávke.

Absorpcia

U zdravých dobrovoľníkov je absolútna biologická dostupnosť bosentanu približne 50 % a nie je ovplyvnená potravou. Maximálna plazmatická hladina sa dosiahne v priebehu 3 – 5 hodín.

Distribúcia

Bosentan je výrazne viazaný (> 98 %) na plazmatické proteíny, najmä albumín. Bosentan nepreniká do erytrocytov.

Distribučný objem (V_{ss}) asi 18 litrov bol stanovený po intravenózne dávke 250 mg.

Biotransformácia a eliminácia

Po jednorazovej intravenózne dávke 250 mg bol klírens 8,2 l/h. Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) je 5,4 hodiny.

Pri viacnásobnom dávkovaní sa plazmatické hladiny bosentanu postupne znižujú až na 50 – 65 % pôvodnej hodnoty stanovenej po podaní jednorazovej dávky. Toto zníženie je pravdepodobne dôsledkom autoindukcie metabolických pečňových enzýmov. Rovnovážny stav bol dosiahnutý v priebehu 3 – 5 dní.

Bosentan je eliminovaný žľochou po metabolizácii v pečeni izoenzýmami CYP2C9 a CYP3A4 cytochrómu P450. Menej než 3 % perorálne aplikovanej dávky sa nachádzajú v moči.

Bosentan vytvára tri metabolity a iba jeden z nich je farmakologicky aktívny. Tento metabolit sa vylučuje prevažne nezmenený žľochou. U dospelých pacientov je systémová dostupnosť aktívneho metabolitu väčšia než u zdravých dobrovoľníkov. U pacientov so známami cholestázy môže byť systémová dostupnosť aktívneho metabolitu zvýšená.

Bosentan je induktor CYP2C9 a CYP3A4 a možno tiež CYP2C19 a P-glykoproteínu. *In vitro* bosentan inhibuje exportnú pumpu žľových solí v kultúrach hepatocytov.

In vitro údaje ukázali, že bosentan nemal relevantný inhibičný vplyv na testované izoenzýmy CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Preto sa pod vplyvom bosentanu neočakáva zvyšovanie plazmatickej hladiny liečiv metabolizovaných týmito izoenzýmami.

Porovnanie liekových foriem

Vo farmakokinetickej štúdií (AC-052-116), dostalo 16 zdravých dobrovoľníkov 62,5 mg bosentanu v liekovej forme filmom obalená tableta alebo 64 mg bosentanu v liekovej forme dispergovateľná tableta 32 mg. Sledovanie liečby dispergovateľnými tabletami ukázalo nižšie hladiny bosentanu ako u filmom obalených tabliet (pomer priemerov pre $AUC_{0-\infty}$ 0,87 [90 % CI: 0,78, 0,97]). T_{max} a $t_{1/2}$ bosentanu neboli signifikantne liekovou formou ovplyvnené.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Na základe skúmaného rozmedzia každého parametra sa neočakáva, že farmakokinetika bosentanu bude v dospelej populácii relevantne ovplyvnená pohlavím, hmotnosťou, rasou alebo vekom.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika bola u pediatrických pacientov hodnotená v 4 klinických štúdiách (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 a FUTURE-4; pozri časť 5.1). Kvôli obmedzeným údajom od detí mladších ako 2 roky je farmakokinetika v tejto vekovej skupine stále nedostatočne charakterizovaná.

Štúdia AC-052-356 (BREATHE-3) hodnotila farmakokinetiku jednorazových a opakovaných perorálnych dávok filmom obalených tabliet bosentanu u 19 detí vo veku od 3 rokov do 15 rokov s PAH, pričom dávkovanie záviselo od telesnej hmotnosti 2 mg/kg dvakrát denne. V tejto štúdií sa expozícia bosentanu znížila s časom spôsobom konzistentným so znalosťami o autoindukčných vlastnostiach bosentanu. Stredné hodnoty AUC (CV %) bosentanu u pediatrických pacientov liečených 31,25; 62,5 alebo 125 mg dvakrát denne boli 3 496 (49), 5428 (79) a 6 124 (27) ng·h/ml v uvedenom poradí a boli nižšie než hodnota 8 149 (47) ng·h/ml pozorovaná u dospelých pacientov s PAH, ktorí boli liečení dávkou 125 mg dvakrát denne. V rovnovážnom stave systémová dostupnosť u pediatrických pacientov vážiach 10 – 20 kg, 20 – 40 kg a > 40 kg tvorila v uvedenom poradí 43 %, 67 % a 75 % systémovej dostupnosti u dospelých.

V štúdií AC-052-365 (FUTURE 1) boli podávané dispergovateľné tablety u 36 detí s PAH vo veku 2 – 11 rokov. Nepozorovala sa žiadna dávková úmernosť, rovnovážne plazmatické hladiny bosentanu a AUC boli podobné pri perorálnej dávke 2 a 4 mg/kg (AUC_τ bol 3 577 ng·h/ml pri dávke 2 mg/kg dvakrát denne a 3 371 ng·h/ml pri dávke 4 mg/kg dvakrát denne). Priemerná expozícia bosentanu u týchto pediatrických pacientov predstavovala približne polovicu expozície u dospelých pacientov pri dávke 125 mg dvakrát denne, ale preukázala výraznú zhodu so závermi u dospelých pacientov.

V štúdií AC-052-373 (FUTURE 3), používajúcej dispergovateľné tablety bola expozícia bosentanu u pacientov liečených dávkou 2 mg/kg dvakrát denne porovnateľná s expozíciou v štúdií FUTURE 1. V celkovej populácii (n = 31) viedla dávka 2 mg/kg dvakrát denne k dennej expozícii 8 535 ng·h/ml; AUC_τ bola 4 268 ng·h/ml (CV: 61 %). U pacientov vo veku medzi 3 mesiacmi a 2 rokmi bola denná expozícia 7 879 ng·h/ml; AUC_τ bola 3 939 ng·h/ml (CV: 72 %). U pacientov vo veku medzi 3 mesiacmi a 1 rokom (n = 2) bola AUC_τ 5 914 ng·h/ml (CV: 85 %) a u pacientov vo veku medzi 1 rokom a 2 rokmi (n = 7) bola AUC_τ 3 507 ng·h/ml (CV: 70 %). U pacientov starších ako 2 roky (n = 22) bola denná expozícia 8 820 ng·h/ml; (AUC_τ bola 4 410 ng·h/ml) (CV: 58 %). Dávkovanie bosentanu 2 mg/kg trikrát denne expozíciu nezvyšovalo; denná expozícia bola 7 275 ng·h/ml, (CV: 83 %, n = 27).

Na základe záverov štúdií BREATHE-3, FUTURE 1 a FUTURE 3 sa javí, že u pediatrických pacientov expozícia bosentanu dosahuje *plateau* pri nižších dávkach ako u dospelých pacientov, a že dávky vyššie ako 2 mg/kg dvakrát denne (4 mg/kg dvakrát denne alebo 2 mg/kg trikrát denne) u pediatrických pacientov nedosiahnu vyššiu expozíciu bosentanu.

