

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tracleer 62,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Tracleer 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tracleer 62,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 62,5 mg bosentan (ως μονοϋδρικό).

Tracleer 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 125 mg bosentan (ως μονοϋδρικό).

Έκδοχο με γνωστή δράση

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκία):

Tracleer 62,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χρώματος πορτοκαλί-λευκού, που φέρουν ανάγλυφη την ένδειξη “62,5” στη μία πλευρά.

Tracleer 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Οβάλ, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χρώματος πορτοκαλί-λευκού, που φέρουν ανάγλυφη την ένδειξη “125” στη μία πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ), για τη βελτίωση της ανοχής στην κόπωση και των συμπτωμάτων σε ασθενείς με λειτουργική κατηγορία III κατά WHO. Έχει διαπιστωθεί αποτελεσματικότητα στην:

- Πρωτοπαθή (ιδιοπαθή και κληρονομική) πνευμονική αρτηριακή υπέρταση
- Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση οφειλόμενη σε σκληρόδερμα, χωρίς σημαντική διάμεση πνευμονική νόσο
- Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με συγγενείς αναστομώσεις της συστηματικής-προς-πνευμονική κυκλοφορίας και φυσιολογία του Eisenmenger

Κάποιες βελτιώσεις έχουν επίσης διαπιστωθεί σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση λειτουργικής κατηγορίας II κατά WHO (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Tracleer ενδείκνυται επίσης για τη μείωση του αριθμού νέων δακτυλικών ελκών σε ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση και εξελισσόμενη νόσο δακτυλικών ελκών (βλ. παράγραφο 5.1).

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται από στόματος πρωί και βράδυ, με ή χωρίς τροφή. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να καταπίνονται με νερό.

Θα πρέπει να γίνει σύσταση στους ασθενείς να μην καταπίνουν την ξηραντική ουσία που υπάρχει στις λευκές φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας.

### Δοσολογία

#### Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται αποκλειστικά από γιατρό με πείρα στη θεραπεία της ΠΑΥ.

Στη συσκευασία περιλαμβάνεται Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς, η οποία παρέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζουν οι ασθενείς πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tracleer.

#### Ενήλικες

Σε ενήλικες ασθενείς, η θεραπεία με Tracleer πρέπει να ξεκινήσει με τη χορήγηση δόσης 62,5 mg δύο φορές την ημέρα επί 4 εβδομάδες και κατόπιν να αυξηθεί στη δόση συντήρησης των 125 mg δύο φορές την ημέρα. Οι ίδιες συστάσεις ισχύουν για την επανέναρξη του Tracleer μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Φαρμακοκινητικά δεδομένα από παιδιά έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα των παιδιών με ΠΑΥ ηλικίας από 1 έτους έως 15 ετών ήταν κατά μέσο όρο χαμηλότερες από ό,τι σε ενήλικες ασθενείς και δεν αυξήθηκαν με την αύξηση της δόσης του Tracleer άνω των 2 mg/kg βάρους σώματος ή με την αύξηση της συχνότητας δόσης από δύο φορές την ημέρα σε τρεις φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.2). Η αύξηση της δόσης ή της συχνότητας δόσης δεν θα οδηγήσει πιθανόν σε πρόσθετο κλινικό όφελος.

Με βάση αυτά τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα, όταν χρησιμοποιείται σε παιδιά με ΠΑΥ ηλικίας 1 έτους και άνω, η συνιστώμενη δόση έναρξης και συντήρησης είναι 2 mg/kg πρωί και βράδυ.

Σε νεογνά με εμμένουσα πνευμονική υπέρταση νεογνού (ΕΠΥΝ), το όφελος του bosentan δεν έχει καταδειχθεί με το θεραπευτικό πρότυπο φροντίδας. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

#### *Διαχείριση σε περίπτωση κλινικής επιδείνωσης της ΠΑΥ*

Σε περίπτωση κλινικής επιδείνωσης (π.χ., μείωση της απόστασης στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών κατά 10% τουλάχιστον, σε σύγκριση με τη μέτρηση πριν από τη θεραπεία) παρά τη θεραπεία με Tracleer επί 8 εβδομάδες τουλάχιστον (δόση-στόχος επί 4 εβδομάδες τουλάχιστον), πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές θεραπείες. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς που δεν επέδειξαν οποιαδήποτε ανταπόκριση μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας με Tracleer ενδέχεται να ανταποκριθούν ευνοϊκά στη θεραπεία μετά από άλλες 4 έως 8 εβδομάδες θεραπείας.

Σε περίπτωση όψιμης κλινικής επιδείνωσης παρά τη θεραπεία με Tracleer (δηλαδή μετά από αρκετούς μήνες θεραπείας), η θεραπεία πρέπει να επανεκτιμηθεί. Κάποιοι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται καλά στη χορήγηση 125 mg Tracleer δις ημερησίως ενδέχεται να εμφανίσουν ελαφρά βελτίωση της ανοχής στην κόπωση όταν η δόση αυξηθεί στα 250 mg δις ημερησίως. Πρέπει να διενεργηθεί προσεκτική αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι η ηπατική τοξικότητα είναι δοσοεξαρτώμενη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

## Διακοπή της θεραπείας

Η εμπειρία από περιπτώσεις απότομης διακοπής της χορήγησης Tracleer σε ασθενείς με ΠΑΥ είναι περιορισμένη. Δεν έχουν παρατηρηθεί ενδείξεις οξείας επανεμφάνισης των συμπτωμάτων. Παρόλα αυτά, για να αποφευχθεί πιθανή εμφάνιση επιβλαβούς κλινικής επιδείνωσης, λόγω της πιθανότητας επανεμφάνισης των συμπτωμάτων, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο βαθμιαίας μείωσης της δόσης (μείωσης της δόσης στο μισό επί 3 έως 7 ημέρες). Κατά την περίοδο αναστολής της χορήγησης συνιστάται στενότερη παρακολούθηση.

Εάν αποφασιστεί η διακοπή της θεραπείας με Tracleer, αυτή πρέπει να γίνει βαθμιαία ενώ γίνεται εισαγωγή σε κάποια εναλλακτική θεραπεία.

## Συστηματική σκλήρυνση με ενεργά δακτυλικά έλκη

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει και να παρακολουθείται αποκλειστικά από γιατρό με πείρα στη θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης.

Στη συσκευασία περιλαμβάνεται Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς, η οποία παρέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζουν οι ασθενείς πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tracleer.

## Ενήλικες

Η θεραπεία με Tracleer πρέπει να ξεκινήσει με τη χορήγηση δόσης 62,5 mg δύο φορές την ημέρα επί 4 εβδομάδες και κατόπιν να αυξηθεί στη δόση συντήρησης των 125 mg δύο φορές την ημέρα. Οι ίδιες συστάσεις ισχύουν για την επανέναρξη του Tracleer ύστερα από διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η εμπειρία από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για αυτή την ένδειξη περιορίζεται σε 6 μήνες (βλ. παράγραφο 5.1).

Η απόκριση του ασθενούς στη θεραπεία και η ανάγκη για συνεχή θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται σε τακτική βάση. Πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψη την ηπατική τοξικότητα του bosentan (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών. Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για το Tracleer σε μικρά παιδιά με αυτή την ασθένεια.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το Tracleer αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (δηλ. Child-Pugh, στάδιο A) (βλ. παράγραφο 5.2).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 χρόνων.

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, π.χ. Child-Pugh σταδίου Β ή C (βλ. παράγραφο 5.2)
- Αρχικές τιμές των ηπατικών αμινοτρανσφερασών, δηλαδή της ασπαρτικής (AST) και/ή της αλανινικής (ALT) αμινοτρανσφεράσης, υψηλότερες από 3 × των ανώτερων φυσιολογικών τιμών (ULN, βλ. παράγραφο 4.4)
- Συγχορήγηση κυκλοσπορίνης Α (βλ. παράγραφο 4.5)
- Κύηση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.6)

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα του Tracleer σε ασθενείς με σοβαρή ΠΑΥ. Εάν η κλινική κατάσταση επιδεινωθεί πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μετάβασης σε θεραπεία που ενδείκνυται για το σοβαρό στάδιο της νόσου (π.χ. εποπροστενόλη) (βλ. παράγραφο 4.2).

Η ισορροπία οφέλους/κινδύνου του bosentan δεν έχει διαπιστωθεί σε ασθενείς με ΠΑΥ λειτουργικής ταξινόμησης I κατά WHO.

Η θεραπεία με Tracleer πρέπει να ξεκινά μόνο εφόσον η συστηματική συστολική αρτηριακή πίεση είναι υψηλότερη από 85 mmHg.

Δεν έχει καταδειχθεί ωφέλιμη δράση του Tracleer στην επούλωση υπαρχόντων δακτυλικών ελκών.

#### Ηπατική λειτουργία

Αυξήσεις των ηπατικών αμινοτρανσφερασών, δηλαδή της ασπαρτικής και της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (AST και/ή ALT), που σχετίζονται με το bosentan είναι δόσοεξαρτώμενες. Οι μεταβολές των ηπατικών ενζύμων συμβαίνουν συνήθως εντός των πρώτων 26 εβδομάδων θεραπείας αλλά ενδέχεται να συμβούν και πιο αργά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αυξήσεις αυτές πιθανώς οφείλονται εν μέρει στην ανταγωνιστική αναστολή της απέκκρισης των χολικών αλάτων από τα ηπατοκύτταρα, όμως στην εμφάνιση ηπατικής δυσλειτουργίας συμμετέχουν πιθανότατα και άλλοι μηχανισμοί, οι οποίοι δεν έχουν τεκμηριωθεί σαφώς. Δεν αποκλείεται η πιθανότητα συσσώρευσης bosentan στα ηπατοκύτταρα με αποτέλεσμα την κυτταρόλυση και δυνητικά σοβαρή ηπατική βλάβη ούτε η πιθανότητα συμμετοχής κάποιου ανοσολογικού μηχανισμού. Ο κίνδυνος ηπατικής δυσλειτουργίας ενδέχεται επίσης να αυξηθεί όταν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς της λειτουργίας της αντλίας απέκκρισης χολικών αλάτων, π.χ. ριφαμπικίνη, γλιβενκλαμίδη και κυκλοσπορίνη Α (βλ. παραγράφους 4.3. και 4.5) χορηγηθούν σε συνδυασμό με το bosentan, ωστόσο είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα.

**Τα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών πρέπει να μετρώνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και, κατόπιν, σε μηνιαία διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια θεραπείας με Tracleer. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών πρέπει να μετρώνται 2 εβδομάδες μετά από οποιαδήποτε αύξηση της δόσης.**

#### Συστάσεις για την περίπτωση αύξησης των ALT/AST

##### **Επίπεδα ALT/AST**

> 3 και ≤ 5 × ULN

##### **Συστάσεις θεραπείας και παρακολούθησης**

Το αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιωθεί με μια δεύτερη δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας. Αν υπάρξει επιβεβαίωση, πρέπει να ληφθεί απόφαση σε εξατομικευμένη βάση για τη συνέχιση της χορήγησης του Tracleer, πιθανόν σε μειωμένη δόση, ή για τη διακοπή της χορήγησης του Tracleer (βλ.

	<p>παράγραφο 4.2). Η παρακολούθηση των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών πρέπει να συνεχίζεται κάθε 2 εβδομάδες τουλάχιστον. Εάν τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών επανέλθουν στις προ της θεραπείας τιμές, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνέχισης ή επανέναρξης της χορήγησης Tracleer με βάση τις συνθήκες που περιγράφονται παρακάτω.</p>
> 5 και $\leq 8 \times \text{ULN}$	<p>Το αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιωθεί με μια δεύτερη δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας. Αν υπάρξει επιβεβαίωση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 2 εβδομάδες τουλάχιστον. Εάν τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών επανέλθουν στις προ-θεραπείας τιμές, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της χορήγησης Tracleer, με βάση τις περιπτώσεις που περιγράφονται παρακάτω.</p>
> 8 $\times \text{ULN}$	<p>Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και δεν πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα επανέναρξης της χορήγησης Tracleer.</p>

**Σε περίπτωση εμφάνισης των σχετικών κλινικών συμπτωμάτων ηπατικής βλάβης, δηλαδή ναυτία, έμετος, πυρετός, κοιλιακό άλγος, ίκτερος, ασυνήθιστος λήθαργος ή κόπωση, και γριπώδης συνδρομή (αρθραλγία, μυαλγία, πυρετός), η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και δεν πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της χορήγησης Tracleer.**

#### Επανάραξη θεραπείας

Η επανάραξη της θεραπείας με Tracleer πρέπει να εξεταστεί μόνον εφόσον τα δυνητικά οφέλη από τη θεραπεία με Tracleer υπερσχύουν των δυνητικών κινδύνων και εφόσον τα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών βρίσκονται εντός των προ της θεραπείας τιμών. Συνιστάται η συμβουλή ηπατολόγου. Η επανάραξη πρέπει να γίνει σύμφωνα με τις οδηγίες που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2. **Τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών πρέπει να ελεγχθούν εντός 3 ημερών μετά την επανάραξη, στη συνέχεια μετά την παρέλευση άλλων 2 εβδομάδων και κατόπιν σύμφωνα με τις παραπάνω συστάσεις.**

ULN = ανώτερες φυσιολογικές τιμές

#### Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης

Η θεραπεία με bosentan συσχετίστηκε με δόσοεξαρτώμενη μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Σε μελέτες ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο, οι μειώσεις της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης που σχετίζονται με το bosentan δεν ήταν προοδευτικές και σταθεροποιήθηκαν μετά τις πρώτες 4-12 εβδομάδες θεραπείας. Συνιστάται ο έλεγχος της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης πριν την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τους πρώτους 4 μήνες και, στη συνέχεια, κάθε τρίμηνο. Εάν παρουσιαστεί κλινικά σχετική μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, πρέπει να πραγματοποιηθεί περαιτέρω αξιολόγηση και διερεύνηση για να καθοριστεί η αιτία της και οι ανάγκες για ειδική θεραπεία. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφέρθηκαν περιπτώσεις αναιμίας, στις οποίες απαιτήθηκε μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Καθώς το Tracleer μπορεί να καταστήσει αναποτελεσματικά τα ορμονικά αντισυλληπτικά, και λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο ότι η πνευμονική υπέρταση επιδεινώνεται με την εγκυμοσύνη καθώς και τις τερατογόνους επιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί σε ζώα:

- Η θεραπεία με Tracleer δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, εκτός εάν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης και το αποτέλεσμα του τεστ κύησης πριν από τη θεραπεία είναι αρνητικό
- Τα ορμονικά αντισυλληπτικά δεν μπορεί να είναι η μόνη μέθοδος αντισύλληψης στη διάρκεια της θεραπείας με Tracleer
- Συνιστάται να γίνονται μηνιαία τεστ κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να είναι δυνατή η έγκαιρη ανίχνευση της εγκυμοσύνης

Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στις παραγράφους 4.5 και 4.6.

### Φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιστατικά πνευμονικού οιδήματος με αγγειοδιασταλτικά φάρμακα (κυρίως προστακυκλίνες) όταν χρησιμοποιήθηκαν σε ασθενείς με φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια. Επομένως, εφόσον παρουσιαστούν σημεία πνευμονικού οιδήματος σε ασθενείς με ΠΑΥ που λαμβάνουν Tracleer, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συνύπαρξης φλεβοαποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπήρξαν σπάνιες αναφορές πνευμονικού οιδήματος σε ασθενείς με υπόνοια φλεβοαποφρακτικής πνευμονοπάθειας που λάμβαναν Tracleer.

### Ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση με ταυτόχρονη ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας

Δεν έχει πραγματοποιηθεί ειδική μελέτη σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και ταυτόχρονη δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας. Ωστόσο, 1 611 ασθενείς (804 ασθενείς που έλαβαν bosentan και 807 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο) με σοβαρή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) υποβλήθηκαν σε θεραπεία επί ένα μέσο χρονικό διάστημα 1,5 έτους, στο πλαίσιο μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης (AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση των νοσηλειών λόγω ΧΚΑ κατά τις πρώτες 4–8 εβδομάδες θεραπείας με bosentan, αύξηση που πιθανόν να οφείλεται σε κατακράτηση υγρών. Κατά τη μελέτη αυτή, η κατακράτηση υγρών εκδηλώθηκε με πρόωμη αύξηση του σωματικού βάρους, μειωμένη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και αυξημένο ποσοστό οιδήματος των κάτω άκρων. Στο τέλος της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο συνολικό αριθμό νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή στη θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν bosentan και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Κατά συνέπεια, συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για σημάδια κατακράτησης υγρών (π.χ. αύξηση του σωματικού βάρους), ειδικότερα για τους ασθενείς που υποφέρουν ταυτόχρονα από σοβαρή συστολική δυσλειτουργία. Εάν αυτό παρουσιαστεί, συνιστάται η έναρξη θεραπείας με διουρητικά ή η αύξηση της δόσης των ήδη χορηγούμενων διουρητικών. Η θεραπεία με διουρητικά πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς με ενδείξεις κατακράτησης υγρών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tracleer.

### Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με λοίμωξη HIV

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από κλινικές μελέτες με τη χρήση του Tracleer σε ασθενείς με ΠΑΥ σχετιζόμενη με λοίμωξη HIV, υπό θεραπεία με αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 5.1). Μια μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ του bosentan και του lopinavir + ritonavir σε υγιή άτομα έδειξε αυξημένες συγκεντρώσεις bosentan στο πλάσμα με τα μέγιστα επίπεδα εντός των 4 πρώτων ημερών θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5). Κατά την έναρξη της θεραπείας με Tracleer σε ασθενείς οι οποίοι χρειάζονται ενισχυμένους με ritonavir αναστολείς πρωτεάσης, η ανοχή του ασθενή στο Tracleer θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, προσέχοντας ιδιαίτερα, στην αρχή της φάσης έναρξης, τον κίνδυνο υπότασης και τις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας. Δε μπορεί να αποκλειστεί ένας αυξημένος μακροχρόνιος κίνδυνος ηπατοτοξικότητας και αιματολογικών ανεπιθύμητων συμβαμάτων όταν το bosentan χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Εξαιτίας του ενδεχόμενου ύπαρξης αλληλεπιδράσεων σχετιζόμενων με την επαγωγική δράση του bosentan στο CYP450 (βλ. παράγραφο 4.5), που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της αντιρετροϊκής θεραπείας, οι ασθενείς αυτοί πρέπει επίσης να παρακολουθούνται προσεκτικά όσον αφορά την HIV λοίμωξή τους.

### Πνευμονική υπέρταση οφειλόμενη σε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Η ασφάλεια και η ανοχή του bosentan μελετήθηκε σε μια διερευνητική μελέτη 12 εβδομάδων, χωρίς ομάδα ελέγχου, σε 11 ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, που οφειλόταν σε σοβαρή ΧΑΠ (σταδίου III με βάση την ταξινόμηση GOLD). Παρατηρήθηκε αύξηση του αερισμού κατά λεπτό και μείωση του κορεσμού οξυγόνου και η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η δύσπνοια, που αποκαταστάθηκε με διακοπή του bosentan.

### Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση του Tracleer με κυκλοσπορίνη Α αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Η συγχορήγηση του Tracleer με γλιβενκλαμίδη, φλουκοναζόλη και ριφαμπικίνη δεν συνιστάται. Για περισσότερες λεπτομέρειες, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.5.

Η συγχορήγηση ενός αναστολέα του CYP3A4 και ενός αναστολέα του CYP2C9 με το Tracleer πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το bosentan είναι ένας επαγωγέας των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP), CYP2C9 και CYP3A4. Δεδομένα από *in vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι προκαλεί επίσης επαγωγή του CYP2C19. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των ουσιών που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα αυτά θα μειωθούν με την συγχορήγηση του Tracleer. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα τροποποιημένης αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα αυτά. Η δοσολογία των προϊόντων αυτών μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή μετά από την έναρξη, τη μεταβολή της δοσολογίας ή τη διακοπή της συγχορηγούμενης θεραπείας με Tracleer.

Το bosentan μεταβολίζεται από τα CYP2C9 και CYP3A4. Η αναστολή αυτών των ισοενζύμων μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση του bosentan στο πλάσμα (βλ. κετοκοναζόλη). Η επίδραση των αναστολέων του CYP2C9 στη συγκέντρωση του bosentan δεν έχει μελετηθεί. Ο συνδυασμός αυτός πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

*Φλουκοναζόλη και άλλοι αναστολείς των CYP2C9 και CYP3A4:* Η συγχορήγηση με φλουκοναζόλη, η οποία αναστέλλει κυρίως το CYP2C9, αλλά σε κάποιο βαθμό και το CYP3A4, μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσης του bosentan στο πλάσμα. Ο συνδυασμός αυτός δεν συνιστάται. Για τον ίδιο λόγο, η συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 (όπως π.χ. κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη ή ριτοναβίρη) και ενός αναστολέα του CYP2C9 (όπως π.χ. βορικοναζόλη) με το Tracleer δεν συνιστάται.

*Κυκλοσπορίνη Α:* Η συγχορήγηση Tracleer και κυκλοσπορίνης Α (αναστολέας καλσινευρίνης) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Κατά τη συγχορήγηση, οι αρχικές ελάχιστες συγκεντρώσεις του bosentan ήταν περίπου 30 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις που μετρήθηκαν μετά από χορήγηση μόνο bosentan. Στη σταθερή κατάσταση, οι συγκεντρώσεις bosentan στο πλάσμα ήταν 3 έως 4 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις μετά από χορήγηση μόνο bosentan. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής είναι το πιθανότερο η αναστολή της εισόδου, δια μέσω των πρωτεϊνών μεταφοράς, του bosentan στα ηπατοκύτταρα από την κυκλοσπορίνη. Η συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης Α (ένα υπόστρωμα του CYP3A4) στο αίμα μειώθηκε κατά 50% περίπου. Αυτό μάλλον οφείλεται στην επαγωγή του CYP3A4 από το bosentan.

*Tacrolimus, sirolimus:* Η συγχορήγηση tacrolimus ή sirolimus με Tracleer δεν έχει μελετηθεί στον άνθρωπο, αλλά η συγχορήγηση tacrolimus ή sirolimus με Tracleer μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα, κατ' αναλογία της συγχορήγησης με κυκλοσπορίνη Α. Η συγχορήγηση Tracleer μπορεί να ελαττώσει τις συγκεντρώσεις του tacrolimus και του sirolimus στο πλάσμα. Γι' αυτό το λόγο, η συγχορήγηση Tracleer με tacrolimus ή sirolimus δεν συνιστάται. Οι ασθενείς που χρειάζονται αυτούς τους συνδυασμούς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητα συμβάματα που σχετίζονται με το Tracleer, καθώς και για τις συγκεντρώσεις των tacrolimus/sirolimus στο αίμα.

*Γλιβενκλαμίδη:* Η συγχορήγηση bosentan 125 mg δις ημερησίως επί 5 ημέρες μείωσε τις συγκεντρώσεις της γλιβενκλαμίδης (ένα υπόστρωμα του CYP3A4) στο πλάσμα κατά 40%, με ενδεχόμενη σημαντική μείωση της υπογλυκαιμικής δράσης. Οι συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα μειώθηκαν επίσης κατά 29%. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα αύξησης των αμινοτρανσφερασών σε ασθενείς υπό ταυτόχρονη θεραπεία. Τόσο η γλιβενκλαμίδη όσο και το bosentan αναστέλλουν την αντλία απέκκρισης χολικών αλάτων, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει την



αύξηση των αμινοτρανσφερασών. Ο συνδυασμός αυτός δεν πρέπει να χρησιμοποιείται. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με τη φαρμακευτική αλληλεπίδραση με τις άλλες σουλφονουλορίες.

*Ριφαμπικίνη:* Η συγχορήγηση σε 9 υγιή άτομα του bosentan 125 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα των CYP2C9 και CYP3A4, ελάττωσε τις συγκεντρώσεις πλάσματος του bosentan κατά 58%, και η ελάττωση αυτή μπορούσε να φτάσει σχεδόν το 90% σε μία μεμονωμένη περίπτωση. Κατά συνέπεια, αναμένεται σημαντική ελάττωση της δράσης του bosentan όταν συγχορηγείται με ριφαμπικίνη. Η συγχορήγηση ριφαμπικίνης και Tracleer δεν συνιστάται. Δεν υπάρχουν δεδομένα για άλλους επαγωγείς του CYP3A4, όπως είναι η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινοτοΐνη και το βότανο St. John's, αλλά η ταυτόχρονη χορήγηση τους αναμένεται να οδηγήσει σε ελάττωση της συστηματικής έκθεσης στο bosentan. Δεν μπορεί ν' αποκλειστεί κλινικά σημαντική ελάττωση της αποτελεσματικότητας.

*Lopinavir + ritonavir (και λοιποί ενισχυμένοι με ritonavir αναστολείς πρωτεάσης):* Η συγχορήγηση bosentan 125 mg δύο φορές την ημέρα και lopinavir+ritonavir 400+100 mg δύο φορές την ημέρα για 9,5 ημέρες σε υγιείς εθελοντές, είχε ως αποτέλεσμα αρχικές ελάχιστες συγκεντρώσεις bosentan στο πλάσμα οι οποίες ήταν περίπου κατά 48 φορές μεγαλύτερες από εκείνες που μετρήθηκαν έπειτα από χορήγηση μόνο bosentan. Την ημέρα 9, οι συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα ήταν περίπου 5 φορές υψηλότερες απ' ό,τι με το bosentan χορηγούμενο μόνο του. Η αναστολή της εισόδου μέσω των πρωτεϊνών μεταφοράς στα ηπατοκύτταρα και του CYP3A4 από τη ριτοναβίρη, η οποία μειώνει με αυτόν τον τρόπο την απομάκρυνση του bosentan, είναι το πιθανότερο ότι προκαλεί αυτήν την αλληλεπίδραση. Όταν χορηγείται ταυτόχρονα με lopinavir+ritonavir ή άλλους ενισχυμένους με ritonavir αναστολείς πρωτεάσης, η ανοχή του ασθενή στο Tracleer θα πρέπει να παρακολουθείται.

Μετά από συγχορήγηση με bosentan για 9,5 ημέρες, η έκθεση του πλάσματος σε lopinavir και ritonavir μειώθηκε σε κλινικά μη σημαντικό βαθμό (κατά περίπου 14% και 17%, αντίστοιχα). Εντούτοις, μπορεί να μην είχε επιτευχθεί πλήρης επαγωγή από το bosentan και δε μπορεί να αποκλειστεί περαιτέρω μείωση των αναστολέων πρωτεάσης. Συνιστάται η κατάλληλη παρακολούθηση της HIV θεραπείας. Παρόμοιες επιδράσεις θα πρέπει να αναμένονται με άλλους ενισχυμένους με ριτοναβίρη αναστολείς πρωτεάσης (βλ. παράγραφο 4.4).

*Άλλοι αντιρετροϊκοί παράγοντες:* Δε μπορούν να γίνουν ειδικές συστάσεις όσον αφορά τους άλλους διαθέσιμους αντιρετροϊκούς παράγοντες, λόγω της έλλειψης στοιχείων. Εξαιτίας της σημαντικής ηπατοτοξικότητας του nevirapine που θα μπορούσε να προστεθεί στην ηπατική τοξικότητα του bosentan, αυτός ο συνδυασμός δε συνιστάται.

*Ορμονικά αντισυλληπτικά:* Η συγχορήγηση του bosentan 125 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες με μία μόνο δόση αντισυλληπτικού που χορηγείται από στόματος και περιέχει νορεθιστερόνη 1 mg + εθνυλοιστραδιόλη 35 mcg, οδήγησε σε ελάττωση της AUC της νορεθιστερόνης και της εθνυλοιστραδιόλης κατά 14% και 31% αντίστοιχα. Όμως, η ελάττωση στην έκθεση ανήλθε σε 56% και 66% αντίστοιχα σε μεμονωμένα άτομα. Γι' αυτό το λόγο, μόνο τους τα αντισυλληπτικά που έχουν βάση τις ορμόνες, ανεξαρτήτως της οδού χορήγησης (δηλ. από στόματος, ενέσιμα, διαδερμικά ή εμφυτευόμενα) δεν θεωρούνται αξιόπιστες μέθοδοι αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

*Βαρφαρίνη:* Η συγχορήγηση bosentan 500 mg δις ημερησίως επί 6 ημέρες οδήγησε σε μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα τόσο της S-βαρφαρίνης (ένα υπόστρωμα του CYP2C9), όσο και της R-βαρφαρίνης (ένα υπόστρωμα του CYP3A4) κατά 29% και 38% αντίστοιχα. Η κλινική εμπειρία από τη συγχορήγηση bosentan με βαρφαρίνη σε ασθενείς με ΠΑΥ δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντικές μεταβολές του λόγου INR ή της δόσης της βαρφαρίνης (αρχικές τιμές έναντι των τιμών κατά το τέλος των κλινικών μελετών). Επιπρόσθετα, η συχνότητα τροποποίησης της δόσης της βαρφαρίνης κατά την διάρκεια των κλινικών μελετών, λόγω μεταβολών στο INR ή λόγω ανεπιθύμητων συμβαμάτων, ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών υπό θεραπεία με bosentan και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεν απαιτείται δοσολογική ρύθμιση της βαρφαρίνης και παρόμοιων αντιπηκτικών παραγόντων από στόματος κατά την έναρξη χορήγησης του bosentan, συνιστάται όμως εντατική παρακολούθηση του INR, ιδιαίτερα κατά την περίοδο έναρξης και κατά την περίοδο αύξησης της δόσης.

**Σιμβαστατίνη:** Η συγχορήγηση του bosentan 125 mg δις ημερησίως επί 5 ημέρες οδήγησε σε μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της σιμβαστατίνης (ένα υπόστρωμα του CYP3A4), καθώς και του ενεργού β-υδροξυοξέος μεταβολίτη της κατά 34% και 46%, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του bosentan δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση σιμβαστατίνης. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων της χοληστερόλης, και επακόλουθης προσαρμογής της δοσολογίας.

**Κετοκοναζόλη:** Η συγχορήγηση του bosentan 62,5 mg δις ημερησίως επί 6 ημέρες, με κετοκοναζόλη, ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, οδήγησε σχεδόν σε διπλασιασμό των συγκεντρώσεων του bosentan στο πλάσμα. Δεν θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας του Tracleer. Παρόλο που δεν διαπιστώθηκαν σε μελέτες *in vivo*, αναμένονται παρόμοιες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα, με τους άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (όπως η ιτρακοναζόλη ή η ριτοναβίρη). Ωστόσο, όταν συνδυάζεται με αναστολέα CYP3A4, οι ασθενείς με μειωμένο μεταβολισμό του CYP2C9 διατρέχουν κίνδυνο αύξησης των συγκεντρώσεων του bosentan στο πλάσμα που μπορεί να έχουν μεγαλύτερη ένταση, οδηγώντας έτσι σε δυνητικά επιβλαβή ανεπιθύμητα συμβάματα.

**Εποπροστενόλη:** Τα περιορισμένα στοιχεία που ελήφθησαν από μια μελέτη (AC-052-356, [BREATHE-3]) κατά την οποία 10 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν συνδυασμό bosentan και εποπροστενόλης, έδειξαν ότι, μετά από χορήγηση τόσο μονήρων όσο και πολλαπλών δόσεων, οι τιμές  $C_{max}$  και AUC του bosentan ήταν παρόμοιες στους ασθενείς που έλαβαν ή δεν έλαβαν συνεχή έγχυση εποπροστενόλης (βλ. παράγραφο 5.1).

**Σιλденаφίλη:** Η συγχορήγηση του bosentan 125 mg δύο φορές την ημέρα (σταθερή κατάσταση) με σιλденаφίλη 80 mg τρεις φορές την ημέρα (σταθερή κατάσταση) επί 6 ημέρες σε υγιείς εθελοντές οδήγησε σε ελάττωση της AUC της σιλденаφίλης κατά 63% και σε αύξηση της AUC του bosentan κατά 50%. Συνιστάται προσοχή στις περιπτώσεις συγχορήγησης.

**Ταδαλαφίλη:** Το bosentan (125 mg δύο φορές την ημέρα) ελαττώνει τη συστηματική έκθεση της ταδαλαφίλης (40 mg μία φορά την ημέρα) κατά 42% και την  $C_{max}$  κατά 27% μετά τη συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων. Η ταδαλαφίλη δεν επηρέασε την έκθεση (AUC και  $C_{max}$ ) του bosentan ή των μεταβολιτών του.

**Διγοξίνη:** Η συγχορήγηση bosentan 500 mg δύο φορές την ημέρα επί 7 ημέρες με διγοξίνη μείωσε την AUC, τη  $C_{max}$  και τη  $C_{min}$  της διγοξίνης κατά 12%, 9% και 23% αντίστοιχα. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής μπορεί να είναι η επαγωγή P-γλυκοπρωτεϊνών. Η αλληλεπίδραση αυτή πιθανότατα δεν έχει κλινική σημασία.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (τερατογενετικότητα, εμβρυοτοξικότητα, βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Tracleer στις εγκύους γυναίκες. Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους εξακολουθεί να παραμένει άγνωστος. Το Tracleer αντενδείκνυται στην κύηση (βλ. παράγραφο 4.3).

### Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Πριν την έναρξη θεραπείας με Tracleer σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, θα πρέπει να ελέγχεται ότι η γυναίκα δεν είναι έγκυος, να προσφέρονται κατάλληλες συμβουλές αναφορικά με αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης και να ξεκινά η χρήση αξιόπιστης μεθόδου αντισύλληψης. Τόσο οι ασθενείς όσο και όσοι δίνουν συνταγή πρέπει να γνωρίζουν ότι, λόγω δυνητικών

φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων, το Tracleer ενδέχεται να καταστήσει αναποτελεσματικά τα ορμονικά αντισυλληπτικά (βλ. παράγραφο 4.5). Συνεπώς, οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης δεν πρέπει να χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά (συμπεριλαμβανομένων των μορφών που χορηγούνται από στόματος, των ενέσιμων, των διαδερμικών ή των εμφυτεύσιμων μορφών) ως μοναδική μέθοδο αντισύλληψης, αλλά πρέπει να χρησιμοποιούν κάποια πρόσθετη ή εναλλακτική αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης. Σε περίπτωση τυχόν αμφιβολίας ως προς τις συμβουλές τις σχετικές με την αντισύλληψη που θα πρέπει να προσφέρονται σε μια συγκεκριμένη ασθενή, συνιστάται επίσκεψη σε γυναικολόγο. Λόγω της δυνατότητας αποτυχίας της ορμονικής αντισύλληψης κατά τη θεραπεία με Tracleer και λαμβάνοντας επίσης υπόψη τον κίνδυνο ότι η πνευμονική υπέρταση επιδεινώνεται σοβαρά κατά την εγκυμοσύνη, κατά τη θεραπεία με Tracleer, συνιστάται η εκτέλεση δοκιμασίας κήσεως κάθε μήνα ώστε να επιτρέπεται η έγκαιρη ανίχνευση κήσης.

### Θηλασμός

Δεδομένα από μία αναφορά περιστατικού περιγράφουν την παρουσία bosentan στο ανθρώπινο γάλα σε χαμηλή συγκέντρωση. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του bosentan στα θηλάζοντα βρέφη. Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Δεν συνιστάται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tracleer.

### Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα έδειξαν επιδράσεις στους όρχεις (βλ. παράγραφο 5.3). Σε μία κλινική μελέτη που ερεύνησε τις επιδράσεις του bosentan στη λειτουργία των όρχεων σε άντρες ασθενείς με ΠΑΥ, έξι από τους 24 συμμετέχοντες (25%) είχαν μειωμένη συγκέντρωση σπέρματος κατά τουλάχιστον 50% από την αρχική τιμή στους 6 μήνες θεραπείας με bosentan. Με βάση αυτά τα ευρήματα και προκλινικά δεδομένα, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ότι το bosentan έχει επιβλαβή επίδραση στη σπερματογένεση στους άνδρες. Στα αγόρια, δεν μπορεί να αποκλειστεί η μακροχρόνια επίπτωση στη γονιμότητα μετά από θεραπεία με bosentan.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες για να αξιολογηθεί η άμεση επίδραση του Tracleer στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, το Tracleer μπορεί να προκαλέσει υπόταση, με συμπτώματα ζάλης, θαμπής όρασης ή συγκοπής, η οποία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε 20 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν σε διάφορες θεραπευτικές ενδείξεις, συνολικά 2 486 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με bosentan σε ημερήσιες δόσεις που κυμαίνονταν από 100 mg έως 2 000 mg ενώ 1 838 ασθενείς λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 45 εβδομάδες. Ορίστηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες ως συμβάντα που εμφανίστηκαν στο 1% τουλάχιστον των ασθενών που λάμβαναν bosentan και σε συχνότητα τουλάχιστον 0,5% μεγαλύτερη από αυτήν του εικονικού φαρμάκου. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πονοκέφαλος (11,5%), οίδημα / κατακράτηση υγρών (13,2%), μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (10,9%) και αναιμία / μείωση αιμοσφαιρίνης (9,9%).

Η θεραπεία με bosentan συσχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών του ήπατος και μειώσεις στη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε 20 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με το bosentan και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά ταξινομούνται ανάλογα με τη συχνότητά τους χρησιμοποιώντας την ακόλουθη παραδοχή: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1\ 000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10\ 000$  έως  $< 1/1\ 000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10\ 000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές σε ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ του συνόλου δεδομένων και των εγκεκριμένων ενδείξεων.

<b>Κατηγορία / οργανικό σύστημα</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητη Ενέργεια</b>
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Αναιμία, μείωση αιμοσφαιρίνης (βλ. παράγραφο 4.4)
	Μη γνωστές	Αναιμία ή μειώσεις αιμοσφαιρίνης που απαιτούν μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων <sup>1</sup>
	Όχι συχνές	Θρομβοπενία <sup>1</sup>
	Όχι συχνές	Ουδετεροπενία, λευκοπενία <sup>1</sup>
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (όπως δερματίτιδα, κνησμός και εξάνθημα) <sup>2</sup>
	Σπάνιες	Αναφυλαξία και/ή αγγειοοίδημα <sup>1</sup>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία <sup>3</sup>
	Συχνές	Συγκοπή <sup>1,4</sup>
Διαταραχές του οφθαλμού	Μη γνωστές	Θαμπή όραση <sup>1</sup>
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Αίσθημα παλμών <sup>1,4</sup>
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Έξαψη
	Συχνές	Υπόταση <sup>1,4</sup>
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου	Συχνές	Ρινική συμφόρηση <sup>1</sup>
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση Διάρροια
Ηπατοχολικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4)
	Όχι συχνές	Αυξήσεις αμινοτρανσφεράσης σχετιζόμενες με ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης ενδεχόμενης επιδείνωσης υποκείμενης ηπατίτιδας) και/ή ίκτερο <sup>1</sup> (βλ. παράγραφο 4.4)
	Σπάνιες	Κίρρωση ήπατος, ηπατική ανεπάρκεια <sup>1</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Ερύθημα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	Οίδημα, κατακράτηση υγρών <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Τα δεδομένα προέρχονται από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, οι συχνότητες βασίζονται σε στατιστικό μοντέλο δεδομένων από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

<sup>2</sup> Αντιδράσεις υπερευαισθησίας αναφέρθηκαν στο 9,9% των ασθενών που λάμβαναν bosentan και στο 9,1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο

<sup>3</sup> Κεφαλαλγία αναφέρθηκε στο 11,5% των ασθενών που λάμβαναν bosentan και στο 9,8% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

<sup>4</sup> Αυτοί οι τύποι αντιδράσεων μπορούν επίσης να συσχετιστούν με την υφιστάμενη νόσο.

<sup>5</sup> Οίδημα ή κατακράτηση υγρών αναφέρθηκε στο 13,2% των ασθενών που λάμβαναν bosentan και στο 10,9% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο

Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία στην αγορά αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις ανεξήγητης ηπατικής κίρρωσης μετά από παρατεταμένη θεραπεία με Tracleer σε ασθενείς με πολλαπλές συννοσηρότητες και θεραπείες με φαρμακευτικά προϊόντα. Υπήρξαν επίσης σπάνιες αναφορές

ηπατικής ανεπάρκειας. Αυτές οι περιπτώσεις ενισχύουν τη σημασία της αυστηρής τήρησης του μηνιαίου χρονοδιαγράμματος για παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας στη διάρκεια της θεραπείας με Tracleer (βλ. παράγραφο 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

#### *Μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς*

Το προφίλ ασφάλειας στην πρώτη μη ελεγχόμενη μελέτη για παιδιατρικούς ασθενείς που πραγματοποιήθηκε με το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (BREATHE-3: n = 19, διάμεση ηλικία 10 ετών [εύρος 3-15 ετών], ανοιχτής επισήμανσης bosentan 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως, διάρκεια θεραπείας 12 εβδομάδες) ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στις πιλοτικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ. Στην BREATHE-3, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν έξαψη (21%), κεφαλαλγία και μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (έκαστη 16%).