V štúdií AC-052-391 (FUTURE 4) vykonanej na novorodencoch sa koncentrácie bosentanu v priebehu prvého dávkovacieho intervalu pomaly a kontinuálne zvyšovali, čo viedlo k nízkej expozícii (AUC₀₋₁₂ v celej krvi: 164 ng·h/ml, n = 11). V rovnovážnom stave AUC bola 6 165 ng·h/ml (CV: 133 %, n = 7), čo sa podobá expozícii pozorovanej u dospelých pacientov s PAH liečených 125 mg dvakrát denne, pričom sa berie do úvahy distribučný pomer krv/plazma 0,6.

Dôsledky týchto záverov ohľadom hepatotoxicity nie sú známe. Pohlavie a súbežné používanie intravenózne aplikovaného epoprostenolu nemajú signifikantný vplyv na farmakokinetiku bosentanu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A) neboli vo farmakokinetike pozorované žiadne významné zmeny. V rovnovážnom stave bola hodnota AUC bosentanu o 9 % vyššia a hodnota AUC aktívneho metabolitu Ro 48-5033 o 33 % vyššia u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

Vplyv stredne ťažkej poruchy funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B) na farmakokinetiku bosentanu a jeho primárneho metabolitu Ro 48-5033 bol sledovaný v štúdií, ktorá zahŕňala 5 pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou s pridruženou portálnou hypertenziou a poruchou pečene (Childovo-Pughovo skóre B) a 3 pacientov s PAH z iných príčin a s normálnou funkciou pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene triedy B podľa Childa-Pugha bola AUC v rovnovážnom stave (95 % IS) 360 (212 – 613) ng·h/ml, t. j. 4,7-krát vyššia a priemerná AUC (95 % IS) aktívneho metabolitu Ro 48-5033 bola 106 (58,4 – 192) ng·h/ml t. j. 12,4-krát vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou pečene (bosentan: priemerná AUC [95 % IS]: 76,1 [9,07 – 638] ng·h/ml; Ro 48-5033: priemerná AUC [95 % IS] 8,57 [1,28 – 57,2] ng·h/ml). Hoci počet zaradených pacientov bol obmedzený a vysoko variabilný, tieto dáta naznačujú výrazné zvýšenie expozície bosentanu a jeho primárneho metabolitu Ro 48-5033 u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B).

Farmakokinetika bosentanu sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene triedy C podľa Childa-Pugha. Tracleer je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene t. j. Childovo-Pughovo skóre B alebo C (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15 – 30 ml/min) sa plazmatická hladina bosentanu znížila približne o 10 %. Plazmatické hladiny metabolitov bosentanu sa u týchto pacientov zvýšili asi dvakrát v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek. Ak pacient trpí poruchou funkcie obličiek, úprava dávky nie je nutná. Neexistuje špecifická klinická skúsenosť s pacientmi podstupujúcimi dialýzu. Na základe fyzikálno-chemických vlastností a vysokého stupňa väzby na plazmatické proteíny sa neočakáva, že by bosentan bol v signifikantnej miere odstránený z cirkulácie dialýzou (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Dvojročná štúdia karcinogenity u myší ukázala zvýšený kombinovaný výskyt hepatocelulárnych adenómov a karcinómov u samcov, nie však u samíc, s plazmatickými hladinami asi dvakrát až štyrikrát vyššími než plazmatické hladiny, ktoré sa dosiahli v liečebnej dávke u ľudí. U potkanov vyvolalo perorálne podávanie bosentanu počas 2 rokov nízke, signifikantné zvýšenie kombinovaného výskytu tyroidných folikulárnych bunkových adenómov a karcinómov u samcov, nie však u samíc, s plazmatickými hladinami asi 9- až 14-krát vyššími než plazmatické hladiny, ktoré sa dosiahli pri liečebnej dávke u ľudí. Bosentan bol negatívny v testoch genotoxicity. U potkanov bola bosentanom vyvolaná mierna tyroidná hormonálna dysbalancia. Nedokázalo sa však, že by bosentan ovplyvňoval tyroidné funkcie u ľudí (tyroxín, TSH).

Vplyv bosentanu na mitochondriálne funkcie nie je známy.

Ukázalo sa, že bosentan je teratogénny u potkanov pri plazmatických hladinách 1,5-krát vyšších než plazmatické hladiny, ktoré boli dosiahnuté v liečebnej dávke u ľudí. Teratogénne efekty vrátane malformácie hlavy, faciálnych oblastí a veľkých ciev boli závislé od dávky. Podobné typy malformácií pozorované s inými antagonistami ET receptora a u myší s vyradenými ET receptormi naznačujú skupinový efekt. U žien vo fertilnom veku sa musia prijať príslušné preventívne opatrenia (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.6).

S chronickým podávaním antagonistov endotelínového receptora hlodavcom sa spája rozvoj testikulárnej tubulárnej atrofie a zhoršenie fertility.

V štúdiách fertility samcov a samíc potkanov nebol pozorovaný žiadny vplyv na počet spermií, motilitu a životnosť, ani na schopnosť páriť sa alebo na plodnosť, pri 21-násobných respektíve 43-násobných plazmatických hladinách než sú očakávané liečebné hladiny u ľudí. Neexistoval ani žiadny nežiaduci vplyv na vývoj pre-implantovaného embrya alebo na implantáciu.

Ľahko zvýšená incidencia testikulárnej tubulárnej atrofie bola pozorovaná u potkanov, ktorým sa podával bosentan perorálne v dávkach 125 mg/kg/deň (asi 4-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí a najnižšej testovacej dávky) počas 2 rokov, nie však v dávkach až 1 500 mg/kg/deň (asi 50-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí) počas 6 mesiacov. V štúdii toxicity na juvenilných potkanoch, kde boli potkany liečené od 4. dňa po vrhu do dospelosti, bolo po odstavení pozorované zníženie absolútnej hmotnosti semenníkov a nadsemenníkov a zníženie počtu spermií v nadsemenníkoch. Hladina pri ktorej sa nepozorujú žiadne účinky (NOAEL) bola 21-násobkom (21 dní po vrhu) a 2,3-násobkom (69 dní po vrhu) ľudskej terapeutickkej expozície.