Συγκεντρωτική ανάλυση μη ελεγχόμενων παιδιατρικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν στην ΠΑΥ με bosentan 32 mg διασπειρόμενο δισκίο (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Επέκταση) συμπεριέλαβε συνολικά 100 παιδιά που λάμβαναν bosentan 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (n = 33), 2 mg/kg τρεις φορές ημερησίως (n = 31) ή 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως (n = 36). Κατά την εγγραφή στη μελέτη, έξι ασθενείς ήταν μεταξύ 3 μηνών και 1 έτους, 15 παιδιά ήταν μεταξύ 1 και λιγότερο από 2 ετών και 79 ήταν μεταξύ 2 και 12 ετών. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 71,8 εβδομάδες (εύρος 0,4–258 εβδομάδες).

Το προφίλ ασφάλειας σε αυτήν τη συγκεντρωτική ανάλυση μη ελεγχόμενων παιδιατρικών μελετών ήταν όμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στις πιλοτικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ, με εξαίρεση τις λοιμώξεις, που αναφέρονταν συχνότερα απ' ό,τι στους ενήλικες (69,0% έναντι 41,3%). Αυτή η διαφορά στη συχνότητα των λοιμώξεων μπορεί να οφείλεται εν μέρει στη μεγαλύτερη διάρκεια της μέσης έκθεσης στη θεραπεία στον παιδιατρικό πληθυσμό (διάμεση διάρκεια 71,8 εβδομάδες) συγκριτικά με τον πληθυσμό των ενηλίκων (μέση διάρκεια 17,4 εβδομάδες). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού (25%), η πνευμονική (αρτηριακή) υπέρταση (20%), η ρινοφαρυγγίτιδα (17%), η πυρεξία (15%), ο έμετος (13%), η βρογχίτιδα (10%), το κοιλιακό άλγος (10%) και η διάρροια (10%). Δεν υπήρχε σχετική διαφορά στις συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ ασθενών ηλικίας άνω και κάτω των 2 ετών, ωστόσο το εύρημα αυτό βασίζεται μόνο σε 21 παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, συμπεριλαμβανομένων 6 ασθενών ηλικίας από 3 μηνών έως 1 έτους. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με ανωμαλίες του ήπατος και αναιμία/μείωση αιμοσφαιρίνης εκδηλώθηκαν στο 9% και 5% των ασθενών, αντίστοιχα.

Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ΕΠΥΝ (FUTURE-4), συνολικά 13 νεογνά έλαβαν διασπειρόμενο δισκίο bosentan σε δόση 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (8 ασθενείς λάμβαναν εικονικό φάρμακο). Η μέση διάρκεια θεραπείας με bosentan και εικονικό φάρμακο ήταν αντίστοιχα 4,5 ημέρες (εύρος 0,5–10,0 ημέρες) και 4,0 ημέρες (εύρος 2,5–6,5 ημέρες). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που λάμβαναν bosentan και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, ήταν αναιμία ή μείωση της αιμοσφαιρίνης (7 και 2 ασθενείς), γενικευμένο οίδημα (3 και 0 ασθενείς) και έμετος (2 και 0 ασθενείς).

### Εργαστηριακές διαταραχές

#### *Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας*

Στο πλαίσιο του κλινικού προγράμματος, γενικά εμφανίστηκαν δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις αμινοτρανσφεράσες ήπατος μέσα στις πρώτες 26 εβδομάδες θεραπείας, αναπτύχθηκαν συνήθως σταδιακά και ήταν κυρίως ασυμπτωματικές. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπήρξαν σπάνιες αναφορές κίρρωσης του ήπατος και ηπατικής ανεπάρκειας.

Ο μηχανισμός αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας είναι άγνωστος. Αυτή η αύξηση των αμινοτρανσφερασών μπορεί να αναστραφεί αυθόρμητα ενόσω συνεχίζεται η θεραπεία με δόσεις

συντήρησης του Tracleer ή μετά από μείωση της δοσολογίας, ενδέχεται όμως να χρειαστεί προσωρινή διακοπή ή οριστικός τερματισμός της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Στις 20 ολοκληρωμένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, παρατηρήθηκε αύξηση των ηπατικών αμινοτρανσφερασών  $\geq 3 \times \text{ULN}$  στο 11,2% των ασθενών που έλαβαν bosentan σε σύγκριση με 2,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις έως  $\geq 8 \times \text{ULN}$  στο 3,6% των ασθενών που λάμβαναν bosentan και στο 0,4% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών σχετίστηκαν με αυξημένη χολερυθρίνη ( $\geq 2 \times \text{ULN}$ ) χωρίς αποδεικτικά στοιχεία απόφραξης των χοληφόρων στο 0,2% (5 ασθενείς) με το bosentan και στο 0,3% (6 ασθενείς) με το εικονικό φάρμακο.

Στη συγκεντρωτική ανάλυση 100 παιδιών με ΠΑΥ από τις μη ελεγχόμενες παιδιατρικές μελέτες FUTURE 1/2 και FUTURE 3/Επέκταση, παρατηρήθηκε αύξηση των αμινοτρανσφερασών ήπατος  $\geq 3 \times \text{ULN}$  στο 2% των ασθενών.

Στη μελέτη FUTURE-4 που συμπεριέλαβε 13 νεογνά με ΕΠΥΝ που λάμβαναν bosentan 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως για λιγότερο από 10 ημέρες (εύρος 0,5–10,0 ημέρες), δεν εμφανίστηκαν περιστατικά με αμινοτρανσφεράσες ήπατος  $\geq 3 \times \text{ULN}$  στη διάρκεια της θεραπείας, ωστόσο εμφανίστηκε ένα περιστατικό ηπατίτιδας 3 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας με bosentan.

#### *Αιμοσφαιρίνη*

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες, μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης έως κάτω από 10 g/dl από τις αρχικές τιμές αναφέρθηκε στο 8,0% των ασθενών που λάμβαναν bosentan και στο 3,9% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη συγκεντρωτική ανάλυση 100 παιδιών με ΠΑΥ από τις μη ελεγχόμενες παιδιατρικές μελέτες FUTURE 1/2 και FUTURE 3/Επέκταση, μείωση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης από τις αρχικές τιμές έως και κάτω από 10 g/dl αναφέρθηκε στο 10,0% των ασθενών. Δεν υπήρξε καμία μείωση σε τιμή κάτω από 8 g/dl.

Στη μελέτη FUTURE-4, 6 από 13 νεογνά με ΕΠΥΝ που λάμβαναν bosentan εμφάνισαν μείωση της αιμοσφαιρίνης από τιμή εντός του εύρους αναφοράς κατά την έναρξη σε τιμή κάτω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού στη διάρκεια της θεραπείας.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Το bosentan χορηγήθηκε σε μεμονωμένες δόσεις ως και τα 2 400 mg σε υγιή άτομα και σε δόσεις ως και τα 2 000 mg/ημέρα επί 2 μήνες σε ασθενείς με άλλη νόσο, πλην της πνευμονικής υπέρτασης. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση ήταν κεφαλαλγία ελαφράς έως μέτριας έντασης.

Υπερβολικά μεγάλες δόσεις ενδέχεται να οδηγήσουν σε έντονη υπόταση, για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτείται ενεργή καρδιαγγειακή υποστήριξη. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπήρξε μία περίπτωση υπερδοσολογίας, στην οποία ένας άρρενας έφηβος ασθενής έλαβε 10 000 mg Tracleer. Είχε συμπτώματα ναυτίας, εμέτου, υπότασης, ζάλης, εφίδρωσης και θαμπής όρασης. Ανένηψε εντελώς εντός 24 ωρών, με υποστήριξη της πίεσης του αίματος. Σημείωση: το bosentan δεν απομακρύνεται μέσω της αιμοκάθαρσης.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλα αντιυπερτασικά, κωδικός ATC: C02KX01

#### Μηχανισμός δράσης

Το bosentan είναι ένας διπλός ανταγωνιστής υποδοχέων ενδοθηλίνης (dual endothelin receptor antagonist – ERA) με χημική συγγένεια για αμφοτέρους τους υποδοχείς της ενδοθηλίνης A και B (ET<sub>A</sub> και ET<sub>B</sub>). Το bosentan μειώνει τόσο τις πνευμονικές όσο και τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, οδηγώντας σε αυξημένη καρδιακή παροχή, χωρίς αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Η νευροορμόνη ενδοθηλίνη-1 (ET-1) αποτελεί μία από τις ισχυρότερες γνωστές αγγειοσυσπαστικές ουσίες και μπορεί επίσης να προάγει την ίνωση, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, την καρδιακή υπερτροφία και την αναδιαμόρφωση, ενώ έχει προ-φλεγμονώδη δράση. Οι επιδράσεις αυτές επάγονται μέσω της σύνδεσης της ενδοθηλίνης με τους υποδοχείς ET<sub>A</sub> και ET<sub>B</sub> που βρίσκονται στο ενδοθήλιο και στα κύτταρα των λείων μυών των αγγείων. Οι συγκεντρώσεις της ET-1 στους ιστούς και στο πλάσμα αυξάνονται σε πολλές καρδιαγγειακές διαταραχές και νόσους του συνδετικού ιστού, συμπεριλαμβανομένης της ΠΑΥ, του σκληροδέρματος, της οξείας και της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, της συστηματικής υπέρτασης και της αρτηριοσκλήρυνσης, πράγμα που υποδηλώνει ότι η ET-1 παίζει παθογόνο ρόλο σε αυτές τις ασθένειες. Σε περιπτώσεις ΠΑΥ και καρδιακής ανεπάρκειας, απουσία ανταγωνισμού των υποδοχέων της ενδοθηλίνης, οι αυξημένες συγκεντρώσεις της ET-1 συσχετίζονται ισχυρώς με τη βαρύτητα και την πρόγνωση αυτών των νόσων.

Το bosentan ανταγωνίζεται τη σύνδεση της ET-1 και άλλων πεπτιδίων ET σε αμφοτέρους υποδοχείς ET<sub>A</sub> και ET<sub>B</sub>, με ελαφρώς μεγαλύτερη συγγένεια για τους υποδοχείς ET<sub>A</sub> ( $K_i = 4,1\text{--}43$  nanomolar) παρά για τους υποδοχείς ET<sub>B</sub> ( $K_i = 38\text{--}730$  nanomolar). Το bosentan ανταγωνίζεται ειδικά τους υποδοχείς ET και δεν δεσμεύεται σε άλλους υποδοχείς.

#### Αποτελεσματικότητα

##### *Ζωικά μοντέλα*

Σε ζωικά μοντέλα πνευμονικής υπέρτασης, η χρόνια από στόματος χορήγηση bosentan μείωσε τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και ανέστρεψε την πνευμονική αγγειακή υπερτροφία και την υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας. Σε ένα ζωικό μοντέλο πνευμονικής ίνωσης, το bosentan μείωσε την εναπόθεση κολλαγόνου στους πνεύμονες.

##### *Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση*

Δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές πολυκεντρικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες έχουν διεξαχθεί σε 32 (μελέτη AC-052-351) και 213 (μελέτη AC-052-352 [BREATHE-1]) ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ λειτουργικής κατηγορίας III–IV κατά WHO (πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση ή πνευμονική υπέρταση οφειλόμενη κυρίως στο σκληρόδερμα). Μετά από 4 εβδομάδες χορήγησης bosentan 62,5 mg δις ημερησίως, οι δόσεις συντήρησης που μελετήθηκαν στις μελέτες αυτές ήταν 125 mg δις ημερησίως στη μελέτη AC-052-351 και 125 mg δις ημερησίως και 250 mg δις ημερησίως στη μελέτη AC-052-352.

Το bosentan προστέθηκε στην τρέχουσα θεραπεία των ασθενών, η οποία μπορούσε να περιλαμβάνει συνδυασμό αντιπηκτικών, αγγειοδιαστατικών (π.χ. αποκλειστές διαύλων ασβεστίου), διουρητικών, οξυγόνου και διγοξίνης, αλλά όχι εποπροστενόλης. Η ομάδα των ασθενών ελέγχου έλαβε εικονικό φάρμακο επιπλέον της τρέχουσας θεραπείας.

Το κύριο τελικό σημείο κάθε μελέτης ήταν η μεταβολή της απόστασης βάρδισης εντός 6 λεπτών, μετά από 12 εβδομάδες στην πρώτη μελέτη και 16 εβδομάδες στη δεύτερη μελέτη. Και στις δύο μελέτες, η

θεραπεία με bosentan οδήγησε σε σημαντική αύξηση στην ικανότητα για άσκηση. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο αυξήσεις στην απόσταση βάρδισης, σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές ήταν 76 μέτρα ( $p = 0,02$ , t-test) και 44 μέτρα ( $p = 0,0002$ , U test των Mann-Whitney) στο κύριο τελικό σημείο κάθε μελέτης, αντίστοιχα. Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, 125 mg δις ημερησίως και 250 mg δις ημερησίως, δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, διαπιστώθηκε όμως μια τάση βελτίωσης της ανοχής στην κόπωση στην ομάδα που έλαβε 250 mg δις ημερησίως.

Η βελτίωση στην απόσταση βάρδισης ήταν προφανής μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, ήταν σαφώς εμφανής μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας και διατηρήθηκε για διάστημα μέχρι και 28 εβδομάδων διπλά τυφλής θεραπείας σε ένα υποσύνολο του πληθυσμού των ασθενών.

Σε μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων ανταπόκρισης στη θεραπεία βασισμένη στη μεταβολή της απόστασης βάρδισης, της λειτουργικής κατηγορίας WHO και της δύσπνοιας των 95 ασθενών οι οποίοι εντάχθηκαν τυχαία στην ομάδα bosentan 125 mg δις ημερησίως, στις μελέτες με έλεγχο εικονικού φαρμάκου, βρέθηκε ότι κατά την 8η εβδομάδα, 66 ασθενείς εμφάνισαν βελτίωση, 22 παρέμειναν σταθεροί και 7 εμφάνισαν επιδείνωση. Από τους 22 ασθενείς που παρέμειναν σταθεροί κατά την 8η εβδομάδα, οι 6 εμφάνισαν βελτίωση κατά την 12/16 εβδομάδα και 4 εμφάνισαν επιδείνωση σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές. Από τους 7 ασθενείς που εμφάνισαν επιδείνωση κατά την 8η εβδομάδα, 3 εμφάνισαν βελτίωση κατά τη 12/16 εβδομάδα και 4 εμφάνισαν επιδείνωση σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές.

Οι επεμβατικές αιμοδυναμικές παράμετροι αξιολογήθηκαν μόνο στην πρώτη μελέτη. Η θεραπεία με bosentan οδήγησε σε σημαντική αύξηση του καρδιακού δείκτη, η οποία σχετιζόταν με σημαντική μείωση στην πίεση της πνευμονικής αρτηρίας, στις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και στη μέση πίεση του δεξιού κόλπου.

Κατά τη θεραπεία με bosentan παρατηρήθηκε μείωση των συμπτωμάτων της ΠΑΥ. Η μέτρηση της δύσπνοιας κατά τις δοκιμασίες βάρδισης έδειξε βελτίωση στους ασθενείς που έλαβαν bosentan. Στη μελέτη AC-052-352, το 92% των 213 ασθενών ταξινομήθηκαν αρχικά στη λειτουργική κατηγορία III και το 8% στην κατηγορία IV κατά WHO. Η θεραπεία με bosentan οδήγησε σε βελτίωση της λειτουργικής κατάταξης κατά WHO στο 42,4% των ασθενών (εικονικό φάρμακο 30,4%). Η συνολική αλλαγή της λειτουργικής κατάταξης κατά WHO στη διάρκεια και των δύο μελετών ήταν σημαντικά καλύτερη μεταξύ των ασθενών που έλαβαν bosentan σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η θεραπεία με bosentan συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του ποσοστού κλινικής επιδείνωσης σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο, μετά από 28 εβδομάδες (10,7% έναντι 37,1% αντίστοιχα,  $p = 0,0015$ ).

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (AC-052-364; EARLY), 185 ασθενείς με ΠΑΥ λειτουργικής κατηγορίας II κατά WHO (435 μέτρα μέση απόσταση βάρδισης 6 λεπτών κατά την έναρξη της θεραπείας) έλαβαν bosentan 62,5 mg δύο φορές την ημέρα για τέσσερις εβδομάδες, και στη συνέχεια 125 mg δύο φορές την ημέρα ( $n=93$ ) ή εικονικό φάρμακο ( $n=92$ ) για έξι μήνες. Οι ασθενείς που εισήχθησαν στην μελέτη είτε δεν είχαν λάβει θεραπεία για ΠΑΥ ( $n=156$ ) ή λάμβαναν σταθερή δόση σιλδεναφίλης ( $n=29$ ). Τα δύο κύρια καταληκτικά σημεία ήταν η επί τοις εκατό μεταβολή στην πνευμονική αγγειακή αντίσταση (PVR) σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας και η μεταβολή της απόστασης βάρδισης 6-λεπτών τον έκτο μήνα σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι προκαθορισμένες αναλύσεις του πρωτοκόλλου παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

	PVR (dyn.sec/cm <sup>5</sup> )		Απόσταση βάρδισης 6 λεπτών (m)	
	Εικονικό φάρμακο (n=88)	Bosentan (n=80)	Εικονικό φάρμακο (n=91)	Bosentan (n=86)
Έναρξη (BL), Μέση (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Μεταβολή από έναρξη, μέση (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Επιδράσεις θεραπείας	-22,6%		19	
95% CL	-34, -10		-4, 42	



P-value	< 0,0001	0,0758
---------	----------	--------

CL=όριο εμπιστοσύνης, PVR=πνευμονική αγγειακή αντίσταση, SD=τυπική απόκλιση.

Η θεραπεία με bosentan σχετίστηκε με μείωση του ρυθμού κλινικής επιδείνωσης, οριζόμενης ως συνδυασμός της προόδου των συμπτωμάτων, των νοσηλείων για ΠΑΥ και θανάτου, έναντι του εικονικού φαρμάκου (σχετική μείωση κινδύνου 77%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 20–94%,  $p = 0,0114$ ). Η θεραπευτική επίδραση συνίσταται στην βελτίωση της προόδου των συνιστώντων συμπτωμάτων. Υπήρξε μία νοσηλεία σχετιζόμενη με επιδείνωση της ΠΑΥ στην ομάδα του bosentan και τρεις νοσηλείες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ένας μόνος θάνατος σημειώθηκε σε κάθε θεραπευτική ομάδα κατά τη διάρκεια της περιόδου των 6 μηνών της διπλά τυφλής μελέτης, συνεπώς δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα για την επιβίωση.

Τα μακροχρόνια δεδομένα προέκυψαν από το σύνολο των 173 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με bosentan στην ελεγχόμενη φάση και/ή άλλαξαν από το εικονικό φάρμακο σε bosentan κατά τη φάση επέκτασης ανοιχτής ετικέτας της μελέτης EARLY. Η μέση διάρκεια έκθεσης στη θεραπεία με bosentan ήταν  $3,6 \pm 1,8$  έτη (έως 6,1 έτη), με το 73% των ασθενών να λαμβάνουν θεραπεία για τουλάχιστον 3 έτη και το 62% για τουλάχιστον 4 έτη. Οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν επιπλέον θεραπεία της ΠΑΥ, όπως απαιτείται στην επέκταση ανοιχτής ετικέτας. Στην πλειονότητα των ασθενών διαγνώσθηκε ιδιοπαθής ή κληρονομική ΠΑΥ (61%). Γενικά, το 78% των ασθενών παρέμειναν στη λειτουργική κατηγορία WHO II. Οι εκτιμήσεις για την επιβίωση κατά Kaplan-Meier ήταν 90% και 85% 3 και 4 έτη μετά την έναρξη της θεραπείας αντίστοιχα. Στα ίδια χρονικά σημεία, το 88% και το 79% των ασθενών δεν παρουσίασαν επιδείνωση της ΠΑΥ (οριζόμενη ως θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας, μεταμόσχευση πνεύμονα, κολπική διαφραγματοστομία ή έναρξη ενδοφλέβιας ή υποδόριας θεραπείας με προστανοειδή). Η σχετική συμβολή της προηγούμενης θεραπείας με εικονικό φάρμακο κατά τη διπλά τυφλή φάση καθώς και η συμβολή των λοιπών φαρμάκων που ξεκίνησαν κατά τη διάρκεια της περιόδου επέκτασης ανοιχτής ετικέτας δεν είναι γνωστή.

Σε μία προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (AC-052-405 [BREATHE-5]), ασθενείς με ΠΑΥ κατηγορίας III κατά την WHO και φυσιολογία Eisenmenger σχετιζόμενη με συγγενή καρδιοπάθεια έλαβαν το bosentan 62,5 mg δύο φορές την ημέρα για 4 εβδομάδες, στη συνέχεια έλαβαν 125 mg δύο φορές την ημέρα για άλλες 12 εβδομάδες ( $n = 37$ , 31 εκ των οποίων είχαν αμφίδρομη αναστόμωση, κυρίως από δεξιά προς αριστερά). Ο κύριος σκοπός ήταν να καταδειχθεί ότι το bosentan δεν επιδείνωνε την υποξαιμία. Μετά από 16 εβδομάδες, ο μέσος κορεσμός του οξυγόνου αυξήθηκε στην ομάδα του bosentan κατά 1,0% (95% CI  $-0,7\%$ – $2,8\%$ ) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $n = 17$ ), καταδεικνύοντας ότι το bosentan δεν επιδείνωνε την υποξαιμία. Η μέση πνευμονική αγγειακή αντίσταση ελαττώθηκε σημαντικά στην ομάδα του bosentan (με μια κυρίαρχη δράση η οποία παρατηρήθηκε στην υποομάδα ασθενών με αμφίδρομη ενδοκαρδιακή αναστόμωση). Μετά από 16 εβδομάδες, η μέση διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο αύξηση στην απόσταση βάδισης 6 λεπτών ήταν 53 μέτρα ( $p = 0,0079$ ), αντικατοπτρίζοντας βελτίωση της ανοχής στην κόπωση. Είκοσι έξι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν bosentan κατά τη φάση παράτασης ανοιχτής ετικέτας διάρκειας 24 εβδομάδων (AC-052-409) της μελέτης BREATHE-5 (μέση διάρκεια θεραπείας =  $24,4 \pm 2,0$  εβδομάδες) και σε γενικές γραμμές διατηρήθηκε η αποτελεσματικότητά.

Μια ανοιχτή, μη συγκριτική μελέτη (AC-052-362 [BREATHE-4]) διεξήχθη σε 16 ασθενείς με ΠΑΥ λειτουργικής κατηγορίας III κατά την WHO σχετιζόμενη με λοίμωξη HIV. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με bosentan 62,5 mg δύο φορές την ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από 125 mg δύο φορές την ημέρα για άλλες 12 εβδομάδες. Μετά από 16 εβδομάδες θεραπεία, υπήρξαν σημαντικές βελτιώσεις από τις αρχικές τιμές στην ανοχή στην κόπωση: η μέση αύξηση σε δοκιμή βάδισης 6 λεπτών ήταν 91,4 μέτρα από 332,6 μέτρα κατά μέσο όρο από την αρχική τιμή ( $p < 0,001$ ). Δεν μπορεί

να εξαχθεί επίσημο συμπέρασμα σχετικά με τις επιδράσεις του bosentan στην αποτελεσματικότητα αντιρετροϊκών φαρμάκων (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Δεν υπάρχουν μελέτες που να καταδεικνύουν ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας με Tracleer στην επιβίωση. Όμως, έχει καταγραφεί η μακροχρόνια κατάσταση υγείας και των 235 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με bosentan στις δύο πιλοτικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (AC-052-351 και AC-052-352) και/ή στις δύο μη-ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ανοιχτής χορήγησης επεκτάσεις τους. Η μέση διάρκεια έκθεσης στο bosentan ήταν 1,9 χρόνια  $\pm$  0,7 χρόνια [ελάχιστη 0,1 χρόνια, μέγιστη 3,3 χρόνια] και οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για μέση διάρκεια 2,0  $\pm$  0,6 χρόνων. Η πλειονότητα των ασθενών διαγνώστηκαν ως έχοντες πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση (72%) και ήταν λειτουργικού σταδίου III κατά την WHO (84%). Στο σύνολο αυτού του πληθυσμού, οι εκτιμήσεις για την επιβίωση κατά Kaplan-Meier ήταν 93% και 84% 1 και 2 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με bosentan, αντίστοιχα. Οι εκτιμήσεις επιβίωσης ήταν χαμηλότερες στην υποομάδα των ασθενών με ΠΑΥ δευτεροπαθή στη συστηματική σκλήρυνση. Οι εκτιμήσεις αυτές μπορεί να επηρεάστηκαν από την έναρξη θεραπείας με εποπροστενόλη σε 43 από τους 235 ασθενείς.

*Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση*

#### BREATHE-3 (AC-052-356)

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία bosentan αξιολογήθηκαν σε μια ανοιχτή, μη ελεγχόμενη μελέτη σε 19 παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ ηλικίας 3 έως 15 ετών. Αυτή η μελέτη αρχικά σχεδιάστηκε ως φαρμακοκινητική μελέτη (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς είχαν πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση (10 ασθενείς) ή ΠΑΥ σχετιζόμενη με συγγενείς καρδιοπάθειες (9 ασθενείς) και ανήκαν αρχικά είτε στη λειτουργική κατηγορία II (n = 15, 79%) ή στην κατηγορία III (n = 4, 21%) κατά WHO. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με το σωματικό τους βάρος και λάμβαναν δόσεις bosentan περίπου 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως επί 12 εβδομάδες. Οι μισοί από τους ασθενείς κάθε ομάδας λάμβαναν ήδη εποπροστενόλη ενδοφλεβίως και η δόση της εποπροστενόλης παρέμεινε σταθερή καθόλη τη διάρκεια της μελέτης.

Οι αιμοδυναμικές παράμετροι μετρήθηκαν σε 17 ασθενείς. Η μέση αύξηση του καρδιακού δείκτη, σε σχέση με την αρχική κατάσταση, ήταν 0,5 L/min/m<sup>2</sup>, η μέση ελάττωση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης ήταν 8 mmHg και η μέση ελάττωση της PVR ήταν 389 dyn·sec·cm<sup>-5</sup>. Αυτές οι αιμοδυναμικές βελτιώσεις σε σχέση με την αρχική κατάσταση ήταν παρόμοιες είτε με, είτε χωρίς συγχορήγηση εποπροστενόλης. Οι μεταβολές στις παραμέτρους των δοκιμασιών άσκησης στην εβδομάδα 12, σε σχέση με την αρχική κατάσταση, ήταν ευρέως μεταβλητές και καμία δεν ήταν σημαντική.

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

Η FUTURE 1 ήταν μια ανοιχτής επισήμανσης, μη ελεγχόμενη μελέτη που πραγματοποιήθηκε με το διασπειρόμενο δισκίο του bosentan το οποίο χορηγήθηκε σε δόση συντήρησης 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε 36 ασθενείς από 2 έως 11 ετών. Αρχικά σχεδιάστηκε ως φαρμακοκινητική μελέτη (βλ. παράγραφο 5.2). Κατά την έναρξη, οι ασθενείς είχαν ιδιοπαθή (31 ασθενείς [86%]) ή οικογενή (5 ασθενείς [14%]) ΠΑΥ και ανήκαν στη λειτουργική κατηγορία II (n = 23, 64%) ή την κατηγορία III (n = 13, 36%) κατά WHO. Στη μελέτη FUTURE 1, η διάμεση έκθεση στη θεραπεία της μελέτης ήταν 13,1 εβδομάδες (εύρος: 8,4 έως 21,1). 33 από αυτούς τους ασθενείς έλαβαν συνεχόμενη θεραπεία με διασπειρόμενα δισκία bosentan σε δόση 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως στη μη ελεγχόμενη φάση επέκτασης FUTURE 2 για διάμεση συνολική διάρκεια θεραπείας 2,3 ετών (εύρος: 0,2 έως 5,0 ετών). Στην έναρξη της μελέτης FUTURE 1, 9 ασθενείς λάμβαναν εποπροστενόλη. 9 ασθενείς έλαβαν για πρώτη φορά αγωγή ειδική για την ΠΑΥ στη διάρκεια της μελέτης. Η ελεύθερη συμβάντων εκτίμηση Kaplan-Meier για την επιδείνωση της ΠΑΥ (θάνατος, μεταμόσχευση πνεύμονα ή νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της ΠΑΥ) σε 2 έτη ήταν 78,9%. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης στα 2 έτη ήταν 91,2%.

#### FUTURE 3 (AC-052-373)

Σε αυτήν την τυχαιοποιημένη μελέτη ανοιχτής επισήμανσης με bosentan 32 mg διασπειρόμενο δισκίο, 64 παιδιά με σταθερή ΠΑΥ ηλικίας από 3 μηνών έως 11 ετών τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία 24 εβδομάδων με bosentan 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (n = 33) ή 2 mg/kg τρεις φορές ημερησίως (n = 31). 43 (67,2%) ήταν  $\geq$  2 έως 11 ετών, 15 (23,4%) ήταν μεταξύ 1 και 2 ετών και 6 (9,4%) ήταν

μεταξύ 3 μηνών και 1 έτους. Η μελέτη αρχικά σχεδιάστηκε ως φαρμακοκινητική μελέτη (βλ. παράγραφο 5.2), και τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν μόνο διερευνητικά. Η αιτιολογία της ΠΑΥ, σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση Dana Point, περιελάμβανε την ιδιοπαθή ΠΑΥ (46%), την κληρονομική ΠΑΥ (3%), τη σχετιζόμενη ΠΑΥ ύστερα από διορθωτική καρδιακή χειρουργική επέμβαση (38%) και ΠΑΥ σχετιζόμενη με συγγενή καρδιοπάθεια σχετιζόμενη με συγγενείς αναστομώσεις της συστηματικής-προς-πνευμονική κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Eisenmenger (13%). Οι ασθενείς ανήκαν στη λειτουργική κατηγορία I (n = 19, 29%), την κατηγορία II (n = 27, 42%) ή την κατηγορία III (n = 18, 28%) κατά WHO κατά την έναρξη της θεραπείας της μελέτης. Κατά την είσοδο στη μελέτη, οι ασθενείς λάμβαναν θεραπείες για την ΠΑΥ, (συχνότερα αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης τύπου-5 [σιλδεναφίλη] μόνο [35,9%], bosentan μόνο [10,9%] και συνδυασμό bosentan, ιλοπρόστης και σιλδεναφίλης [10,9%]) και συνέχισαν τη θεραπεία τους για την ΠΑΥ στη διάρκεια της μελέτης.

Κατά την έναρξη της μελέτης, λιγότεροι από τους μισούς συμμετέχοντες ασθενείς (45,3% [29/64]) έλαβαν θεραπεία με bosentan μόνο χωρίς να συνδυαστεί με άλλη θεραπεία για την ΠΑΥ. Το 40,6% (26/64) συνέχισε να λαμβάνει μονοθεραπεία με bosentan στη διάρκεια 24 εβδομάδων της θεραπείας της μελέτης χωρίς να εμφανιστεί επιδείνωση της ΠΑΥ. Η ανάλυση του συνολικού πληθυσμού (64 ασθενείς) έδειξε ότι η πλειονότητα είχε παραμείνει τουλάχιστον σταθερή (δηλαδή, χωρίς επιδείνωση) με βάση την αξιολόγηση με λειτουργικές κατηγορίες κατά WHO ειδικά για μη παιδιατρικούς πληθυσμούς (97% δύο φορές ημερησίως, 100% τρεις φορές ημερησίως) και τη συνολική κλινική εντύπωση του γιατρού (94% δύο φορές ημερησίως, 93% τρεις φορές ημερησίως) στη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Η εκτίμηση για την επιδείνωση της ΠΑΥ κατά Kaplan-Meier χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες (θάνατος, μεταμόσχευση πνεύμονα ή νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της ΠΑΥ) σε 24 εβδομάδες ήταν 96,9% και 96,7% στις ομάδες δόσεων δύο φορές ημερησίως και τρεις φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Δεν υπήρχε κανένα στοιχείο κλινικού οφέλους με τη δόση 2 mg/kg τρεις φορές ημερησίως συγκριτικά με τη δόση 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως.

*Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε νεογνά με εμμένουσα πνευμονική υπέρταση νεογνού (EIPYN):*

#### FUTURE 4 (AC-052-391)

Πρόκειται για μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη μελέτη σε πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά (ηλικία κύησης 36–42 εβδομάδων) με EIPYN. Οι ασθενείς με υποβέλτιστη ανταπόκριση στο εισπνεόμενο νιτρικό οξύ (iNO), παρά τις τουλάχιστον 4 ώρες συνεχούς θεραπείας, έλαβαν διασπειρόμενα δισκία bosentan σε δόση 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (N = 13) ή έλαβαν εικονικό φάρμακο (N = 8) μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ως συμπληρωματική θεραπεία παράλληλα με το iNO έως την πλήρη διακοπή του iNO ή έως την αποτυχία της θεραπείας (που ορίζεται ως ανάγκη για θεραπεία εξωσωματικής οξυγόνωσης με μεμβράνη [ECMO] ή έναρξη εναλλακτικού πνευμονικού αγγειοδιασταλτικού), για μέγιστο διάστημα 14 ημερών.

Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στη θεραπεία της μελέτης ήταν 4,5 (εύρος: 0,5–10,0) ημέρες στην ομάδα του bosentan και 4,0 (εύρος: 2,5–6,5) ημέρες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Τα αποτελέσματα δεν υπέδειξαν πρόσθετο όφελος του bosentan σε αυτόν τον πληθυσμό:

- Ο διάμεσος χρόνος έως την πλήρη διακοπή του iNO ήταν 3,7 ημέρες (95% όρια εμπιστοσύνης [CLs] 1,17, 6,95) με το bosentan και 2,9 ημέρες (95% CLs 1,26, 4,23) με το εικονικό φάρμακο (p = 0,34).
- Ο διάμεσος χρόνος έως την πλήρη διακοπή του μηχανικού αερισμού ήταν 10,8 ημέρες (95% CLs 3,21, 12,21 ημέρες) με το bosentan και 8,6 ημέρες (95% CLs 3,71, 9,66 ημέρες) με το εικονικό φάρμακο (p = 0,24).
- Ένας ασθενής στην ομάδα του bosentan εκδήλωσε αποτυχία της θεραπείας (υπήρξε ανάγκη για ECMO με βάση τον ορισμό του πρωτοκόλλου), που δηλώθηκε με βάση τις αυξανόμενες τιμές του δείκτη οξυγόνωσης εντός 8 ωρών μετά την πρώτη δόση του φαρμάκου της μελέτης. Αυτός ο ασθενής ανάρρωσε κατά την περίοδο παρακολούθησης 60 ημερών.

## *Συνδυασμός με εποπροστενόλη*

Ο συνδυασμός του bosentan με εποπροστενόλη διερευνήθηκε σε δύο μελέτες: τις AC-052-355 (BREATHE-2) και AC-052-356 (BREATHE-3). Η μελέτη AC-052-355 ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη παράλληλων ομάδων του bosentan έναντι εικονικού φαρμάκου σε 33 ασθενείς με σοβαρή ΠΑΥ, οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία με εποπροστενόλη. Η μελέτη AC-052-356 ήταν μία ανοικτή, μη ελεγχόμενη μελέτη, κατά την οποία 10 από τους 19 παιδιατρικούς ασθενείς ακολουθούσαν ταυτόχρονη θεραπεία bosentan και εποπροστενόλης κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων της μελέτης. Η ασφάλεια του συνδυασμού δεν ήταν διαφορετική από αυτή που αναμενόταν από τη χορήγηση κάθε φαρμακευτικού προϊόντος ξεχωριστά και η συνδυασμένη θεραπεία ήταν καλά ανεκτή σε παιδιά και ενήλικες. Το κλινικό όφελος του συνδυασμού δεν έχει καταδειχθεί.

## *Συστηματική σκλήρυνση με δακτυλικά έλκη*

Δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες έχουν διεξαχθεί σε 122 (μελέτη AC-052-401 [RAPIDS-1]) και σε 190 (μελέτη AC-052-331 [RAPIDS-2]) ενήλικες ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση και δακτυλικά έλκη (είτε ενεργά δακτυλικά έλκη ή ιστορικό δακτυλικών ελκών εντός του προηγούμενου έτους). Στη μελέτη AC-052-331, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν τουλάχιστον ένα δακτυλικό έλκος πρόσφατης έναρξης και στις δύο μελέτες το 85% των ασθενών είχαν ενεργά δακτυλικά έλκη κατά την έναρξη της μελέτης. Μετά από 4 εβδομάδες με bosentan 62,5 mg δύο φορές την ημέρα, η δόση συντήρησης που μελετήθηκε και στις δύο αυτές μελέτες ήταν 125 mg δύο φορές την ημέρα. Η διάρκεια της διπλά τυφλής θεραπείας ήταν 16 εβδομάδες στη μελέτη AC-052-401 και 24 εβδομάδες στη μελέτη AC-052-331.

Θεραπείες υποβάθρου για συστηματική σκλήρυνση και δακτυλικά έλκη επιτρέπονταν εάν παρέμεναν σταθερές για τουλάχιστον 1 μήνα πριν την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου της διπλά τυφλής μελέτης.

Ο αριθμός των νέων δακτυλικών ελκών από την έναρξη έως το τέλος της μελέτης ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο και στις δύο μελέτες. Η θεραπεία με bosentan οδήγησε σε λιγότερα νέα δακτυλικά έλκη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη AC-052-401, κατά τη διάρκεια 16 εβδομάδων διπλά τυφλής θεραπείας, οι ασθενείς στην ομάδα του bosentan ανέπτυξαν κατά μέσο όρο 1,4 νέα δακτυλικά έλκη, έναντι 2,7 νέων δακτυλικών ελκών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $p=0,0042$ ). Στη μελέτη AC-052-331, κατά τη διάρκεια 24 εβδομάδων διπλά τυφλής θεραπείας, οι αντίστοιχες τιμές ήταν 1,9 έναντι 2,7 νέων δακτυλικών ελκών, αντίστοιχα ( $p=0,0351$ ). Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς υπό bosentan ήταν λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν πολλαπλά νέα δακτυλικά έλκη κατά τη διάρκεια της μελέτης και χρειάστηκε περισσότερος χρόνος για να αναπτύξουν κάθε διαδοχικό νέο δακτυλικό έλκος απ' ό,τι εκείνοι υπό εικονικό φάρμακο. Η δράση του bosentan στη μείωση του αριθμού νέων δακτυλικών ελκών ήταν πιο έκδηλη σε ασθενείς με πολλαπλά δακτυλικά έλκη.

Σε καμία από τις δύο μελέτες, δεν παρατηρήθηκε δράση του bosentan ως προς το χρόνο επούλωσης των δακτυλικών ελκών.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική του bosentan έχει κυρίως τεκμηριωθεί σε υγιή άτομα. Περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς δείχνουν ότι η έκθεση των ενήλικων ασθενών με ΠΑΥ στο bosentan είναι περίπου διπλάσια από την έκθεση των υγιών ενήλικων ατόμων.

Σε υγιή άτομα, το bosentan παρουσιάζει δόσοεξαρτώμενη και χρονοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική. Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής μειώνονται όταν αυξάνονται οι ενδοφλέβιες δόσεις και αυξάνονται με το χρόνο. Μετά τη χορήγηση από στόματος, η συστηματική έκθεση είναι ανάλογη με τη δόση, μέχρι την τιμή των 500 mg. Σε υψηλότερες δόσεις από στόματος, η  $C_{max}$  και το AUC αυξάνονται λιγότερο από αναλογικά, σε σχέση με τη δόση.

## Απορρόφηση

Στα υγιή άτομα, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του bosentan είναι 50% περίπου και δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 3–5 ωρών.

## Κατανομή

Το bosentan συνδέεται σε υψηλό βαθμό (> 98%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την αλβουμίνη. Το bosentan δεν εισέρχεται στα ερυθροκύτταρα.