21 dní po vrhu neboli po 7-násobku (samci) a 19-násobku (samice) ľudskej terapeutickkej expozície zistené žiadne účinky na celkový vývoj, rast, senzorické a kognitívne funkcie a reprodukčné schopnosti. V dospelosti (69 dní po vrhu) neboli zistené žiadne účinky bosentanu pri 1,3-násobku (samci) a 2,6-násobku (samice) terapeutickkej expozície u detí s PAH.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý
Sodná soľ kroskarmelózy
Koloidný oxid kremičitý bezvodý
Kyselina vínna
Tutti frutti príchuť
Aspartám (E951)
Acesulfám draselný
Stearan horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Zostávajúce časti rozdelenej tablety možno skladovať pri izbovej teplote a treba ich spotrebovať v priebehu nasledujúcich 7 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Alu/Alu blistre s obsahom 14 dispergovateľných tabliet.
Škatuľa obsahuje 56 dispergovateľných tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a zaobchádzanie s liekom

Dispergovateľné tablety sú uložené v blistri bezpečnom pre deti.

Každá dispergovateľná tableta sa rozpúšťa vo vode, vzniká tak tekutý liek pridaním tablety k menšiemu množstvu vody na lyžičke, použitím dostatočného množstva vody, aby pokrylo celú tabletu. Po úplnom rozpustení tablety sa tekutina podá pacientovi.

Pokiaľ je to potrebné, tabletu možno deliť pozdĺž deliacich rýh na povrchu. Podržte tabletu medzi palcom a ukazovákom, deliacou ryhou smerom hore a rozlomte tabletu pozdĺž deliacej ryhy (pozri obrázok nižšie).



Zostávajúce časti rozdelenej dispergovateľnej tablety možno skladovať pri izbovej teplote a treba ich spotrebovať v priebehu nasledujúcich 7 dní.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/02/220/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. mája 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. apríla 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Vzdelávací program pozostáva z karty pre pacienta, ktorú má mať pacient. Hlavným cieľom karty pre pacienta je poučiť pacientov o dôležitých bezpečnostných informáciách, na ktoré musia pamätať pred liečbou Tracleerom a počas nej.

Cieľom karty pre pacienta, ktorá je súčasťou balenia lieku, je:

- zvýšiť povedomie pacientov o potrebe pravidelných krvných testov pečenejových funkcií.
- informovať pacientov o nutnosti zabrániť tehotenstvu a zabezpečiť účinné metódy antikoncepcie.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATUĽA SO 14, 56 A 112 TABLETAMI**

VONKAJŠIA ŠKATUĽA/BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Tracleer 62,5 mg filmom obalené tablety

bosentan

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 62,5 mg bosentanu (vo forme monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet

56 filmom obalených tabliet

112 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME

Tracleer 62,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATULE S 56 A 112 TABLETAMI**

VONKAJŠIA ŠKATUĽA/BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Tracleer 125 mg filmom obalené tablety

bosentan

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 125 mg bosentanu (vo forme monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 filmom obalených tabliet

112 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME

Tracleer 125 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATULE S 56 TABLETAMI**

VONKAJŠIA ŠKATULE/BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Tracleer 32 mg dispergovateľné tablety

bosentan

2. LIEČIVO

Každá dispergovateľná tableta obsahuje 32 mg bosentanu (vo forme monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Aspartám (E951), pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.
Aspartám (E951) môže byť škodlivý pre pacientov s fenylketonúriou.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 dispergovateľných tabliet (14 x 4)

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/220/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME

Tracleer 32 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽA S 56 TABLETAMI

OZNAČENIE VONKAJŠEJ ŠKATULE A FIAŠE/FIAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Tracleer 62,5 mg filmom obalené tablety

bosentan

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 62,5 mg bosentanu (vo forme monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Neprehĺtajte sušidlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

Použite do 30 dní od prvého otvorenia.

Dátum otvorenia:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/220/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME (TÝKA SA LEN ŠKATULE)

Tracleer 62,5 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD (TÝKA SA
LEN ŠKATULE)**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM (TÝKA
SA LEN ŠKATULE)**

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE
ŠKATULE S 56 TABLETAMI**

OZNAČENIE VONKAJŠEJ ŠKATULE A FIAŠE/FIAŠE

1. NÁZOV LIEKU

Tracleer 125 mg filmom obalené tablety

bosentan

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 125 mg bosentanu (vo forme monohydrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Vnútorne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Neprehĺtajte sušidlo.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

Použite do 30 dní od prvého otvorenia.

Dátum otvorenia:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/02/220/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILOVOM PÍSME (TÝKA SA LEN ŠKATULE)

Tracleer 125 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD (TÝKA SA LEN ŠKATULE)

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM (TÝKA SA LEN ŠKATULE)

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Tracleer 62,5 mg filmom obalené tablety

bosentan

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag Int

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Tracleer 125 mg filmom obalené tablety

bosentan

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag Int

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Tracleer 32 mg dispergovateľné tablety

bosentan

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag Int

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {MM/RRRR}

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

KARTA PRE PACIENTA

((Predný obal))

Dôležité bezpečnostné upozornenia pre pacientov, ktorí užívajú

Tracleer (bosentan)

Táto kartička obsahuje dôležité informácie o lieku Tracleer. Prosím, prečítajte si túto kartičku pozorne, skôr ako začnete liečbu Tracleerom.

Vaše meno: _____

Lekár, ktorý liek predpísal: _____

Ak máte otázky, ktoré sa týkajú Tracleeru, opýtajte sa svojho lekára.

Janssen-Cilag International NV

((Zadný obal))

Antikoncepcia

Používate alebo užívate v súčasnosti antikoncepciu?

☐ Áno _____ ☐ Nie _____

Ak áno, napíšte sem názvy

Pri vašej najbližšej návšteve si vezmite túto kartičku k svojmu lekárovi alebo gynekológovi a on/ona vám bude vedieť poradiť, či potrebujete doplnkovú alebo alternatívnu metódu antikoncepcie.

((Vnútná strana 1))

Pokiaľ ste žena v plodnom veku, prečítajte si, prosím, pozorne túto stranu

Tehotenstvo

Tracleer môže poškodiť vývoj plodu. Preto nesmiete užívať Tracleer, pokiaľ ste tehotná a takisto nesmiete otehotnieť počas užívania Tracleeru.

Okrem toho, pokiaľ sa liečite na pľúcnu hypertenziu, tehotenstvo môže závažne zhoršiť príznaky vášho ochorenia. Ak máte podozrenie, že by ste mohli byť tehotná, oznámte to svojmu lekárovi alebo gynekológovi.

Antikoncepcia

Hormonálna antikoncepcia – ako je antikoncepcia na vnútorné použitie alebo tabletky na kontrolu počatia, hormonálne injekcie, implantáty, alebo náplasti proti počatiu, nie sú spoľahlivým spôsobom, ktorý zabráni otehotneniu u žien užívajúcich Tracleer. Navyše ku ktorémukoľvek z týchto typov hormonálnej antikoncepcie musíte použiť bariérovú antikoncepciu – kondóm, vaginálnu diafragmu alebo antikoncepčnú špongiu ako doplnkovú antikoncepčnú metódu k hormonálnej antikoncepcii. Akékoľvek prípadné otázky určite prediskutujte so svojim lekárom alebo gynekológom – doplňte detaily na opačnej strane tejto kartičky a pri najbližšej návšteve kartičku vezmite k svojmu lekárovi alebo gynekológovi.