Προσδιορίστηκε ένας όγκος κατανομής ( $V_{ss}$ ) περίπου 18 λίτρων, μετά από μία ενδοφλέβια δόση 250 mg.

## Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Μετά από μία ενδοφλέβια δόση των 250 mg, η κάθαρση ήταν 8,2 L/h. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ( $t_{1/2}$ ) είναι 5,4 ώρες.

Μετά από πολλαπλές δόσεις, οι συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα μειώνονται σταδιακά στο 50–65% των συγκεντρώσεων που παρατηρούνται μετά από τη χορήγηση μίας μεμονωμένης δόσης. Η μείωση αυτή οφείλεται πιθανότατα σε αυτεπαγωγή των ηπατικών ενζύμων που ευθύνονται για το μεταβολισμό. Σταθερά επίπεδα επιτυγχάνονται εντός 3–5 ημερών.

Το bosentan αποβάλλεται με χολική απέκκριση μετά το μεταβολισμό του στο ήπαρ από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450, CYP2C9 και CYP3A4. Στα ούρα ανακτάται ποσοστό μικρότερο του 3% της χορηγούμενης από στόματος δόσης.

Το bosentan σχηματίζει τρεις μεταβολίτες, εκ των οποίων μόνον ο ένας είναι φαρμακολογικά ενεργός. Ο μεταβολίτης αυτός απεκκρίνεται κυρίως δια της χολής αμετάβλητος. Σε ενήλικες ασθενείς, η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι σε υγιή άτομα. Σε ασθενείς με ενδείξεις παρουσίας χολόστασης, η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη μπορεί να είναι αυξημένη.

Το bosentan είναι ένας επαγωγέας του CYP2C9 και του CYP3A4, και πιθανόν και του CYP2C19 και της P-γλυκοπρωτεΐνης. *In vitro*, το bosentan αναστέλλει την αντλία απέκκρισης χολικών αλάτων σε καλλιέργειες ηπατοκυττάρων.

Στοιχεία από *in vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι το bosentan δεν έχει σημαντική ανασταλτική επίδραση στα ισοένζυμα CYP που δοκιμάστηκαν (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Συνεπώς, το bosentan δεν αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα αυτά.

## Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Με βάση το διερευνηθέν εύρος κάθε μεταβλητής, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του bosentan δεν αναμένεται να επηρεάζονται σε σημαντικό βαθμό από το φύλο, το σωματικό βάρος, τη φυλή ή την ηλικία στον ενήλικο πληθυσμό.

## Παιδιά

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες μελετήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς σε 4 κλινικές μελέτες (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 και FUTURE-4, βλ. παράγραφο 5.1). Εξαιτίας των περιορισμένων δεδομένων σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, η φαρμακοκινητική εξακολουθεί να είναι ελλιπώς χαρακτηρισμένη σε αυτήν την ηλικιακή κατηγορία.

Η μελέτη AC-052-356 (BREATHE-3) εκτίμησε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες μονήρων και πολλαπλών δόσεων από στόματος της σύνθεσης με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία bosentan σε 19 παιδιά ηλικίας 3 έως 15 ετών με ΠΑΥ, οι οποίοι έλαβαν δόσεις ανάλογες με το σωματικό τους

βάρος με 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως. Σε αυτήν τη μελέτη, η έκθεση στο bosentan μειώθηκε με το χρόνο, με τρόπο συμβατό με τις γνωστές αυτοεπαγωγικές ιδιότητες του bosentan. Οι μέσες τιμές AUC (CV%) του bosentan σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με 31,25, 62,5 ή 125 mg δύο φορές ημερησίως, ήταν 3 496 (49), 5 428 (79) και 6 124 (27) ng·h/ml, αντίστοιχα, και ήταν χαμηλότερες από την τιμή των 8 149 (47) ng·h/ml, που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ που λάμβαναν 125 mg δύο φορές ημερησίως. Σε σταθερή κατάσταση η συστηματική έκθεση παιδιατρικών ασθενών με σωματικό βάρος 10-20 kg, 20-40 kg και > 40 kg ήταν 43%, 67% και 75%, αντίστοιχα, σε σχέση με τη συστηματική έκθεση των ενηλίκων.

Στη μελέτη AC-052-365 (FUTURE 1) χορηγήθηκαν διασπειρόμενα δισκία σε 36 παιδιά με ΠΑΥ ηλικίας 2 έως 11 ετών. Δεν παρατηρήθηκε αναλογικότητα των δόσεων, καθώς οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του bosentan σε σταθερή κατάσταση και οι τιμές AUC ήταν παρόμοιες για τις από στόματος δόσεις των 2 και 4 mg/kg (AUC<sub>τ</sub>: 3 577 ng·h/ml και 3 371 ng·h/ml για τα 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως και τα 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα). Η μέση έκθεση στο bosentan σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν περίπου στο ήμισυ της έκθεσης για τους ενήλικες ασθενείς στη δόση συντήρησης των 125 mg δύο φορές ημερησίως αλλά υπήρξε μεγάλη σύμπτωση με την έκθεση στους ενήλικες.

Στη μελέτη AC-052-373 (FUTURE 3), όπου χορηγήθηκαν διασπειρόμενα δισκία, η έκθεση στο bosentan στους ασθενείς που λάμβαναν 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως ήταν συγκρίσιμη με εκείνη της μελέτης FUTURE 1. Στον συνολικό πληθυσμό (n = 31), τα 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως είχαν ως αποτέλεσμα μια ημερήσια έκθεση 8 535 ng·h/ml. Η τιμή AUC<sub>τ</sub> ήταν 4 268 ng·h/ml (CV: 61%). Σε ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως 2 ετών η ημερήσια έκθεση ήταν 7 879 ng·h/ml. Η τιμή AUC<sub>τ</sub> ήταν 3 939 ng·h/ml (CV: 72%). Σε ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως 1 έτους (n = 2) η τιμή AUC<sub>τ</sub> ήταν 5 914 ng·h/ml (CV: 85%), και σε ασθενείς από 1 έτους έως 2 ετών (n = 7) η AUC<sub>τ</sub> ήταν 3 507 ng·h/ml (CV: 70%). Στους ασθενείς άνω των 2 ετών (n = 22) η ημερήσια έκθεση ήταν 8 820 ng·h/ml. Η AUC<sub>τ</sub> ήταν 4 410 ng·h/ml (CV: 58%). Η δόση bosentan 2 mg/kg τρεις φορές ημερησίως δεν αύξησε την έκθεση. Η ημερήσια έκθεση ήταν 7 275 ng·h/ml (CV: 83%, n = 27).

Βάσει των ευρημάτων των μελετών BREATHE -3, FUTURE 1 και FUTURE 3, φαίνεται ότι η έκθεση στο bosentan φθάνει σε οριζόντιωση (plateau) στους παιδιατρικούς ασθενείς σε χαμηλότερες δόσεις από ό,τι στους ενήλικες και ότι δόσεις υψηλότερες των 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (4 mg/kg δύο φορές ημερησίως ή 2 mg/kg τρεις φορές ημερησίως) δεν θα επιφέρουν μεγαλύτερη έκθεση στο bosentan για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

Στη μελέτη AC-052-391 (FUTURE 4) που πραγματοποιήθηκε σε νεογνά, οι συγκεντρώσεις bosentan αυξήθηκαν αργά και συνεχόμενα κατά το πρώτο διάστημα δόσολογίας, οδηγώντας σε χαμηλή έκθεση (AUC<sub>0-12</sub> στο ολικό αίμα: 164 ng·h/ml, n = 11). Σε σταθερή κατάσταση, η AUC<sub>τ</sub> ήταν 6.165 ng·h/ml (CV: 133%, n = 7), που είναι παρόμοια με την έκθεση που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ που λάμβαναν 125 mg δύο φορές ημερησίως και λαμβάνοντας υπόψη λόγο κατανομής αίματος/πλάσμα με τιμή 0,6.

Οι συνέπειες των ευρημάτων αυτών σε σχέση με την ηπατοτοξικότητα δεν είναι γνωστές. Το φύλο και η συγχρόνηση ενδοφλέβιας εποπροστενόλης δεν είχαν σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική του bosentan.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ελαφρά διαταραγμένη ηπατική λειτουργία (Child-Pugh, στάδιο A), δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Η AUC σταθερής κατάστασης του bosentan ήταν κατά 9% υψηλότερη και η AUC του ενεργού μεταβολίτη, Ro 48-5033, ήταν κατά 33% υψηλότερη στους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, από ό,τι στους υγιείς εθελοντές.

Η επίδραση της μετρίως διαταραγμένης ηπατικής λειτουργίας (Child-Pugh σταδίου B) στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του bosentan και του κύριου μεταβολίτη του, Ro 48-5033, εξετάστηκε σε μελέτη που περιλάμβανε 5 ασθενείς με ΠΑΥ σχετιζόμενη με πυλαία υπέρταση και ηπατική δυσλειτουργία Child-Pugh σταδίου B, καθώς και 3 ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

σχετιζόμενη με άλλες αιτίες και φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία Child-Pugh σταδίου Β, η μέση (95% CI) AUC σταθερής κατάστασης του bosentan ήταν 360 (212–613) ng·h/ml, δηλαδή κατά 4,7 φορές υψηλότερη, ενώ η μέση (95% CI) AUC του ενεργού μεταβολίτη Ro 48-5033 ήταν 106 (58,4–192) ng·h/ml, δηλαδή κατά 12,4 φορές υψηλότερη απ' ό,τι σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (μέση [95% CI] AUC του bosentan: 76,1 [9,07–638] ng·h/ml, μέση [95% CI] AUC του Ro 48-5033: 8,57 [1,28–57,2] ng·h/mL). Παρόλο που ο αριθμός των ασθενών που εντάχθηκαν ήταν περιορισμένος και υψηλής μεταβλητότητας, τα δεδομένα αυτά καταδεικνύουν σημαντική αύξηση της έκθεσης στο bosentan και στον κύριο μεταβολίτη του, Ro 48-5033, σε ασθενείς με μετρίως διαταραγμένη ηπατική λειτουργία (Child-Pugh σταδίου Β).

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του bosentan δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία Child-Pugh σταδίου C. Το Tracleer αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, δηλαδή Child-Pugh σταδίου Β ή C (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15–30 ml/min), οι συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα μειώθηκαν κατά 10% περίπου. Η συγκέντρωση των μεταβολιτών του bosentan στο πλάσμα αυξήθηκε κατά δύο περίπου φορές στους ασθενείς αυτούς, σε σύγκριση με άτομα με κανονική νεφρική λειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει εξειδικευμένη κλινική εμπειρία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Με βάση τις φυσικοχημικές ιδιότητες και τον υψηλό βαθμό πρωτεϊνικής δέσμευσης, το bosentan δεν αναμένεται να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία σε σημαντικό βαθμό με την αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μια διετής μελέτη καρκινογενετικότητας σε ποντικούς έδειξε αυξημένη συνδυασμένη συχνότητα ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων σε αρσενικούς ποντικούς, αλλά όχι σε θηλυκούς, σε συγκεντρώσεις πλάσματος 2 έως 4 φορές μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με την ανθρώπινη θεραπευτική δόση. Στους επίμυες, η χορήγηση bosentan από στόματος επί 2 χρόνια προκάλεσε μικρή, σημαντική αύξηση στη συνδυασμένη συχνότητα αδενωμάτων και καρκινωμάτων των θυλακιωδών κυττάρων του θυρεοειδούς σε αρσενικούς επίμυες, αλλά όχι σε θηλυκούς, με συγκεντρώσεις πλάσματος 9 έως 14 φορές περίπου μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με την ανθρώπινη θεραπευτική δόση. Το bosentan έδωσε αρνητικά αποτελέσματα στις δοκιμασίες γονιδιατοξικότητας. Παρουσιάστηκαν ενδείξεις επαγωγής μιας ελαφράς ανισορροπίας των θυρεοειδικών ορμονών από το bosentan στους επίμυες. Δεν υπήρξαν όμως ενδείξεις επίδρασης του bosentan στη λειτουργία του θυρεοειδούς (θυροξίνη, TSH) στον άνθρωπο.

Η επίδραση του bosentan στη λειτουργία των μιτοχονδρίων είναι άγνωστη.

Το bosentan έχει αποδειχθεί τερατογόνο στους επίμυες, σε συγκεντρώσεις πλάσματος υψηλότερες από 1,5 φορές από τις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με την ανθρώπινη θεραπευτική δόση. Η τερατογόνος δράση, που συμπεριλάμβανε παραμόρφωση της κεφαλής, του προσώπου και των μειζόνων αγγείων, ήταν δόσοεξαρτώμενη. Οι ομοιότητες στα πρότυπα των παραμορφώσεων που παρατηρήθηκαν με άλλους ανταγωνιστές υποδοχέων ET και σε ποντικούς με απενεργοποιημένο γονίδιο ET (knock-out) υποδεικνύουν την ύπαρξη επιδράσεων χαρακτηριστικών της κατηγορίας. Πρέπει να ληφθούν κατάλληλες προφυλάξεις για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.6).

Η ανάπτυξη ατροφίας των σπερματικών σωληναρίων των όρχεων και η μειωμένη γονιμότητα έχουν συνδεθεί με τη χρόνια χορήγηση ανταγωνιστών του υποδοχέα ενδοθηλίνης στα τρωκτικά.

Σε μελέτες γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στον αριθμό, την κινητικότητα και τη βιωσιμότητα των σπερματοζωαρίων, στην απόδοση κατά το ζευγάρι ή στη γονιμότητα σε εκθέσεις που ήταν 21 και 43 φορές πάνω από το αναμενόμενο

θεραπευτικό επίπεδο στους ανθρώπους, αντίστοιχα, και δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου πριν την εμφύτευση ή κατά την εμφύτευση.

Ελαφρώς αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ατροφίας των σπερματικών σωληναρίων των όρχεων παρατηρήθηκε σε επίμυες που λάμβαναν bosentan από το στόμα σε δόσεις των 125 mg/kg/ημερησίως (περίπου 4 φορές τη μέγιστη δόση που συνιστάται για τους ανθρώπους [MRHD] και τις κατώτατες εξεταζόμενες δόσεις) για δύο έτη, ωστόσο όχι σε υψηλές δόσεις που έφθαναν έως τα 1 500 mg/kg/ημερησίως (περίπου 50 φορές την MRHD) για 6 μήνες. Σε μελέτη τοξικότητας σε νεαρούς επίμυες, όπου οι επίμυες έλαβαν θεραπεία από την Ημέρα 4 *μετά τον τοκετό* έως την ενηλικίωσή τους, παρατηρήθηκαν μειωμένο απόλυτο βάρος των όρχεων και της επιδιδυμίδας και μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων στην επιδιδυμίδα μετά τον απογαλακτισμό. Η τιμή NOAEL ήταν 21 φορές (την Ημέρα 21 *μετά τον τοκετό*) και 2,3 φορές (Ημέρα 69 *μετά τον τοκετό*) πάνω από την ανθρώπινη έκθεση στη θεραπεία αντίστοιχα.

Ωστόσο, δεν ανιχνεύθηκαν επιδράσεις στη γενική εξέλιξη, την ανάπτυξη, την αισθητηριακή και γνωστική λειτουργία και την αναπαραγωγική ικανότητα με έκθεση στη θεραπεία κατά 7 (αρσενικά) και 19 (θηλυκά) φορές μεγαλύτερη της ανθρώπινης έκθεσης στη θεραπεία την Ημέρα 21 *μετά τον τοκετό*. Στην ενήλικη ζωή (Ημέρα 69 *μετά τον τοκετό*), δεν ανιχνεύτηκε καμία επίδραση του bosentan όταν η έκθεση στη θεραπεία ήταν κατά 1,3 (αρσενικά) και 2,6 (θηλυκά) φορές μεγαλύτερη της έκθεσης που παρατηρήθηκε στα παιδιά με ΠΑΥ.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας του δισκίου:

Άμυλο αραβοσίτου

Προζελατινοποιημένο άμυλο

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (Τύπου Α)

Ποβιδόνη

Διβεχενικός εστέρας της γλυκερόλης

Μαγνήσιο στεατικό

#### Υμένιο επικάλυψης:

Υπρομελλόζη

Τριοξική γλυκερόλη

Τάλκης

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Αιθυλοκυτταρίνη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια

Οι λευκές φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας πρέπει να χρησιμοποιούνται εντός 30 ημερών μετά το πρώτο άνοιγμα.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Για τις συσκευασίες κυψέλης (blister) από PVC/PE/PVDC/αλουμίνιο:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.



Για τις λευκές φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας:

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Tracleer 62,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες PVC/PE/PVDC/αλουμινίου, που περιέχουν 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κουτιά των 14, 56 ή 112 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Λευκές φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας με πυριτική γέλη ως ξηραντική ουσία, που περιέχουν 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κουτιά των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Tracleer 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες PVC/PE/PVDC/αλουμινίου, που περιέχουν 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κουτιά των 56 ή 112 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Λευκές φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας με πυριτική γέλη ως ξηραντική ουσία, που περιέχουν 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κουτιά των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Tracleer 62,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/02/220/001

EU/1/02/220/002

EU/1/02/220/003

EU/1/02/220/007

Tracleer 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/02/220/004

EU/1/02/220/005

EU/1/02/220/008

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Μαΐου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Απριλίου 2012

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tracleer 32 mg διασπειρόμενα δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 32 mg bosentan (ως μονοϋδρικό).

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 3,7 mg ασπαρτάμης (E951).

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπειρόμενο δισκίο:

Δισκία σχήματος τριφυλλίου, χρώματος ανοιχτού κίτρινου έως υπόλευκου, τετρατομημένα στη μία πλευρά που φέρουν ανάγλυφη την ένδειξη “32” στην άλλη πλευρά. Το διασπειρόμενο δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε τέσσερα ίσα μέρη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ), για τη βελτίωση της ανοχής στην κόπωση και των συμπτωμάτων σε ασθενείς με λειτουργική κατηγορία III κατά WHO. Έχει διαπιστωθεί αποτελεσματικότητα στην:

- Πρωτοπαθή (ιδιοπαθή και κληρονομική) πνευμονική αρτηριακή υπέρταση
- Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση οφειλόμενη σε σκληρόδερμα, χωρίς σημαντική διάμεση πνευμονική νόσο
- Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με συγγενείς αναστομώσεις της συστηματικής-προς-πνευμονική κυκλοφορίας και φυσιολογία του Eisenmenger

Κάποιες βελτιώσεις έχουν επίσης διαπιστωθεί σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση λειτουργικής κατηγορίας II κατά WHO (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Tracleer ενδείκνυται επίσης για τη μείωση του αριθμού νέων δακτυλικών ελκών σε ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση και εξελισσόμενη νόσο δακτυλικών ελκών (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται από στόματος πρωί και βράδυ, με ή χωρίς τροφή.

Τα διασπειρόμενα δισκία πρέπει να προστίθενται σε λίγο νερό σε ένα κουτάλι, και το υγρό να αναδεύεται ώστε να υποβοηθείται η διάλυση, προ της κατάποσης. Λίγο ακόμη νερό θα πρέπει να προστεθεί στο κουτάλι και να καταποθεί από τον ασθενή, ώστε να εξασφαλισθεί ότι όλο το φάρμακο έχει χορηγηθεί. Εάν είναι δυνατό, θα πρέπει να λαμβάνεται ένα ποτήρι νερό, ώστε να εξασφαλισθεί

ότι όλο το φάρμακο έχει καταποθεί. Εάν είναι απαραίτητο, το διασπειρόμενο δισκίο μπορεί να διαιρεθεί, σπάζοντάς το κατά μήκος των χαραγών που είναι χαραγμένες στην επιφάνεια (βλ. παράγραφο 6.6).

Το διασπειρόμενο δισκίο έχει μελετηθεί μόνο σε παιδιατρικούς ασθενείς. Μία σύγκριση βιοδιαθεσιμότητας ανάμεσα στα διασπειρόμενα δισκία και στα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες ασθενείς κατέδειξε χαμηλότερη έκθεση στο bosentan με το διασπειρόμενο δισκίο (βλ. παράγραφο 5.2). Συνεπώς, η χρήση τους σε ενήλικες θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς, που δεν μπορούν να λάβουν το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

### Δοσολογία

#### Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται αποκλειστικά από γιατρό με πείρα στη θεραπεία της ΠΑΥ.

Στη συσκευασία περιλαμβάνεται Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς, η οποία παρέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζουν οι ασθενείς πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tracleer.

#### Ενήλικες

Σε ενήλικες ασθενείς, η θεραπεία με Tracleer πρέπει να ξεκινήσει με τη χορήγηση δόσης 62,5 mg δύο φορές την ημέρα επί 4 εβδομάδες και κατόπιν να αυξηθεί στη δόση συντήρησης των 125 mg δύο φορές την ημέρα. Οι ίδιες συστάσεις ισχύουν για την επανέναρξη του Tracleer μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Φαρμακοκινητικά δεδομένα από παιδιά έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα των παιδιών με ΠΑΥ ηλικίας από 1 έτος έως 15 ετών ήταν κατά μέσο όρο χαμηλότερες από ό,τι σε ενήλικες ασθενείς και δεν αυξήθηκαν με την αύξηση της δόσης του Tracleer άνω των 2 mg/kg βάρους σώματος ή με την αύξηση της συχνότητας δόσης από δύο φορές την ημέρα σε τρεις φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.2). Η αύξηση της δόσης ή της συχνότητας δόσης δεν θα οδηγήσει πιθανόν σε πρόσθετο κλινικό όφελος.

Με βάση αυτά τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα, όταν χρησιμοποιείται σε παιδιά με ΠΑΥ ηλικίας 1 έτους και άνω, η συνιστώμενη δόση έναρξης και συντήρησης είναι 2 mg/kg πρωί και βράδυ.

Σε νεογνά με εμμένουσα πνευμονική υπέρταση νεογνού (ΕΠΥΝ), το όφελος του bosentan δεν έχει καταδειχθεί με το θεραπευτικό πρότυπο φροντίδας. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

#### *Διαχείριση σε περίπτωση κλινικής επιδείνωσης της ΠΑΥ*

Σε περίπτωση κλινικής επιδείνωσης (π.χ., μείωση της απόστασης στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών κατά 10% τουλάχιστον, σε σύγκριση με τη μέτρηση πριν από τη θεραπεία) παρά τη θεραπεία με Tracleer επί 8 εβδομάδες τουλάχιστον (δόση-στόχος επί 4 εβδομάδες τουλάχιστον), πρέπει να εξεταστούν εναλλακτικές θεραπείες. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς που δεν επέδειξαν οποιαδήποτε ανταπόκριση μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας με Tracleer ενδέχεται να ανταποκριθούν ευνοϊκά στη θεραπεία μετά από άλλες 4 έως 8 εβδομάδες θεραπείας.

Σε περίπτωση όψιμης κλινικής επιδείνωσης παρά τη θεραπεία με Tracleer (δηλαδή μετά από αρκετούς μήνες θεραπείας), η θεραπεία πρέπει να επανεκτιμηθεί. Κάποιοι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται καλά στη χορήγηση 125 mg Tracleer δις ημερησίως ενδέχεται να εμφανίσουν ελαφρά βελτίωση της ανοχής στην κόπωση όταν η δόση αυξηθεί στα 250 mg δις ημερησίως. Πρέπει να διενεργηθεί προσεκτική αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι η ηπατική τοξικότητα είναι δοσοεξαρτώμενη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

## Διακοπή της θεραπείας

Η εμπειρία από περιπτώσεις απότομης διακοπής της χορήγησης Tracleer σε ασθενείς με ΠΑΥ είναι περιορισμένη. Δεν έχουν παρατηρηθεί ενδείξεις οξείας επανεμφάνισης των συμπτωμάτων. Παρόλα αυτά, για να αποφευχθεί πιθανή εμφάνιση επιβλαβούς κλινικής επιδείνωσης, λόγω της πιθανότητας επανεμφάνισης των συμπτωμάτων, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο βαθμιαίας μείωσης της δόσης (μείωσης της δόσης στο μισό επί 3 έως 7 ημέρες). Κατά την περίοδο αναστολής της χορήγησης συνιστάται στενότερη παρακολούθηση.

Εάν αποφασιστεί η διακοπή της θεραπείας με Tracleer, αυτή πρέπει να γίνει βαθμιαία ενώ γίνεται εισαγωγή σε κάποια εναλλακτική θεραπεία.

## Συστηματική σκλήρυνση με ενεργά δακτυλικά έλκη

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει και να παρακολουθείται αποκλειστικά από γιατρό με πείρα στη θεραπεία της συστηματικής σκλήρυνσης.

Στη συσκευασία περιλαμβάνεται Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς, η οποία παρέχει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζουν οι ασθενείς πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tracleer.

## Ενήλικες

Η θεραπεία με Tracleer πρέπει να ξεκινήσει με τη χορήγηση δόσης 62,5 mg δύο φορές την ημέρα επί 4 εβδομάδες και κατόπιν να αυξηθεί στη δόση συντήρησης των 125 mg δύο φορές την ημέρα. Οι ίδιες συστάσεις ισχύουν για την επανέναρξη του Tracleer ύστερα από διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η εμπειρία από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες για αυτή την ένδειξη περιορίζεται σε 6 μήνες (βλ. παράγραφο 5.1).

Η απόκριση του ασθενούς στη θεραπεία και η ανάγκη για συνεχή θεραπεία πρέπει να επαναξιολογείται σε τακτική βάση. Πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου, λαμβάνοντας υπόψη την ηπατική τοξικότητα του bosentan (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών. Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα για το Tracleer σε μικρά παιδιά με αυτή την ασθένεια.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το Tracleer αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (δηλ. Child-Pugh, στάδιο A) (βλ. παράγραφο 5.2).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 χρόνων.

### 4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, π.χ. Child-Pugh σταδίου Β ή C (βλ. παράγραφο 5.2)
- Αρχικές τιμές των ηπατικών αμινοτρανσφερασών, δηλαδή της ασπαρτικής (AST) και/ή της αλανινικής (ALT) αμινοτρανσφεράσης, υψηλότερες από 3 × των ανώτερων φυσιολογικών τιμών (ULN, βλ. παράγραφο 4.4)
- Συγχορήγηση κυκλοσπορίνης Α (βλ. παράγραφο 4.5)
- Κύηση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6)
- Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.6)

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα του Tracleer σε ασθενείς με σοβαρή ΠΑΥ. Εάν η κλινική κατάσταση επιδεινωθεί πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μετάβασης σε θεραπεία που ενδείκνυται για το σοβαρό στάδιο της νόσου (π.χ. εποπροστενόλη) (βλ. παράγραφο 4.2).

Η ισορροπία οφέλους/κινδύνου του bosentan δεν έχει διαπιστωθεί σε ασθενείς με ΠΑΥ λειτουργικής ταξινόμησης I κατά WHO.

Η θεραπεία με Tracleer πρέπει να ξεκινά μόνο εφόσον η συστηματική συστολική αρτηριακή πίεση είναι υψηλότερη από 85 mmHg.

Δεν έχει καταδειχθεί ωφέλιμη δράση του Tracleer στην επούλωση υπαρχόντων δακτυλικών ελκών.

#### Ηπατική λειτουργία

Αυξήσεις των ηπατικών αμινοτρανσφερασών, δηλαδή της ασπαρτικής και της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (AST και/ή ALT), που σχετίζονται με το bosentan είναι δόσοεξαρτώμενες. Οι μεταβολές των ηπατικών ενζύμων συμβαίνουν συνήθως εντός των πρώτων 26 εβδομάδων θεραπείας αλλά ενδέχεται να συμβούν και αργά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αυξήσεις αυτές πιθανώς οφείλονται εν μέρει στην ανταγωνιστική αναστολή της απέκκρισης των χολικών αλάτων από τα ηπατοκύτταρα, όμως στην εμφάνιση ηπατικής δυσλειτουργίας συμμετέχουν πιθανότατα και άλλοι μηχανισμοί, οι οποίοι δεν έχουν τεκμηριωθεί σαφώς. Δεν αποκλείεται η πιθανότητα συσσώρευσης bosentan στα ηπατοκύτταρα με αποτέλεσμα την κυτταρόλυση και δυνητικά σοβαρή ηπατική βλάβη ούτε η πιθανότητα συμμετοχής κάποιου ανοσολογικού μηχανισμού. Ο κίνδυνος ηπατικής δυσλειτουργίας ενδέχεται επίσης να αυξηθεί όταν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς της λειτουργίας της αντλίας απέκκρισης χολικών αλάτων, π.χ. ριφαμπικίνη, γλιβενκλαμίδη και κυκλοσπορίνη Α (βλ. παραγράφους 4.3. και 4.5) χορηγηθούν σε συνδυασμό με το bosentan, ωστόσο είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα.

**Τα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών πρέπει να μετρώνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και, κατόπιν, σε μηνιαία διαστήματα καθ' όλη τη διάρκεια θεραπείας με Tracleer. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών πρέπει να μετρώνται 2 εβδομάδες μετά από οποιαδήποτε αύξηση της δόσης.**

#### Συστάσεις για την περίπτωση αύξησης των ALT/AST

##### **Επίπεδα ALT/AST**

> 3 και ≤ 5 × ULN

##### **Συστάσεις θεραπείας και παρακολούθησης**

Το αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιωθεί με μια δεύτερη δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας. Αν υπάρξει επιβεβαίωση, πρέπει να ληφθεί απόφαση σε εξατομικευμένη βάση για τη συνέχιση της χορήγησης του Tracleer, πιθανόν σε μειωμένη δόση, ή για τη διακοπή της χορήγησης του Tracleer (βλ.

	<p>παράγραφο 4.2). Η παρακολούθηση των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών πρέπει να συνεχίζεται κάθε 2 εβδομάδες τουλάχιστον. Εάν τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών επανέλθουν στις προ της θεραπείας τιμές, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συνέχισης ή επανέναρξης της χορήγησης Tracleer με βάση τις καταστάσεις που περιγράφονται παρακάτω.</p>
> 5 και $\leq 8 \times \text{ULN}$	<p>Το αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιωθεί με μια δεύτερη δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας. Αν υπάρξει επιβεβαίωση, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 2 εβδομάδες τουλάχιστον. Εάν τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών επανέλθουν στις προ-θεραπείας τιμές, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της χορήγησης Tracleer, με βάση τις περιπτώσεις που περιγράφονται παρακάτω.</p>
> 8 $\times \text{ULN}$	<p>Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και δεν πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα επανέναρξης της χορήγησης Tracleer.</p>

**Σε περίπτωση εμφάνισης των σχετικών κλινικών συμπτωμάτων ηπατικής βλάβης, δηλαδή ναυτία, έμετος, πυρετός, κοιλιακό άλγος, ίκτερος, ασυνήθιστος λήθαργος ή κόπωση, και γριπώδης συνδρομή (αρθραλγία, μυαλγία, πυρετός), η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και δεν πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της χορήγησης Tracleer.**

#### Επανάραξη θεραπείας

Η επανάραξη της θεραπείας με Tracleer πρέπει να εξεταστεί μόνον εφόσον τα δυνητικά οφέλη από τη θεραπεία με Tracleer υπερσχύουν των δυνητικών κινδύνων και εφόσον τα επίπεδα των ηπατικών αμινοτρανσφερασών βρίσκονται εντός των προ της θεραπείας τιμών. Συνιστάται η συμβουλή ηπατολόγου. Η επανάραξη πρέπει να γίνει σύμφωνα με τις οδηγίες που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2. **Τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών πρέπει να ελεγχθούν εντός 3 ημερών μετά την επανάραξη, στη συνέχεια μετά την παρέλευση άλλων 2 εβδομάδων και κατόπιν σύμφωνα με τις παραπάνω συστάσεις.**

ULN = ανώτερες φυσιολογικές τιμές

#### Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης

Η θεραπεία με bosentan συσχετίστηκε με δόσοεξαρτώμενη μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Σε μελέτες ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο, οι μειώσεις της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης που σχετίζονται με το bosentan δεν ήταν προοδευτικές και σταθεροποιήθηκαν μετά τις πρώτες 4-12 εβδομάδες θεραπείας. Συνιστάται ο έλεγχος της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης πριν την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τους πρώτους 4 μήνες και, στη συνέχεια, κάθε τρίμηνο. Εάν παρουσιαστεί κλινικά σχετική μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, πρέπει να πραγματοποιηθεί περαιτέρω αξιολόγηση και διερεύνηση για να καθοριστεί η αιτία της και οι ανάγκες για ειδική θεραπεία. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, αναφέρθηκαν περιπτώσεις αναιμίας, στις οποίες απαιτήθηκε μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Καθώς το Tracleer μπορεί να καταστήσει αναποτελεσματικά τα ορμονικά αντισυλληπτικά, και λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο ότι η πνευμονική υπέρταση επιδεινώνεται με την εγκυμοσύνη καθώς και τις τερατογόνους επιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί σε ζώα:

- Η θεραπεία με Tracleer δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, εκτός εάν χρησιμοποιούν αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης και το αποτέλεσμα του τεστ κύησης πριν από τη θεραπεία, είναι αρνητικό
- Τα ορμονικά αντισυλληπτικά δεν μπορεί να είναι η μόνη μέθοδος αντισύλληψης στη διάρκεια της θεραπείας με Tracleer
- Συνιστάται να γίνονται μηνιαία τεστ κύησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να είναι δυνατή η έγκαιρη ανίχνευση της εγκυμοσύνης

Για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στις παραγράφους 4.5 και 4.6.

### Φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιστατικά πνευμονικού οιδήματος με αγγειοδιασταλτικά φάρμακα (κυρίως προστακυκλίνες) όταν χρησιμοποιήθηκαν σε ασθενείς με φλεβοαποφρακτική πνευμονοπάθεια. Επομένως, εφόσον παρουσιαστούν σημεία πνευμονικού οιδήματος σε ασθενείς με ΠΑΥ που λαμβάνουν Tracleer, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συνύπαρξης φλεβοαποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπήρξαν σπάνιες αναφορές πνευμονικού οιδήματος σε ασθενείς με υπόνοια φλεβοαποφρακτικής πνευμονοπάθειας που λάμβαναν Tracleer.

### Ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση με ταυτόχρονη ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας

Δεν έχει πραγματοποιηθεί ειδική μελέτη σε ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση και ταυτόχρονη δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας. Ωστόσο, 1 611 ασθενείς (804 ασθενείς που έλαβαν bosentan και 807 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο) με σοβαρή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΧΚΑ) υποβλήθηκαν σε θεραπεία επί ένα μέσο χρονικό διάστημα 1,5 έτους, στο πλαίσιο μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης (AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση των νοσηλειών λόγω ΧΚΑ κατά τις πρώτες 4–8 εβδομάδες θεραπείας με bosentan, αύξηση που πιθανόν να οφείλεται σε κατακράτηση υγρών. Κατά τη μελέτη αυτή, η κατακράτηση υγρών εκδηλώθηκε με πρόωμη αύξηση του σωματικού βάρους, μειωμένη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και αυξημένο ποσοστό οιδήματος των κάτω άκρων. Στο τέλος της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο συνολικό αριθμό νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή στη θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν bosentan και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Κατά συνέπεια, συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για σημάδια κατακράτησης υγρών (π.χ. αύξηση του σωματικού βάρους), ειδικότερα για τους ασθενείς που υποφέρουν ταυτόχρονα από σοβαρή συστολική δυσλειτουργία. Εάν αυτό παρουσιαστεί, συνιστάται η έναρξη θεραπείας με διουρητικά ή η αύξηση της δόσης των ήδη χορηγούμενων διουρητικών. Η θεραπεία με διουρητικά πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς με ενδείξεις κατακράτησης υγρών πριν από την έναρξη της θεραπείας με Tracleer.

### Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με λοίμωξη HIV

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από κλινικές μελέτες με τη χρήση του Tracleer σε ασθενείς με ΠΑΥ σχετιζόμενη με λοίμωξη HIV, υπό θεραπεία με αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 5.1). Μια μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ του bosentan και του lopinavir + ritonavir σε υγιή άτομα έδειξε αυξημένες συγκεντρώσεις bosentan στο πλάσμα με τα μέγιστα επίπεδα εντός των 4 πρώτων ημερών θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5). Κατά την έναρξη της θεραπείας με Tracleer σε ασθενείς οι οποίοι χρειάζονται ενισχυμένους με ritonavir αναστολείς πρωτεάσης, η ανοχή του ασθενή στο Tracleer θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, προσέχοντας ιδιαίτερα, στην αρχή της φάσης έναρξης, τον κίνδυνο υπότασης και τις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας. Δε μπορεί να αποκλειστεί ένας αυξημένος μακροχρόνιος κίνδυνος ηπατοτοξικότητας και αιματολογικών ανεπιθύμητων συμβαμάτων όταν το bosentan χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Εξαιτίας του ενδεχόμενου ύπαρξης αλληλεπιδράσεων σχετιζόμενων με την επαγωγική δράση του bosentan στο CYP450 (βλ. παράγραφο 4.5), που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα της αντιρετροϊκής θεραπείας, οι ασθενείς αυτοί πρέπει επίσης να παρακολουθούνται προσεκτικά όσον αφορά την HIV λοίμωξή τους.

### Πνευμονική υπέρταση οφειλόμενη σε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Η ασφάλεια και η ανοχή του bosentan μελετήθηκε σε μια διερευνητική μελέτη 12 εβδομάδων, χωρίς ομάδα ελέγχου, σε 11 ασθενείς με πνευμονική υπέρταση, που οφειλόταν σε σοβαρή ΧΑΠ (σταδίου III με βάση την ταξινόμηση GOLD). Παρατηρήθηκε αύξηση του αερισμού κατά λεπτό και μείωση του κορεσμού οξυγόνου και η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η δύσπνοια, που αποκαταστάθηκε με διακοπή του bosentan.



## Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση του Tracleer με κυκλοσπορίνη Α αντενδείκνυται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Η συγχορήγηση του Tracleer με γλιβενκλαμίδη, φλουκοναζόλη και ριφαμπικίνη δεν συνιστάται. Για περισσότερες λεπτομέρειες, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.5.

Η συγχορήγηση ενός αναστολέα του CYP3A4 και ενός αναστολέα του CYP2C9 με Tracleer πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

## Έκδοχο

Τα διασπειρόμενα δισκία Tracleer 32 mg περιέχουν μια πηγή φαινυλαλανίνης (Ασπαρτάμη – E951). Αυτό μπορεί να είναι επιβλαβές για ανθρώπους με φαινυλκετονουρία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα μη κλινικά ή κλινικά δεδομένα για την αξιολόγηση της χρήσης ασπαρτάμης σε βρέφη ηλικίας κάτω των 12 εβδομάδων.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το bosentan είναι ένας επαγωγέας των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP), CYP2C9 και CYP3A4. Δεδομένα από *in vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι προκαλεί επίσης επαγωγή του CYP2C19. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των ουσιών που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα αυτά θα μειωθούν με την συγχορήγηση του Tracleer. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα τροποποιημένης αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα αυτά. Η δοσολογία των προϊόντων αυτών μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή μετά από την έναρξη, τη μεταβολή της δοσολογίας ή τη διακοπή της συγχορηγούμενης θεραπείας με Tracleer.

Το bosentan μεταβολίζεται από τα CYP2C9 και CYP3A4. Η αναστολή αυτών των ισοενζύμων μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση του bosentan στο πλάσμα (βλ. κετοκοναζόλη). Η επίδραση των αναστολέων του CYP2C9 στη συγκέντρωση του bosentan δεν έχει μελετηθεί. Ο συνδυασμός αυτός πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

*Φλουκοναζόλη και άλλοι αναστολείς των CYP2C9 και CYP3A4:* Η συγχορήγηση με φλουκοναζόλη, η οποία αναστέλλει κυρίως το CYP2C9, αλλά σε κάποιο βαθμό και το CYP3A4, μπορεί να προκαλέσει μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσης του bosentan στο πλάσμα. Ο συνδυασμός αυτός δεν συνιστάται. Για τον ίδιο λόγο, η συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 (όπως π.χ. κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη ή ριτοναβίρη) και ενός αναστολέα του CYP2C9 (όπως π.χ. βορικοναζόλη) με το Tracleer δεν συνιστάται.