Pred začatím liečby Tracleerom, ako aj každý mesiac počas liečby, sa máte podrobiť tehotenskému testu, a to aj v prípade, keď si myslíte, že nie ste tehotná.

Dátum prvého mesačného testu: _____

((Vnútná strana 2))

Krvný test na stanovenie funkcie pečene

U niektorých pacientov užívajúcich Tracleer sa objavili abnormálne výsledky v testoch pečeňových funkcií. Počas liečby Tracleerom váš lekár vykoná pravidelné krvné testy, aby zistil zmeny funkcie vašej pečene.

Nezabudnite na pečeňové krvné testy každý mesiac.

Po zvýšení dávky sa uskutoční dodatočný test po 2 týždňoch.

Dátum prvého mesačného testu: _____

Harmonogram vašich mesačných pečeňových testov:

☐ Január _____ ☐ Máj _____ ☐ September _____

☐ Február _____ ☐ Jún _____ ☐ Október _____

☐ Marec _____ ☐ Júl _____ ☐ November _____

☐ Apríl _____ ☐ August _____ ☐ December _____

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tracleer 62,5 mg filmom obalené tablety

Tracleer 125 mg filmom obalené tablety

bosentan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tracleer a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tracleer
3. Ako užívať Tracleer
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tracleer
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tracleer a na čo sa používa

Tablety Tracleeru obsahujú bosentan, ktorý blokuje prirodzený hormón nazývaný endotelín 1 (ET-1), ktorý spôsobuje zužovanie ciev. Tracleer preto spôsobuje rozšírenie ciev a patrí do skupiny liekov nazývanej „blokátory endotelínových receptorov“.

Tracleer sa používa na liečbu:

- **Pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH):** PAH je chorobou vážne zúžených ciev v pľúcach, ktorá spôsobuje vysoký krvný tlak v cievach (pľúcnych tepnách), ktoré transportujú krv zo srdca do pľúc. Tento tlak redukuje množstvo kyslíka, ktoré sa môže dostať do krvi v pľúcach a sťažuje tak fyzickú aktivitu. Tracleer rozširuje pľúcne tepny a uľahčuje tak srdcu čerpať krv do pľúc. Tento mechanizmus znižuje tlak krvi a zmierňuje tak príznaky.

Tracleer sa používa na liečbu pacientov s PAH III. triedy na zlepšenie námahovej kapacity (schopnosti vykonávať fyzickú aktivitu) a prejavov. „Trieda“ odzrkadľuje závažnosť choroby: „trieda III“ zahŕňa výrazné obmedzenie fyzickej aktivity. Niektoré zlepšenia sa ukázali aj u pacientov s triedou II PAH. „Trieda II“ zahŕňa mierne obmedzenie fyzickej aktivity. PAH, na ktorú je Tracleer určený, môže byť:

- Primárna (s neurčenou príčinou alebo dedičná)
- Spôsobená sklerodermiou (tiež nazývanou systémová skleróza, choroba spojená s abnormálnym (nezvyčajným) rastom spojivového tkaniva, ktoré podporuje kožu a iné orgány)
- Spôsobená vrodenými chybami srdca s prepojeniami srdca spôsobujúcimi abnormálny (nezvyčajný) tok krvi srdcom a pľúcami.
- **Vredov na prstoch:** (pľuzgiere na rukách a nohách) u dospelých osôb s ochorením, ktoré sa nazýva sklerodermia. Tracleer znižuje počet novovznikajúcich vredov na prstoch rúk a nôh.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tracleer

Neužívajte Tracleer

- **keď ste alergický na bosentan** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)
- **keď máte problémy s pečeňou** (opýtajte sa svojho lekára)
- **keď ste tehotná alebo môžete otehotnieť**, pretože nepoužívate spoľahlivú antikoncepcijnú metódu. Prečítajte si, prosím, informácie pri „Antikoncepcia“ a „Iné lieky a Tracleer“
- **keď používate cyklosporín A** (liečivo používané po transplantácii alebo na liečbu lupienky)

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, povedzte to svojmu lekárovi.

Upozornenia a opatrenia

Testy, ktorým vás lekár podrobí pred začiatkom liečby

- krvný test na stanovenie funkcie pečene
- krvný test na určenie chudokrvnosti (nízkej hladiny hemoglobínu)
- tehotenský test u žien v plodnom veku

U niektorých pacientov, ktorí užívali Tracleer, sa vyskytli abnormálne výsledky pečeňových testov a anémia (znížená hladina hemoglobínu).

Vyšetrenia, ktoré váš lekár počas liečby vykoná

Počas liečby Tracleerom vám bude váš lekár pravidelne robiť pečeňové testy, aby zistil zmeny funkcie pečene a hladiny hemoglobínu.

Pre všetky testy sledujte kartu pre pacienta (vo vnútri balenia Tracleeru). Počas celej liečby Tracleerom je dôležité, aby vám boli pravidelne vykonané krvné testy. Aby ste si zapamätali dátum najbližšieho testu, odporúčame vám zaznamenať si na kartu pre pacienta dátum posledného ako aj najbližšieho testu (na dátum sa opýtajte svojho lekára).

Krvné testy pečeňových funkcií

Tieto testy sa robia každý mesiac počas celej liečby Tracleerom. Pri zvýšení dávky sa doplnujúci test robí o 2 týždne po zvýšení dávky.

Krvné testy na zistenie anémie

Tieto sa robia každý mesiac počas prvých 4 mesiacov a potom každé 3 mesiace, pretože pacientom užívajúcim Tracleer hrozí chudokrvnosť.

Ak sú výsledky týchto testov abnormálne, môžu byť dôvodom, že vám váš lekár zníži dávku Tracleeru alebo ukončí liečbu Tracleerom a vykoná ďalšie testy na určenie ich príčiny.

Deti a dospievajúci

Tracleer sa neodporúča u pediatrických pacientov so systémovou sklerózou a pretrvávajúcimi vredmi na prstoch. Pozri tiež časť 3. Ako užívať Tracleer.

Iné lieky a Tracleer

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je obzvlášť dôležité, aby ste svojmu lekárovi oznámili, že používate:

- cyklosporín A (liečivo užívané po transplantáciách a na liečbu lupienky), ktorý sa nesmie užívať spolu s Tracleerom.
- sirolimus a takrolimus, čo sú liečivá používané po transplantácii a neodporúča sa ich užívať spolu s Tracleerom.
- glibenklamid (na cukrovku), rifampicín (na tuberkulózu), flukonazol (na liečbu plesní a hubových infekcií), ketokonazol (na liečbu Cushingovho syndrómu) alebo nevirapín (na HIV), pretože sa neodporúča užívať tieto lieky spolu s Tracleerom.
- iné lieky na liečbu HIV infekcie, ktoré si môžu pri užívaní s Tracleerom vyžadovať špeciálne sledovanie.
- hormonálnu antikoncepciu, ktorá, ak užívate Tracleer, nie je postačujúca ako samostatne používaná metóda antikoncepcie. Vo vnútri vášho balenia Tracleeru nájdete kartu pre pacienta,

ktorú si musíte pozorne prečítať. Váš lekár a/alebo gynekológ vám odporučí antikoncepciu, ktorá je pre vás vhodná.