*Κυκλοσπορίνη Α:* Η συγχορήγηση Tracleer και κυκλοσπορίνης Α (αναστολέας καλσινευρίνης) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Κατά τη συγχορήγηση, οι αρχικές ελάχιστες συγκεντρώσεις του bosentan ήταν περίπου 30 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις που μετρήθηκαν μετά από χορήγηση μόνο bosentan. Στη σταθερή κατάσταση, οι συγκεντρώσεις bosentan στο πλάσμα ήταν 3 έως 4 φορές υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις μετά από χορήγηση μόνο bosentan. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής είναι το πιθανότερο η αναστολή της εισόδου, δια μέσω των πρωτεϊνών μεταφοράς, του bosentan στα ηπατοκύτταρα από την κυκλοσπορίνη. Η συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης Α (ένα υπόστρωμα του CYP3A4) στο αίμα μειώθηκε κατά 50% περίπου. Αυτό μάλλον οφείλεται στην επαγωγή του CYP3A4 από το bosentan.

*Tacrolimus, sirolimus:* Η συγχορήγηση tacrolimus ή sirolimus με Tracleer δεν έχει μελετηθεί στον άνθρωπο, αλλά η συγχορήγηση tacrolimus ή sirolimus με Tracleer μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα, κατ' αναλογία της συγχορήγησης με κυκλοσπορίνη Α. Η συγχορήγηση Tracleer μπορεί να ελαττώσει τις συγκεντρώσεις του tacrolimus και του sirolimus στο πλάσμα. Γι' αυτό το λόγο, η συγχορήγηση Tracleer με tacrolimus ή sirolimus δεν συνιστάται. Οι ασθενείς που χρειάζονται αυτούς τους συνδυασμούς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητα συμβάματα που σχετίζονται με το Tracleer, καθώς και για τις συγκεντρώσεις των tacrolimus/sirolimus στο αίμα.

*Γλιβενκλαμίδη:* Η συγχορήγηση bosentan 125 mg δις ημερησίως επί 5 ημέρες μείωσε τις συγκεντρώσεις της γλιβενκλαμίδης (ένα υπόστρωμα του CYP3A4) στο πλάσμα κατά 40%, με ενδεχόμενη σημαντική μείωση της υπογλυκαιμικής δράσης. Οι συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα μειώθηκαν επίσης κατά 29%. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συχνότητα αύξησης των αμινοτρανσφερασών σε ασθενείς υπό ταυτόχρονη θεραπεία. Τόσο η γλιβενκλαμίδη όσο και το bosentan αναστέλλουν την αντλία απέκκρισης χολικών αλάτων, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει την αύξηση των αμινοτρανσφερασών. Ο συνδυασμός αυτός δεν πρέπει να χρησιμοποιείται. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με τη φαρμακευτική αλληλεπίδραση με τις άλλες σουλφονουλορίες.

*Ριφαμπικίνη:* Η συγχορήγηση σε 9 υγιή άτομα του bosentan 125 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα των CYP2C9 και CYP3A4, ελάττωσε τις συγκεντρώσεις πλάσματος του bosentan κατά 58%, και η ελάττωση αυτή μπορούσε να φτάσει σχεδόν το 90% σε μία μεμονωμένη περίπτωση. Κατά συνέπεια, αναμένεται σημαντική ελάττωση της δράσης του bosentan όταν συγχορηγείται με ριφαμπικίνη. Η συγχορήγηση ριφαμπικίνης και Tracleer δεν συνιστάται. Δεν υπάρχουν δεδομένα για άλλους επαγωγείς του CYP3A4, όπως είναι η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η φαινοτοΐνη και το βότανο St. John's, αλλά η ταυτόχρονη χορήγησή τους αναμένεται να οδηγήσει σε ελάττωση της συστηματικής έκθεσης στο bosentan. Δεν μπορεί ν' αποκλειστεί κλινικά σημαντική ελάττωση της αποτελεσματικότητας.

*Lopinavir + ritonavir (και λοιποί ενισχυμένοι με ritonavir αναστολείς πρωτεάσης):* Η συγχορήγηση bosentan 125 mg δύο φορές την ημέρα και lopinavir+ritonavir 400+100 mg δύο φορές την ημέρα για 9,5 ημέρες σε υγιείς εθελοντές, είχε ως αποτέλεσμα αρχικές ελάχιστες συγκεντρώσεις bosentan στο πλάσμα οι οποίες ήταν περίπου κατά 48 φορές μεγαλύτερες από εκείνες που μετρήθηκαν έπειτα από χορήγηση μόνο bosentan. Την ημέρα 9, οι συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα ήταν περίπου 5 φορές υψηλότερες απ' ό,τι με το bosentan χορηγούμενο μόνο του. Η αναστολή της εισόδου μέσω των πρωτεϊνών μεταφοράς στα ηπατοκύτταρα και του CYP3A4 από τη ριτοναβίρη, η οποία μειώνει με αυτόν τον τρόπο την απομάκρυνση του bosentan, είναι το πιθανότερο ότι προκαλεί αυτήν την αλληλεπίδραση. Όταν χορηγείται ταυτόχρονα με lopinavir+ritonavir ή άλλους ενισχυμένους με ritonavir αναστολείς πρωτεάσης, η ανοχή του ασθενή στο Tracleer θα πρέπει να παρακολουθείται.

Μετά από συγχορήγηση με bosentan για 9,5 ημέρες, η έκθεση του πλάσματος σε lopinavir και ritonavir μειώθηκε σε κλινικά μη σημαντικό βαθμό (κατά περίπου 14% και 17%, αντίστοιχα). Εντούτοις, μπορεί να μην είχε επιτευχθεί πλήρης επαγωγή από το bosentan και δε μπορεί να αποκλειστεί περαιτέρω μείωση των αναστολέων πρωτεάσης. Συνιστάται η κατάλληλη παρακολούθηση της HIV θεραπείας. Παρόμοιες επιδράσεις θα πρέπει να αναμένονται με άλλους ενισχυμένους με ριτοναβίρη αναστολείς πρωτεάσης (βλ. παράγραφο 4.4).

*Άλλοι αντιρετροϊκοί παράγοντες:* Δε μπορούν να γίνουν ειδικές συστάσεις όσον αφορά τους άλλους διαθέσιμους αντιρετροϊκούς παράγοντες, λόγω της έλλειψης στοιχείων. Εξαιτίας της σημαντικής ηπατοτοξικότητας του nevirapine που θα μπορούσε να προστεθεί στην ηπατική τοξικότητα του bosentan, αυτός ο συνδυασμός δε συνιστάται.

*Ορμονικά αντισυλληπτικά:* Η συγχορήγηση του bosentan 125 mg δύο φορές την ημέρα για 7 ημέρες με μία μόνο δόση αντισυλληπτικού που χορηγείται από στόματος και περιέχει νορεθιστερόνη 1 mg + εθνυλοιστραδιόλη 35 mcg, οδήγησε σε ελάττωση της AUC της νορεθιστερόνης και της εθνυλοιστραδιόλης κατά 14% και 31% αντίστοιχα. Όμως, η ελάττωση στην έκθεση ανήλθε σε 56% και 66% αντίστοιχα σε μεμονωμένα άτομα. Γι' αυτό το λόγο, μόνα τους τα αντισυλληπτικά που έχουν βάση τις ορμόνες, ανεξαρτήτως της οδού χορήγησης (δηλ. από στόματος, ενέσιμα, διαδερμικά ή εμφυτευόμενα) δεν θεωρούνται αξιόπιστες μέθοδοι αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

*Βαρφαρίνη:* Η συγχορήγηση bosentan 500 mg δις ημερησίως επί 6 ημέρες οδήγησε σε μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα τόσο της S-βαρφαρίνης (ένα υπόστρωμα του CYP2C9), όσο και της R-βαρφαρίνης ( ένα υπόστρωμα του CYP3A4) κατά 29% και 38% αντίστοιχα. Η κλινική εμπειρία από τη συγχορήγηση bosentan με βαρφαρίνη σε ασθενείς με ΠΑΥ δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντικές μεταβολές του λόγου INR ή της δόσης της βαρφαρίνης (αρχικές τιμές έναντι των τιμών κατά το τέλος των κλινικών μελετών). Επιπρόσθετα, η συχνότητα τροποποίησης της δόσης της βαρφαρίνης κατά την

διάρκεια των κλινικών μελετών, λόγω μεταβολών στο INR ή λόγω ανεπιθύμητων συμβαμάτων, ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών υπό θεραπεία με bosentan και εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Δεν απαιτείται δοσολογική ρύθμιση της βαρφαρίνης και παρόμοιων αντιπηκτικών παραγόντων από στόματος κατά την έναρξη χορήγησης του bosentan, συνιστάται όμως εντατική παρακολούθηση του INR, ιδιαίτερα κατά την περίοδο έναρξης και κατά την περίοδο αύξησης της δόσης.

**Σιμβαστατίνη:** Η συγχορήγηση του bosentan 125 mg δις ημερησίως επί 5 ημέρες οδήγησε σε μείωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της σιμβαστατίνης (ένα υπόστρωμα του CYP3A4), καθώς και του ενεργού β-υδροξυοξέος μεταβολίτη της κατά 34% και 46%, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του bosentan δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση σιμβαστατίνης. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων της χοληστερόλης, και επακόλουθης προσαρμογής της δοσολογίας.

**Κετοконаζόλη:** Η συγχορήγηση του bosentan 62,5 mg δις ημερησίως επί 6 ημέρες, με κετοконаζόλη, ισχυρό αναστολέα του CYP3A4, οδήγησε σχεδόν σε διπλασιασμό των συγκεντρώσεων του bosentan στο πλάσμα. Δεν θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας του Tracleer. Παρόλο που δεν διαπιστώθηκαν σε μελέτες *in vivo*, αναμένονται παρόμοιες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα, με τους άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (όπως η ιτρακοναζόλη ή η ριτοναβίρη). Ωστόσο, όταν συνδυάζεται με αναστολέα CYP3A4, οι ασθενείς με μειωμένο μεταβολισμό του CYP2C9 διατρέχουν κίνδυνο αύξησης των συγκεντρώσεων του bosentan στο πλάσμα που μπορεί να έχουν μεγαλύτερη ένταση, οδηγώντας έτσι σε δυνητικά επιβλαβή ανεπιθύμητα συμβάματα.

**Εποπροστενόλη:** Τα περιορισμένα στοιχεία που ελήφθησαν από μια μελέτη (AC-052-356, [BREATHE-3]) κατά την οποία 10 παιδιατρικοί ασθενείς έλαβαν συνδυασμό bosentan και εποπροστενόλης, έδειξαν ότι, μετά από χορήγηση τόσο μονήρων όσο και πολλαπλών δόσεων, οι τιμές  $C_{max}$  και AUC του bosentan ήταν παρόμοιες στους ασθενείς που έλαβαν ή δεν έλαβαν συνεχή έγχυση εποπροστενόλης (βλ. παράγραφο 5.1).

**Σιλδεναφίλη:** Η συγχορήγηση του bosentan 125 mg δύο φορές την ημέρα (σταθερή κατάσταση) με σιλδεναφίλη 80 mg τρεις φορές την ημέρα (σταθερή κατάσταση) επί 6 ημέρες σε υγιείς εθελοντές οδήγησε σε ελάττωση της AUC της σιλδεναφίλης κατά 63% και σε αύξηση της AUC του bosentan κατά 50%. Συνιστάται προσοχή στις περιπτώσεις συγχορήγησης.

**Ταδαλαφίλη:** Το bosentan (125 mg δύο φορές την ημέρα) ελαττώνει τη συστηματική έκθεση της ταδαλαφίλης (40 mg μία φορά την ημέρα) κατά 42% και την  $C_{max}$  κατά 27% μετά τη συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων. Η ταδαλαφίλη δεν επηρέασε την έκθεση (AUC και  $C_{max}$ ) του bosentan ή των μεταβολιτών του.

**Διγοξίνη:** Η συγχορήγηση bosentan 500 mg δύο φορές την ημέρα επί 7 ημέρες με διγοξίνη μείωσε την AUC, τη  $C_{max}$  και τη  $C_{min}$  της διγοξίνης κατά 12%, 9% και 23% αντίστοιχα. Ο μηχανισμός της αλληλεπίδρασης αυτής μπορεί να είναι η επαγωγή P-γλυκοπρωτεϊνών. Η αλληλεπίδραση αυτή πιθανότατα δεν έχει κλινική σημασία.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (τερατογενετικότητα, εμβρυοτοξικότητα, βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Tracleer στις εγκύους γυναίκες. Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους εξακολουθεί να παραμένει άγνωστος. Το Tracleer αντενδείκνυται στην κύηση (βλ. παράγραφο 4.3).

## Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Πριν την έναρξη θεραπείας με Tracleer σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης, θα πρέπει να ελέγχεται ότι η γυναίκα δεν είναι έγκυος, να προσφέρονται κατάλληλες συμβουλές αναφορικά με αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης και να ξεκινά η χρήση αξιόπιστης μεθόδου αντισύλληψης. Τόσο οι ασθενείς όσο και όσοι δίνουν συνταγή πρέπει να γνωρίζουν ότι, λόγω δυναμικών φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων, το Tracleer ενδέχεται να καταστήσει αναποτελεσματικά τα ορμονικά αντισυλληπτικά (βλ. παράγραφο 4.5). Συνεπώς, οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης δεν πρέπει να χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά (συμπεριλαμβανομένων των μορφών που χορηγούνται από στόματος, των ενέσιμων, των διαδερμικών ή των εμφυτεύσιμων μορφών) ως μοναδική μέθοδο αντισύλληψης, αλλά πρέπει να χρησιμοποιούν κάποια πρόσθετη ή εναλλακτική αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης. Σε περίπτωση τυχόν αμφιβολίας ως προς τις συμβουλές τις σχετικές με την αντισύλληψη που θα πρέπει να προσφέρονται σε μια συγκεκριμένη ασθενή, συνιστάται επίσκεψη σε γυναικολόγο. Λόγω της δυνατότητας αποτυχίας της ορμονικής αντισύλληψης κατά τη θεραπεία με Tracleer και λαμβάνοντας επίσης υπόψη τον κίνδυνο ότι η πνευμονική υπέρταση επιδεινώνεται σοβαρά κατά την εγκυμοσύνη, κατά τη θεραπεία με Tracleer, συνιστάται η εκτέλεση δοκιμασίας κνήσεως κάθε μήνα ώστε να επιτρέπεται η έγκαιρη ανίχνευση κήσης.

## Θηλασμός

Δεδομένα από μία αναφορά περιστατικού περιγράφουν την παρουσία bosentan στο ανθρώπινο γάλα σε χαμηλή συγκέντρωση. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την επίδραση του bosentan στα θηλάζοντα βρέφη. Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Δεν συνιστάται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tracleer.

## Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα έδειξαν επιδράσεις στους όρχεις (βλ. παράγραφο 5.3). Σε μία κλινική μελέτη που ερεύνησε τις επιδράσεις του bosentan στη λειτουργία των όρχεων σε άντρες ασθενείς με ΠΑΥ, έξι από τους 24 συμμετέχοντες (25%) είχαν μειωμένη συγκέντρωση σπέρματος κατά τουλάχιστον 50% από την αρχική τιμή στους 6 μήνες θεραπείας με bosentan. Με βάση αυτά τα ευρήματα και προκλινικά δεδομένα, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ότι το bosentan έχει επιβλαβή επίδραση στη σπερματογένεση στους άνδρες. Στα αγόρια, δεν μπορεί να αποκλειστεί η μακροχρόνια επίπτωση στη γονιμότητα μετά από θεραπεία με bosentan.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες για να αξιολογηθεί η άμεση επίδραση του Tracleer στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, το Tracleer μπορεί να προκαλέσει υπόταση, με συμπτώματα ζάλης, θαμπής όρασης ή συγκοπής, η οποία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε 20 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν σε διάφορες θεραπευτικές ενδείξεις, συνολικά 2 486 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με bosentan σε ημερήσιες δόσεις που κυμαίνονταν από 100 mg έως 2 000 mg ενώ 1 838 ασθενείς λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 45 εβδομάδες. Ορίστηκαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες ως συμβάντα που εμφανίστηκαν στο 1% τουλάχιστον των ασθενών που λάμβαναν bosentan και σε συχνότητα τουλάχιστον 0,5% μεγαλύτερη από αυτήν του εικονικού φαρμάκου. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πονοκέφαλος (11,5%), οίδημα / κατακράτηση υγρών (13,2%), μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (10,9%) και αναιμία / μείωση αιμοσφαιρίνης (9,9%).

Η θεραπεία με bosentan συσχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών του ήπατος και μειώσεις στη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε 20 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με το bosentan και κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά ταξινομούνται ανάλογα με τη συχνότητά τους χρησιμοποιώντας την ακόλουθη παραδοχή: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1\ 000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10\ 000$  έως  $< 1/1\ 000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10\ 000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές σε ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ του συνόλου δεδομένων και των εγκεκριμένων ενδείξεων.

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Αναιμία, μείωση αιμοσφαιρίνης (βλ. παράγραφο 4.4)
	Μη γνωστές	Αναιμία ή μειώσεις αιμοσφαιρίνης που απαιτούν μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων <sup>1</sup>
	Όχι συχνές	Θρομβοπενία <sup>1</sup>
	Όχι συχνές	Ουδετεροπενία, λευκοπενία <sup>1</sup>
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (όπως δερματίτιδα, κνησμός και εξάνθημα) <sup>2</sup>
	Σπάνιες	Αναφυλαξία και/ή αγγειοοίδημα <sup>1</sup>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία <sup>3</sup>
	Συχνές	Συγκοπή <sup>1, 4</sup>
Διαταραχές του οφθαλμού	Μη γνωστές	Θαμπή όραση <sup>1</sup>
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Αίσθημα παλμών <sup>1, 4</sup>
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Έξαψη
	Συχνές	Υπόταση <sup>1, 4</sup>
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές του μεσοθωρακίου	Συχνές	Ρινική συμφόρηση <sup>1</sup>
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση Διάρροια
Ηπατοχολικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4)
	Όχι συχνές	Αυξήσεις αμινοτρανσφεράσης σχετιζόμενες με ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης ενδεχόμενης επιδείνωσης υποκείμενης ηπατίτιδας) και/ή ίκτερο <sup>1</sup> (βλ. παράγραφο 4.4)
	Σπάνιες	Κίρρωση ήπατος, ηπατική ανεπάρκεια <sup>1</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Ερύθημα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Πολύ συχνές	Οίδημα, κατακράτηση υγρών <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Τα δεδομένα προέρχονται από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, οι συχνότητες βασίζονται σε στατιστικό μοντέλο δεδομένων από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες.

<sup>2</sup> Αντιδράσεις υπερευαισθησίας αναφέρθηκαν στο 9,9% των ασθενών που λάμβαναν bosentan και στο 9,1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

<sup>3</sup> Κεφαλαλγία αναφέρθηκε στο 11,5% των ασθενών που λάμβαναν bosentan και στο 9,8% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

<sup>4</sup> Αυτοί οι τύποι αντιδράσεων μπορούν επίσης να συσχετιστούν με την υφιστάμενη νόσο.

<sup>5</sup> Οίδημα ή κατακράτηση υγρών αναφέρθηκε στο 13,2% των ασθενών που λάμβαναν bosentan και στο 10,9% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία στην αγορά αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις ανεξήγητης ηπατικής κίρρωσης μετά από παρατεταμένη θεραπεία με Tracleer σε ασθενείς με πολλαπλές συννοσηρότητες και θεραπείες με φαρμακευτικά προϊόντα. Υπήρξαν επίσης σπάνιες αναφορές ηπατικής ανεπάρκειας. Αυτές οι περιπτώσεις ενισχύουν τη σημασία της αυστηρής τήρησης του μηνιαίου χρονοδιαγράμματος για παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας στη διάρκεια της θεραπείας με Tracleer (βλ. παράγραφο 4.4).

## Παιδιατρικός πληθυσμός

### *Μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς*

Το προφίλ ασφάλειας στην πρώτη μη ελεγχόμενη μελέτη για παιδιατρικούς ασθενείς που πραγματοποιήθηκε με το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (BREATHE-3: n = 19, διάμεση ηλικία 10 ετών [εύρος 3-15 ετών], ανοιχτής επισήμανσης bosentan 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως, διάρκεια θεραπείας 12 εβδομάδες) ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στις πιλοτικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ. Στην BREATHE-3, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν έξασψη (21%), κεφαλαλγία και μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας (έκαστη 16%).