- iné lieky na liečbu pľúcnej hypertenzie (pľúcneho vysokého tlaku krvi): sildenafil a tadalafil.
- warfarín (antikoagulant, proti zrážaniu krvi).
- simvastatín (používa sa na liečbu hypercholesterolémie – vysokej hladiny cholesterolu v krvi).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tracleer nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak Tracleer môže spôsobiť hypotenziu (pokles vášho tlaku krvi), ktorá môže spôsobiť, že budete pociťovať závraty, ovplyvniť váš zrak a môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť a obsluhovať stroje. Preto ak počas užívania Tracleeru cítite závraty alebo máte rozmazané videnie, neriadte vozidlá a neobsluhujte žiadne stroje alebo nástroje.

Ženy v plodnom veku

NEUŽÍVAJTE Tracleer, pokiaľ ste tehotná alebo plánujete otehotnieť.

Tehotenské testy

Tracleer môže poškodiť nenarodené dieťa, počaté pred začiatkom alebo počas liečby. Pokiaľ môžete otehotnieť, lekár vás požiada, aby ste sa pred začiatkom liečby a potom pravidelne počas celej liečby Tracleerom podrobili tehotenskému testu.

Antikoncepcia

Pokiaľ počas liečby Tracleerom môžete otehotnieť, používajte spoľahlivé metódy kontroly počatia (antikoncepciu). Počas užívania Tracleeru vám váš lekár alebo gynekológ odporučí spoľahlivé metódy antikoncepcie. Keďže Tracleer môže spôsobiť, že hormonálna antikoncepcia (napr. podávaná ústami, injekčná, implantáty alebo náplasti) nebude účinná, takáto metóda nie je sama o sebe spoľahlivá. Preto, ak používate hormonálnu antikoncepciu, musíte používať aj bariérovú antikoncepciu (napr. ženský kondóm, vaginálnu diafragmu, antikoncepčnú špongiu alebo váš partner musí tiež použiť kondóm). Vo vnútri balenia Tracleeru nájdete kartu pre pacienta. Musíte ju vyplniť a pri najbližšej návšteve si ju vezmite k svojmu lekárovi alebo gynekológovi, aby mohol rozhodnúť, či potrebujete doplnkovú alebo alternatívnu spoľahlivú metódu antikoncepcie. Ak ste v plodnom veku, v priebehu liečby Tracleerom sa odporúčajú tehotenské testy raz za mesiac.

Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak počas užívania Tracleeru otehotníte alebo v blízkej dobe plánujete otehotnieť.

Dojčenie

Tracleer prechádza do materského mlieka. Ak vám lekár predpísal Tracleer, odporúča sa prestať dojčiť, pretože nie je známe, či môže Tracleer v materskom mlieku uškodiť vášmu dieťaťu. Porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.

Plodnosť

Ak ste muž užívajúci Tracleer, je možné, že tento liek môže znížiť počet spermií. Nie je možné vylúčiť, že to môže mať vplyv na vašu schopnosť splodiť dieťa. Ak máte akékoľvek otázky alebo obavy, poraďte sa so svojím lekárom.

Tracleer obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Tracleer

Liečbu Tracleerom môže začať a sledovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou PAH alebo systémovej sklerózy. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tracleer a jedlo a nápoje

Tracleer sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

O odporúčaná dávka

Dospelí

Dospelí pacienti zvyčajne užívajú prvé štyri týždne 62,5 mg dvakrát denne (ráno a večer). Potom podľa vašej reakcie na Tracleer vám lekár väčšinou odporučí užívať 125 mg tablety dvakrát denne.

Deti a dospievajúci

Odporúčané dávkovanie pre deti existuje len na liečbu PAH. Deti vo veku 1 rok a staršie začínajú väčšinou liečbu Tracleerom dávkou 2 mg na kg telesnej hmotnosti dvakrát denne (ráno a večer). Váš lekár vám odporučí dávkovanie.

Mali by ste tiež vedieť, že Tracleer je dostupný aj vo forme 32 mg dispergovateľných tabliet, ktoré majú umožniť správne a jednoduchšie dávkovanie u detí a pacientov s nízkou telesnou hmotnosťou alebo problémami s prehĺtaním filmom obalených tabliet.

Ak sa vám zdá, že účinok Tracleeru je príliš silný alebo príliš slabý, povedzte to svojmu lekárovi. Lekár posúdi, či sa nemusí zmeniť dávkovanie lieku.

Ako užívať Tracleer

Tablety máte prehltnúť s vodou (ráno a večer). Tablety sa môžu užiť s jedlom alebo bez jedla.

Ak užijete viac Tracleeru, ako máte

Ak užijete viac tabliet, ako vám bolo určené, ihneď kontaktujte svojho lekára.

Ak zabudnete užiť Tracleer

Ak zabudnete užiť Tracleer, vezmite si dávku hneď, ako si spomeniete, potom pokračujte v užívaní vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Tracleer

Náhle ukončenie liečby Tracleerom môže zhoršiť príznaky ochorenia. Neukončujte užívanie Tracleeru, kým to neurčí lekár. Lekár vám môže odporučiť, aby ste niekoľko dní pred úplným ukončením liečby znížili dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky Tracleeru sú:

- abnormálne (nezvyčajné) výsledky pečeňových testov, ktoré sa môžu vyskytnúť u viac ako 1 z 10 pacientov
- anémia (chudokrvnosť), ktorá sa môže vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí. Anémia si môže výnimočne vyžadovať krvnú transfúziu

Hodnoty vašich pečeňových testov a krvi budú počas liečby Tracleerom monitorované (pozri časť 2). Je dôležité, aby ste podstúpili tieto testy tak, ako určí váš lekár.

Príznaky problémov s pečeňou:

- nevoľnosť (pocit na vracanie)
- vracanie
- horúčka (vysoká telesná teplota)

- bolesť žalúdka (brucha)
- žltacka (žlté zafarbenie kože a očných bielkov)
- tmavo zafarbený moč
- svrbenie kože
- letargia a únava (neobvyklá únava alebo vyčerpanie)
- syndróm podobný chrípke (bolesť kĺbov a svalov s horúčkou)

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi.**

Iné vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb):

- bolesť hlavy
- opuch (opuch dolných končatín, členkov alebo iné príznaky zadržiavania tekutín)

Časté (môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb):

- sčervenanie alebo sčervenanie kože
- precitlivosť (zahŕňajúca zápal na koži, svrbenie, červený výsev na koži)
- refluxná choroba pažeráka (návrat kyseliny)
- hnačka
- synkopa (náhla strata vedomia)
- palpácie (rýchly alebo nepravidelný srdcový pulz)
- nízky tlak krvi
- upchatý nos

Menej časté (môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb):

- trombocytopenia (znížený počet krvných doštičiek)
- neutropénia/leukopénia (znížený počet bielych krviniek)
- zvýšené hodnoty pečeňových testov s hepatitídou (zápal pečene) vrátane možného zhoršenia skrytej hepatitídy a/alebo so žltackou (žlté sfarbenie kože a očných bielkov)

Zriedkavé (môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000** osôb):

- anafylaxia (celková alergická reakcia), angioedém (opuch, najčastejšie očí, pier, jazyka alebo hrdla)
- cirhóza (stvrdnutie) pečene, zlyhanie pečene (vážna porucha pečeňových funkcií)

S neznámou frekvenciou (frekvencia sa nedá určiť z dostupných údajov) bolo tiež hlásené rozmazané videnie.

Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Hlásené vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich liečených Tracleerom boli rovnaké ako u dospelých.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tracleer

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP”.
V prípade bielych fliaš z polyetylénu s vysokou hustotou použite do 30 dní od prvého otvorenia.

PVC/PE/PVDC/Al blistre:

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Biele fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou:

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tracleer obsahuje

- **Tracleer 62,5 mg filmom obalené tablety:** liečivo je bosentan vo forme monohydrátu. Každá tableta obsahuje 62,5 mg bosentanu (vo forme monohydrátu).
- **Tracleer 125 mg filmom obalené tablety:** liečivo je bosentan vo forme monohydrátu. Každá tableta obsahuje 125 mg bosentanu (vo forme monohydrátu).
- **Ďalšie zložky** v jadre tablety sú kukuričný škrob, hydrolyzát škrobu, sodná soľ karboxymetylškrobu A, povidón, glyceroldibehenát a stearan horečnatý. **Obal tablety** obsahuje hypromelózu, triacetín, mastenec, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172) a etylcelulózu.

Ako vyzerá Tracleer a obsah balenia

Tracleer 62,5 mg filmom obalené tablety:

Tracleer 62,5 mg, filmom obalené tablety sú oranžovobiele, okrúhle, filmom obalené tablety s vyrazeným označením „62,5” na jednej strane.

PVC/PE/PVDC/aluminiové blistre obsahujú **14 filmom obalených tabliet**. Škatuľa obsahuje 14, 56 alebo 112 filmom obalených tabliet (Tracleer 62,5 mg filmom obalené tablety).

Biele fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou so silikagélovým sušidlom obsahujúce 56 filmom obalených tabliet. Škatuľa obsahuje 56 filmom obalených tabliet (Tracleer 62,5 mg filmom obalené tablety).

Neprehltajte sušidlo.

Tracleer 125 mg filmom obalené tablety:

Tracleer 125 mg, filmom obalené tablety sú oranžovobiele, okrúhle, filmom obalené tablety s vyrazeným označením „125” na jednej strane.

PVC/PE/PVDC/aluminiové blistre obsahujú **14 filmom obalených tabliet**. Škatuľa obsahuje 56 alebo 112 filmom obalených tabliet (Tracleer 125 mg filmom obalené tablety).

Biele fľaše z polyetylénu s vysokou hustotou so silikagélovým sušidlom obsahujúce 56 filmom obalených tabliet. Škatuľa obsahuje 56 filmom obalených tabliet (Tracleer 125 mg filmom obalené tablety).

Neprehltajte sušidlo.

Všetky veľkosti balenia nemusia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

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

Portugal

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Tracleer 32 mg dispergovateľné tablety bosentan

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tracleer a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tracleer
3. Ako užívať Tracleer
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tracleer
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tracleer a na čo sa používa

Tablety Tracleeru obsahujú bosentan, ktorý blokuje prirodzený hormón nazývaný endotelín 1 (ET-1), ktorý spôsobuje zužovanie ciev. Tracleer preto spôsobuje rozšírenie ciev a patrí do skupiny liekov nazývanej „blokátory endotelínových receptorov“.

Tracleer sa používa na liečbu:

- **Plúcnej artériovej hypertenzie (PAH):** PAH je chorobou vážne zúžených ciev v pľúcach, ktorá spôsobuje vysoký krvný tlak v cievach (plúcnych tepnách), ktoré transportujú krv zo srdca do pľúc. Tento tlak redukuje množstvo kyslíka, ktoré sa môže dostať do krvi v pľúcach a sťažuje tak fyzickú aktivitu. Tracleer rozširuje pľúcne tepny a uľahčuje tak srdcu čerpať krv do pľúc. Tento mechanizmus znižuje tlak krvi a zmierňuje tak príznaky.

Tracleer sa používa na liečbu pacientov s PAH III. triedy na zlepšenie námahovej kapacity (schopnosti vykonávať fyzickú aktivitu) a prejavov. „Trieda“ odzrkadľuje závažnosť choroby: „trieda III“ zahŕňa výrazné obmedzenie fyzickej aktivity. Niektoré zlepšenia sa ukázali aj u pacientov s triedou II PAH. „Trieda II“ zahŕňa mierne obmedzenie fyzickej aktivity. PAH, na ktorú je Tracleer určený, môže byť:

- Primárna (s neurčenou príčinou alebo dedičná);
- Spôsobená sklerodermiou (tiež nazývanou systémová skleróza, choroba spojená s abnormálnym (nezvyčajným) rastom spojivového tkaniva, ktoré podporuje kožu a iné orgány);
- Spôsobená vrodenými chybami srdca s prepojeniami srdca spôsobujúcimi abnormálny (nezvyčajný) tok krvi srdcom a pľúcami.
- **Vredov na prstoch:** (pľuzgiere na rukách a nohách) u dospelých osôb s ochorením, ktoré sa nazýva sklerodermia. Tracleer znižuje počet novovznikajúcich vredov na prstoch rúk a nôh.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Tracleer

Neužívajte Tracleer

- **keď ste alergický na bosentan** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6)

- **keď máte problémy s pečeňou** (opýtajte sa svojho lekára)
- **keď ste tehotná alebo môžete otehotnieť**, pretože nepoužívate spoľahlivú antikoncepcnú metódu. Prečítajte si, prosím, informácie pri „Antikoncepcia” a „Iné lieky a Tracleer”
- **keď používate cyklosporín A** (liečivo používané po transplantácii alebo na liečbu lupienky)

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, povedzte to svojmu lekárovi.

Upozornenia a opatrenia

Testy, ktorým vás lekár podrobí pred začiatkom liečby

- krvný test na stanovenie funkcie pečene
- krvný test na určenie chudokrvnosti (nízkej hladiny hemoglobínu)
- tehotenský test u žien v plodnom veku

U niektorých pacientov, ktorí užívali Tracleer, sa vyskytli abnormálne výsledky pečeňových testov a anémia (znížená hladina hemoglobínu).

Vyšetrenia, ktoré váš lekár počas liečby vykoná

Počas liečby Tracleerom vám bude váš lekár pravidelne robiť pečeňové testy, aby zistil zmeny funkcie pečene a hladiny hemoglobínu.

Pre všetky testy sledujte kartu pre pacienta (vo vnútri balenia Tracleeru). Počas celej liečby Tracleerom je dôležité, aby vám boli pravidelne vykonané krvné testy. Aby ste si zapamätali dátum najbližšieho testu, odporúčame vám zaznamenať si na kartu pre pacienta dátum posledného ako aj najbližšieho testu (na dátum sa opýtajte svojho lekára).

Krvné testy pečeňových funkcií

Tieto testy sa robia každý mesiac počas celej liečby Tracleerom. Pri zvýšení dávky sa doplňujúci test robí o 2 týždne po zvýšení dávky.

Krvné testy na zistenie anémie

Tieto sa robia každý mesiac počas prvých 4 mesiacov a potom každé 3 mesiace, pretože pacientom užívajúcim Tracleer hrozí chudokrvnosť.

Ak sú výsledky týchto testov abnormálne, môžu byť dôvodom, že vám váš lekár zníži dávku Tracleeru alebo ukončí liečbu Tracleerom a vykoná ďalšie testy na určenie ich príčiny.

Deti a dospievajúci

Tracleer sa neodporúča u pediatrických pacientov so systémovou sklerózou a pretrvávajúcimi vredmi na prstoch. Pozri tiež časť 3. Ako užívať Tracleer.

Iné lieky a Tracleer

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je obzvlášť dôležité, aby ste svojmu lekárovi oznámili, že používate:

- cyklosporín A (liečivo užívané po transplantáciách a na liečbu lupienky), ktorý sa nesmie užívať spolu s Tracleerom.
- sirolimus a takrolimus, čo sú liečivá používané po transplantácii a neodporúča sa ich užívať spolu s Tracleerom.
- glibenklamid (na cukrovku), rifampicín (na tuberkulózu), flukonazol (na liečbu plesní a hubových infekcií), ketokonazol (na liečbu Cushingovho syndrómu) alebo nevirapín (na HIV), pretože sa neodporúča užívať tieto lieky spolu s Tracleerom.
- iné lieky na liečbu HIV infekcie, ktoré si môžu pri užívaní s Tracleerom vyžadovať špeciálne sledovanie.
- hormonálnu antikoncepciu, ktorá, ak užívate Tracleer, nie je postačujúca ako samostatne používaná metóda antikoncepcie. Vo vnútri vášho balenia Tracleeru nájdete kartu pre pacienta, ktorú si musíte pozorne prečítať. Váš lekár a/alebo gynekológ vám odporučí antikoncepciu, ktorá je pre vás vhodná.

- iné lieky na liečbu pľúcnej hypertenzie (pľúcneho vysokého tlaku krvi): sildenafil a tadalafil.
- warfarín (antikoagulant, proti zrážaniu krvi).
- simvastatín (používa sa na liečbu hypercholesterolémie – vysokej hladiny cholesterolu v krvi).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tracleer nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak Tracleer môže spôsobiť hypotenziu (pokles vášho tlaku krvi), ktorá môže spôsobiť, že budete pociťovať závraty, ovplyvniť váš zrak a môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť a obsluhovať stroje. Preto ak počas užívania Tracleeru cítite závraty alebo máte rozmazané videnie, neriadte vozidlá a neobsluhujte žiadne stroje alebo nástroje.

Ženy v plodnom veku

NEUŽÍVAJTE Tracleer, pokiaľ ste tehotná alebo plánujete otehotnieť.

Tehotenské testy

Tracleer môže poškodiť nenarodené dieťa, počaté pred začiatkom alebo počas liečby. Pokiaľ môžete otehotnieť, lekár vás požiada, aby ste sa pred začiatkom liečby a potom pravidelne počas celej liečby Tracleerom podrobili tehotenskému testu.

Antikoncepcia

Pokiaľ počas liečby Tracleerom môžete otehotnieť, používajte spoľahlivé metódy kontroly počatia (antikoncepciu). Počas užívania Tracleeru vám váš lekár alebo gynekológ odporučí spoľahlivé metódy antikoncepcie. Keďže Tracleer môže spôsobiť, že hormonálna antikoncepcia (napr. podávaná ústami, injekčná, implantáty alebo náplasti) nebude účinná, takáto metóda nie je sama o sebe spoľahlivá. Preto, ak používate hormonálnu antikoncepciu, musíte používať aj bariérovú antikoncepciu (napr. ženský kondóm, vaginálnu diafragmu, antikoncepčnú špongiu alebo váš partner musí tiež použiť kondóm). Vo vnútri balenia Tracleeru nájdete kartu pre pacienta. Musíte ju vyplniť a pri najbližšej návšteve si ju vezmite k svojmu lekárovi alebo gynekológovi, aby mohol rozhodnúť, či potrebujete doplnkovú alebo alternatívnu spoľahlivú metódu antikoncepcie. Ak ste v plodnom veku, v priebehu liečby Tracleerom sa odporúčajú tehotenské testy raz za mesiac.

Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak počas užívania Tracleeru otehotníte alebo v blízkej dobe plánujete otehotnieť.

Dojčenie

Tracleer prechádza do materského mlieka. Ak vám lekár predpísal Tracleer, odporúča sa prestať dojčiť, pretože nie je známe, či môže Tracleer v materskom mlieku uškodiť vášmu dieťaťu. Porozprávajte sa o tom so svojím lekárom.

Plodnosť

Ak ste muž užívajúci Tracleer, je možné, že tento liek môže znížiť počet spermií. Nie je možné vylúčiť, že to môže mať vplyv na vašu schopnosť splodiť dieťa. Ak máte akékoľvek otázky alebo obavy, poraďte sa so svojím lekárom.

Tracleer obsahuje aspartám a sodík

Tento liek obsahuje 3,7 mg aspartámu v jednej dispergovateľnej tablete. Aspartám je zdrojom fenylalanínu. Môže byť škodlivý, ak máte fenylketonúriu (PKU, z angl. phenylketonuria), zriedkavú genetickú poruchu, pri ktorej sa hromadí látka fenylalanín, pretože telo ju nevie správne odstrániť.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Tracleer

Liečbu Tracleerom môže začať a sledovať iba lekár so skúsenosťami s liečbou PAH alebo systémovej sklerózy. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Tracleer a jedlo a nápoje

Tracleer sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Odporúčaná dávka

Dospelí

Dospelí pacienti zvyčajne užívajú prvé štyri týždne 62,5 mg dvakrát denne (ráno a večer). Potom podľa vašej reakcie na Tracleer vám lekár väčšinou odporučí užívať 125 mg tablety dvakrát denne.

Deti a dospievajúci

Odporúčané dávkovanie pre deti existuje len na liečbu PAH. Deti vo veku 1 rok a staršie začínajú väčšinou liečbu Tracleerom dávkou 2 mg na kg telesnej hmotnosti dvakrát denne (ráno a večer). Váš lekár vám odporučí dávkovanie.

Pokiaľ je to potrebné, dispergovateľnú tabletu možno rozdeliť pozdĺž deliacich rýh na štyri rovnaké časti.

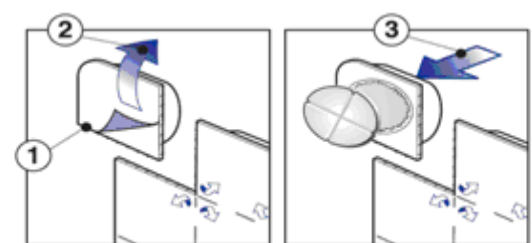
Ak sa vám zdá, že účinok Tracleeru je príveľmi silný alebo príveľmi slabý, povedzte to svojmu lekárovi. Lekár posúdi, či sa nemusí zmeniť dávkovanie lieku.

Ako užívať Tracleer

Tablety máte prehltnúť s vodou (ráno a večer). Tablety sa môžu užiť s jedlom alebo bez jedla.

Dispergovateľné tablety sú uložené v blistri bezpečnom pre deti.

Vybratie dispergovateľnej tablety:



1. Pozdĺž vyznačeného miesta oddelíte časť blistra s obsahom jednej tablety.
2. Odstráňte vrchné vrstvy obalu.
3. Vytlačte liek cez fóliu.

Na vytvorenie tekutého lieku je potrebné každú dispergovateľnú tabletu Tracleeru rozpustiť vo vode. Na lyžičku pridajte trochu vody. Použite dostatočné množstvo vody, aby pokrylo celú tabletu. Počkajte asi minútu, aby sa tableta úplne rozpustila, a potom všetku tekutinu prehltnite. Následne pridajte na lyžičku ešte trochu vody a aj túto prehltnite. Ak je to možné, zapite pohárom vody, aby ste si boli istý, že ste požili celý liek.

Pokiaľ je to potrebné, dispergovateľnú tabletu možno rozdeliť pozdĺž deliacich rýh. Podržte tabletu medzi palcom a ukazovákom, deliacou ryhou smerom hore a rozdeľte tabletu pozdĺž deliacej ryhy (pozri obrázok nižšie).

**Ak užijete viac Tracleeru, ako máte**

Ak užijete viac tabliet, ako vám bolo určené, ihneď kontaktujte svojho lekára.

Ak zabudnete užít Tracleer

Ak zabudnete užít Tracleer, vezmite si dávku hneď, ako si spomeniete, potom pokračujte v užívaní vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať Tracleer

Náhle ukončenie liečby Tracleerom môže zhoršiť príznaky ochorenia. Neukončujte užívanie Tracleeru, kým to neurčí lekár. Lekár vám môže odporučiť, aby ste niekoľko dní pred úplným ukončením liečby znížili dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky Tracleeru sú:

- abnormálne (nezvyčajné) výsledky pečeňových testov, ktoré sa môžu vyskytnúť u viac ako 1 z 10 pacientov
- anémia (chudokrvnosť), ktorá sa môže vyskytnúť až u 1 z 10 ľudí. Anémia si môže výnimočne vyžadovať krvnú transfúziu

Hodnoty vašich pečeňových testov a krvi budú počas liečby Tracleerom monitorované (pozri časť 2). Je dôležité aby, ste podstúpili tieto testy tak, ako určí váš lekár.

Príznaky problémov s pečeňou:

- nevoľnosť (pocit na vracanie)
- vracanie
- horúčka (vysoká telesná teplota)
- bolesť žalúdka (brucha)
- žltacka (žlté zafarbenie kože a očných bielkov)
- tmavo zafarbený moč
- svrbenie kože
- letargia a únava (neobvyklá únava alebo vyčerpanie)
- syndróm podobný chrípke (bolesť kĺbov a svalov s horúčkou)

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi.**

Iné vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb):

- bolesť hlavy
- opuch (opuch dolných končatín, členkov alebo iné príznaky zadržiavania tekutín)

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- sčervenanie alebo sčervenanie kože
- precitlivenosť (zahŕňajúca zápal na koži, svrbenie, červený výsev na koži)
- refluxná choroba pažeráka (návrat kyseliny)
- hnačka
- synkopa (náhla strata vedomia)
- palpitácie (rýchly alebo nepravidelný srdcový pulz)
- nízky tlak krvi
- upchatý nos

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- trombocytopenia (znížený počet krvných doštičiek)
- neutropénia/leukopénia (znížený počet bielych krviniek)
- zvýšené hodnoty pečeňových testov s hepatitídou (zápal pečene) vrátane možného zhoršenia skrytej hepatitídy a/alebo so žltackou (žlté sfarbenie kože a očných bielkov)

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- anafylaxia (celková alergická reakcia), angioedém (opuch, najčastejšie očí, pier, jazyka alebo hrdla)
- cirhóza (stvrdnutie) pečene, zlyhanie pečene (vážna porucha pečeňových funkcií)

S neznámou frekvenciou (frekvencia sa nedá určiť z dostupných údajov) bolo tiež hlásené rozmazané videnie.

Vedľajšie účinky u detí a dospelých

Hlásené vedľajšie účinky u detí a dospelých liečených Tracleerom boli rovnaké ako u dospelých.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tracleer

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP”.

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Zostávajúce časti rozdelenej dispergovateľnej tablety možno skladovať pri izbovej teplote a treba ich spotrebovať v priebehu nasledujúcich 7 dní.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tracleer obsahuje

- Liečivo je bosentan monohydrát. Každá dispergovateľná tableta obsahuje 32 mg bosentanu (vo forme monohydrátu).
- Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, bezvodý hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná soľ kroskarmelózy, koloidný oxid kremičitý bezvodý, kyselina vínna, tutti frutti príchuť, aspartám (E951, pozri ďalšie informácie na konci časti 2), acesulfám draselný, stearan horečnatý.

Ako vyzerá Tracleer a obsah balenia

Tracleer 32 mg dispergovateľné tablety sú svetložlté až takmer biele tablety tvaru štvorlístka na jednej strane s deliacou ryhou, umožňujúcou rozdelenie na štyri časti a na druhej strane s vyrazeným označením „32“.

Každý blister obsahuje 14 dispergovateľných tabliet: škatuľka obsahuje 56 dispergovateľných tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00

ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.