Συγκεντρωτική ανάλυση μη ελεγχόμενων παιδιατρικών μελετών που πραγματοποιήθηκαν στην ΠΑΥ με bosentan 32 mg διασπειρόμενο δισκίο (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Επέκταση) συμπεριέλαβε συνολικά 100 παιδιά που λάμβαναν bosentan 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (n = 33), 2 mg/kg τρεις φορές ημερησίως (n = 31) ή 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως (n = 36). Κατά την εγγραφή στη μελέτη, έξι ασθενείς ήταν μεταξύ 3 μηνών και 1 έτους, 15 παιδιά ήταν μεταξύ 1 και λιγότερο από 2 ετών και 79 ήταν μεταξύ 2 και 12 ετών. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας ήταν 71,8 εβδομάδες (εύρος 0,4–258 εβδομάδες).

Το προφίλ ασφάλειας σε αυτήν τη συγκεντρωτική ανάλυση μη ελεγχόμενων παιδιατρικών μελετών ήταν όμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στις πιλοτικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ, με εξαίρεση τις λοιμώξεις, που αναφέρονταν συχνότερα απ' ό,τι στους ενήλικες (69,0% έναντι 41,3%). Αυτή η διαφορά στη συχνότητα των λοιμώξεων μπορεί να οφείλεται εν μέρει στη μεγαλύτερη διάρκεια της μέσης έκθεσης στη θεραπεία στον παιδιατρικό πληθυσμό (διάμεση διάρκεια 71,8 εβδομάδες) συγκριτικά με τον πληθυσμό των ενηλίκων (μέση διάρκεια 17,4 εβδομάδες). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού (25%), η πνευμονική (αρτηριακή) υπέρταση (20%), η ρινοφαρυγγίτιδα (17%), η πυρεξία (15%), ο έμετος (13%), η βρογχίτιδα (10%), το κοιλιακό άλγος (10%) και η διάρροια (10%). Δεν υπήρχε σχετική διαφορά στις συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ ασθενών ηλικίας άνω και κάτω των 2 ετών, ωστόσο το εύρημα αυτό βασίζεται μόνο σε 21 παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, συμπεριλαμβανομένων 6 ασθενών ηλικίας από 3 μηνών έως 1 έτους. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με ανωμαλίες του ήπατος και αναιμία/μείωση αιμοσφαιρίνης εκδηλώθηκαν στο 9% και 5% των ασθενών, αντίστοιχα.

Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ΕΠΥΝ (FUTURE-4), συνολικά 13 νεογνά έλαβαν διασπειρόμενο δισκίο bosentan σε δόση 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (8 ασθενείς λάμβαναν εικονικό φάρμακο). Η μέση διάρκεια θεραπείας με bosentan και εικονικό φάρμακο ήταν αντίστοιχα 4,5 ημέρες (εύρος 0,5–10,0 ημέρες) και 4,0 ημέρες (εύρος 2,5–6,5 ημέρες). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στους ασθενείς που λάμβαναν bosentan και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα, ήταν αναιμία ή μείωση της αιμοσφαιρίνης (7 και 2 ασθενείς), γενικευμένο οίδημα (3 και 0 ασθενείς) και έμετος (2 και 0 ασθενείς).

## Εργαστηριακές διαταραχές

### *Μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας*

Στο πλαίσιο του κλινικού προγράμματος, γενικά εμφανίστηκαν δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στις αμινοτρανσφεράσες ήπατος μέσα στις πρώτες 26 εβδομάδες θεραπείας, αναπτύχθηκαν συνήθως σταδιακά και ήταν κυρίως ασυμπτωματικές. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπήρξαν σπάνιες αναφορές κίρρωσης του ήπατος και ηπατικής ανεπάρκειας.

Ο μηχανισμός αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας είναι άγνωστος. Αυτή η αύξηση των αμινοτρανσφερασών μπορεί να αναστραφεί αυθόρμητα ενόσω συνεχίζεται η θεραπεία με δόσεις συντήρησης του Tracleer ή μετά από μείωση της δοσολογίας, ενδέχεται όμως να χρειαστεί προσωρινή διακοπή ή οριστικός τερματισμός της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Στις 20 ολοκληρωμένες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, παρατηρήθηκε αύξηση των ηπατικών αμινοτρανσφερασών  $\geq 3 \times \text{ULN}$  στο 11,2% των ασθενών που έλαβαν bosentan σε σύγκριση με 2,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκαν αυξήσεις έως  $\geq 8 \times \text{ULN}$  στο 3,6% των ασθενών που λάμβαναν bosentan και στο 0,4% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών σχετίστηκαν με αυξημένη χολερυθρίνη ( $\geq 2 \times \text{ULN}$ ) χωρίς αποδεικτικά στοιχεία απόφραξης των χοληφόρων στο 0,2% (5 ασθενείς) με το bosentan και στο 0,3% (6 ασθενείς) με το εικονικό φάρμακο.

Στη συγκεντρωτική ανάλυση 100 παιδιών με ΠΑΥ από τις μη ελεγχόμενες παιδιατρικές μελέτες FUTURE 1/2 και FUTURE 3/Επέκταση, παρατηρήθηκε αύξηση των αμινοτρανσφερασών ήπατος  $\geq 3 \times \text{ULN}$  στο 2% των ασθενών.

Στη μελέτη FUTURE-4 που συμπεριέλαβε 13 νεογνά με ΕΠΥΝ που λάμβαναν bosentan 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως για λιγότερο από 10 ημέρες (εύρος 0,5–10,0 ημέρες), δεν εμφανίστηκαν περιστατικά με αμινοτρανσφεράσες ήπατος  $\geq 3 \times \text{ULN}$  στη διάρκεια της θεραπείας, ωστόσο εμφανίστηκε ένα περιστατικό ηπατίτιδας 3 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας με bosentan.

#### *Αιμοσφαιρίνη*

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ενήλικες, μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης έως κάτω από 10 g/dl από τις αρχικές τιμές αναφέρθηκε στο 8,0% των ασθενών που λάμβαναν bosentan και στο 3,9% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4).

Στη συγκεντρωτική ανάλυση 100 παιδιών με ΠΑΥ από τις μη ελεγχόμενες παιδιατρικές μελέτες FUTURE 1/2 και FUTURE 3/Επέκταση, μείωση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης από τις αρχικές τιμές έως και κάτω από 10 g/dl αναφέρθηκε στο 10,0% των ασθενών. Δεν υπήρξε καμία μείωση σε τιμή κάτω από 8 g/dl.

Στη μελέτη FUTURE-4, 6 από 13 νεογνά με ΕΠΥΝ που λάμβαναν bosentan εμφάνισαν μείωση της αιμοσφαιρίνης από τιμή εντός του εύρους αναφοράς κατά την έναρξη σε τιμή κάτω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού στη διάρκεια της θεραπείας.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Το bosentan χορηγήθηκε σε μεμονωμένες δόσεις ως και τα 2 400 mg σε υγιή άτομα και σε δόσεις ως και τα 2 000 mg/ημέρα επί 2 μήνες σε ασθενείς με άλλη νόσο, πλην της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη αντίδραση ήταν κεφαλαλγία ελαφράς έως μέτριας έντασης.

Υπερβολικά μεγάλες δόσεις ενδέχεται να οδηγήσουν σε έντονη υπόταση, για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτείται ενεργή καρδιαγγειακή υποστήριξη. Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, υπήρξε μία περίπτωση υπερδοσολογίας, στην οποία ένας άρρενας έφηβος ασθενής έλαβε 10 000 mg Tracleer. Είχε συμπτώματα ναυτίας, εμέτου, υπότασης, ζάλης, εφίδρωσης και θαμπής όρασης. Ανένηψε εντελώς εντός 24 ωρών, με υποστήριξη της πίεσης του αίματος. Σημείωση: το bosentan δεν απομακρύνεται μέσω της αιμοκάθαρσης.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλα αντιυπερτασικά, κωδικός ATC: C02KX01

#### Μηχανισμός δράσης

Το bosentan είναι ένας διπλός ανταγωνιστής υποδοχέων ενδοθηλίνης (dual endothelin receptor antagonist – ERA) με χημική συγγένεια για αμφοτέρους τους υποδοχείς της ενδοθηλίνης A και B (ET<sub>A</sub> και ET<sub>B</sub>). Το bosentan μειώνει τόσο τις πνευμονικές όσο και τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, οδηγώντας σε αυξημένη καρδιακή παροχή, χωρίς αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Η νευροορμόνη ενδοθηλίνη-1 (ET-1) αποτελεί μία από τις ισχυρότερες γνωστές αγγειοσυσπαστικές ουσίες και μπορεί επίσης να προάγει την ίνωση, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, την καρδιακή υπερτροφία και την αναδιαμόρφωση, ενώ έχει προ-φλεγμονώδη δράση. Οι επιδράσεις αυτές επάγονται μέσω της σύνδεσης της ενδοθηλίνης με τους υποδοχείς ET<sub>A</sub> και ET<sub>B</sub> που βρίσκονται στο ενδοθήλιο και στα κύτταρα των λείων μυών των αγγείων. Οι συγκεντρώσεις της ET-1 στους ιστούς και στο πλάσμα αυξάνονται σε πολλές καρδιαγγειακές διαταραχές και νόσους του συνδετικού ιστού, συμπεριλαμβανομένης της ΠΑΥ, του σκληροδέρματος, της οξείας και της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, της συστηματικής υπέρτασης και της αρτηριοσκληρυνσης, πράγμα που υποδηλώνει ότι η ET-1 παίζει παθογόνο ρόλο σε αυτές τις ασθένειες. Σε περιπτώσεις ΠΑΥ και καρδιακής ανεπάρκειας, απουσία ανταγωνισμού των υποδοχέων της ενδοθηλίνης, οι αυξημένες συγκεντρώσεις της ET-1 συσχετίζονται ισχυρώς με τη βαρύτητα και την πρόγνωση αυτών των νόσων.

Το bosentan ανταγωνίζεται τη σύνδεση της ET-1 και άλλων πεπτιδίων ET σε αμφοτέρους υποδοχείς ET<sub>A</sub> και ET<sub>B</sub>, με ελαφρώς μεγαλύτερη συγγένεια για τους υποδοχείς ET<sub>A</sub> ( $K_i = 4,1-43$  nanomolar) παρά για τους υποδοχείς ET<sub>B</sub> ( $K_i = 38-730$  nanomolar). Το bosentan ανταγωνίζεται ειδικά τους υποδοχείς ET και δεν δεσμεύεται σε άλλους υποδοχείς.

#### Αποτελεσματικότητα

##### *Ζωικά μοντέλα*

Σε ζωικά μοντέλα πνευμονικής υπέρτασης, η χρόνια από στόματος χορήγηση bosentan μείωσε τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και ανέστρεψε την πνευμονική αγγειακή υπερτροφία και την υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας. Σε ένα ζωικό μοντέλο πνευμονικής ίνωσης, το bosentan μείωσε την εναπόθεση κολλαγόνου στους πνεύμονες.

##### *Αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση*

Δύο τυχαίοποιημένες, διπλά τυφλές πολυκεντρικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες έχουν διεξαχθεί σε 32 (μελέτη AC-052-351) και 213 (μελέτη AC-052-352 [BREATHE-1]) ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ λειτουργικής κατηγορίας III–IV κατά WHO (πρωτοπαθής πνευμονική υπέρταση ή πνευμονική υπέρταση οφειλόμενη κυρίως στο σκληρόδερμα). Μετά από 4 εβδομάδες χορήγησης bosentan 62,5 mg δις ημερησίως, οι δόσεις συντήρησης που μελετήθηκαν στις μελέτες αυτές ήταν 125 mg δις ημερησίως στη μελέτη AC-052-351 και 125 mg δις ημερησίως και 250 mg δις ημερησίως στη μελέτη AC-052-352.



Το bosentan προστέθηκε στην τρέχουσα θεραπεία των ασθενών, η οποία μπορούσε να περιλαμβάνει συνδυασμό αντιπηκτικών, αγγειοδιασταλτικών (π.χ. αποκλειστές διαύλων ασβεστίου), διουρητικών, οξυγόνου και διγοξίνης, αλλά όχι εποπροστενόλης. Η ομάδα των ασθενών ελέγχου έλαβε εικονικό φάρμακο επιπλέον της τρέχουσας θεραπείας.

Το κύριο τελικό σημείο κάθε μελέτης ήταν η μεταβολή της απόστασης βάρδισης εντός 6 λεπτών, μετά από 12 εβδομάδες στην πρώτη μελέτη και 16 εβδομάδες στη δεύτερη μελέτη. Και στις δύο μελέτες, η θεραπεία με bosentan οδήγησε σε σημαντική αύξηση στην ικανότητα για άσκηση. Οι διορθωμένες ως προς το εικονικό φάρμακο αυξήσεις στην απόσταση βάρδισης, σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές ήταν 76 μέτρα ( $p = 0,02$ ,  $t$ -test) και 44 μέτρα ( $p = 0,0002$ ,  $U$  test των Mann-Whitney) στο κύριο τελικό σημείο κάθε μελέτης, αντίστοιχα. Οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, 125 mg δις ημερησίως και 250 mg δις ημερησίως, δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, διαπιστώθηκε όμως μια τάση βελτίωσης της ανοχής στην κόπωση στην ομάδα που έλαβε 250 mg δις ημερησίως.

Η βελτίωση στην απόσταση βάρδισης ήταν προφανής μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, ήταν σαφώς εμφανής μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας και διατηρήθηκε για διάστημα μέχρι και 28 εβδομάδων διπλά τυφλής θεραπείας σε ένα υποσύνολο του πληθυσμού των ασθενών.

Σε μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων ανταπόκρισης στη θεραπεία βασισμένη στη μεταβολή της απόστασης βάρδισης, της λειτουργικής κατηγορίας WHO και της δύσπνοιας των 95 ασθενών οι οποίοι εντάχθηκαν τυχαία στην ομάδα bosentan 125 mg δις ημερησίως, στις μελέτες με έλεγχο εικονικού φαρμάκου, βρέθηκε ότι κατά την 8η εβδομάδα, 66 ασθενείς εμφάνισαν βελτίωση, 22 παρέμειναν σταθεροί και 7 εμφάνισαν επιδείνωση. Από τους 22 ασθενείς που παρέμειναν σταθεροί κατά την 8η εβδομάδα, οι 6 εμφάνισαν βελτίωση κατά την 12/16 εβδομάδα και 4 εμφάνισαν επιδείνωση σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές. Από τους 7 ασθενείς που εμφάνισαν επιδείνωση κατά την 8η εβδομάδα, 3 εμφάνισαν βελτίωση κατά τη 12/16 εβδομάδα και 4 εμφάνισαν επιδείνωση σε σύγκριση με τις αρχικές τιμές.

Οι επεμβατικές αιμοδυναμικές παράμετροι αξιολογήθηκαν μόνο στην πρώτη μελέτη. Η θεραπεία με bosentan οδήγησε σε σημαντική αύξηση του καρδιακού δείκτη, η οποία σχετιζόταν με σημαντική μείωση στην πίεση της πνευμονικής αρτηρίας, στις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και στη μέση πίεση του δεξιού κόλπου.

Κατά τη θεραπεία με bosentan παρατηρήθηκε μείωση των συμπτωμάτων της ΠΑΥ. Η μέτρηση της δύσπνοιας κατά τις δοκιμασίες βάρδισης έδειξε βελτίωση στους ασθενείς που έλαβαν bosentan. Στη μελέτη AC-052-352, το 92% των 213 ασθενών ταξινομήθηκαν αρχικά στη λειτουργική κατηγορία III και το 8% στην κατηγορία IV κατά WHO. Η θεραπεία με bosentan οδήγησε σε βελτίωση της λειτουργικής κατάταξης κατά WHO στο 42,4% των ασθενών (εικονικό φάρμακο 30,4%). Η συνολική αλλαγή της λειτουργικής κατάταξης κατά WHO στη διάρκεια και των δύο μελετών ήταν σημαντικά καλύτερη μεταξύ των ασθενών που έλαβαν bosentan σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η θεραπεία με bosentan συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του ποσοστού κλινικής επιδείνωσης σε σύγκριση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο, μετά από 28 εβδομάδες (10,7% έναντι 37,1% αντίστοιχα,  $p = 0,0015$ ).

Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (AC-052-364 [EARLY]), 185 ασθενείς με ΠΑΥ λειτουργικής κατηγορίας II κατά WHO (435 μέτρα μέση απόσταση βάρδισης 6 λεπτών κατά την έναρξη της θεραπείας) έλαβαν bosentan 62,5 mg δύο φορές την ημέρα για τέσσερις εβδομάδες, και στη συνέχεια 125 mg δύο φορές την ημέρα ( $n=93$ ) ή εικονικό φάρμακο ( $n=92$ ) για έξι μήνες. Οι ασθενείς που εισήχθησαν στην μελέτη είτε δεν είχαν λάβει θεραπεία για ΠΑΥ ( $n=156$ ) ή λάμβαναν σταθερή δόση σιλденаφίλης ( $n=29$ ). Τα δύο κύρια καταληκτικά σημεία ήταν η επί τοις εκατό μεταβολή στην πνευμονική αγγειακή αντίσταση (PVR) σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας και η μεταβολή της απόστασης βάρδισης 6-λεπτών τον έκτο μήνα σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι προκαθορισμένες αναλύσεις του πρωτοκόλλου παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

	PVR (dyn.sec/cm <sup>5</sup> )	Απόσταση βάρδισης 6 λεπτών (m)
--	--------------------------------	--------------------------------

	Εικονικό φάρμακο (n=88)	Bosentan (n=80)	Εικονικό φάρμακο (n=91)	Bosentan (n=86)
Έναρξη (BL), Μέση (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Μεταβολή από έναρξη, μέση (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Επιδράσεις θεραπείας	-22,6%		19	
95% CL	-34, -10		-4, 42	
P-value	< 0,0001		0,0758	

CL=όριο εμπιστοσύνης, PVR = πνευμονική αγγειακή αντίσταση, SD=τυπική απόκλιση.

Η θεραπεία με bosentan σχετίστηκε με μείωση του ρυθμού κλινικής επιδείνωσης, οριζόμενης ως συνδυασμός της προόδου των συμπτωμάτων, των νοσηλείων για ΠΑΥ και θανάτου, έναντι του εικονικού φαρμάκου (σχετική μείωση κινδύνου 77%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI] 20–94%,  $p = 0,0114$ ). Η θεραπευτική επίδραση συνίσταται στην βελτίωση της προόδου των συνιστώντων συμπτωμάτων. Υπήρξε μία νοσηλεία σχετιζόμενη με επιδείνωση της ΠΑΥ στην ομάδα του bosentan και τρεις νοσηλείες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ένας μόνος θάνατος σημειώθηκε σε κάθε θεραπευτική ομάδα κατά τη διάρκεια της περιόδου των 6 μηνών της διπλά τυφλής μελέτης, συνεπώς δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα για την επιβίωση.

Τα μακροχρόνια δεδομένα προέκυψαν από το σύνολο των 173 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με bosentan στην ελεγχόμενη φάση και/ή άλλαξαν από το εικονικό φάρμακο σε bosentan κατά τη φάση επέκτασης ανοιχτής ετικέτας της μελέτης EARLY. Η μέση διάρκεια έκθεσης στη θεραπεία με bosentan ήταν  $3,6 \pm 1,8$  έτη (έως 6,1 έτη), με το 73% των ασθενών να λαμβάνουν θεραπεία για τουλάχιστον 3 έτη και το 62% για τουλάχιστον 4 έτη. Οι ασθενείς μπορούσαν να λάβουν επιπλέον θεραπεία της ΠΑΥ, όπως απαιτείται στην επέκταση ανοιχτής ετικέτας. Στην πλειονότητα των ασθενών διαγνώστηκε ιδιοπαθής ή κληρονομική ΠΑΥ (61%). Γενικά, το 78% των ασθενών παρέμειναν στη λειτουργική κατηγορία WHO II. Οι εκτιμήσεις για την επιβίωση κατά Kaplan-Meier ήταν 90% και 85% 3 και 4 έτη μετά την έναρξη της θεραπείας αντίστοιχα. Στα ίδια χρονικά σημεία, το 88% και το 79% των ασθενών δεν παρουσίασαν επιδείνωση της ΠΑΥ (οριζόμενη ως θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας, μεταμόσχευση πνεύμονα, κολπική διαφραγματοστομία ή έναρξη ενδοφλέβιας ή υποδόριας θεραπείας με προστανοειδή). Η σχετική συμβολή της προηγούμενης θεραπείας με εικονικό φάρμακο κατά τη διπλά τυφλή φάση καθώς και η συμβολή των λοιπών φαρμάκων που ξεκίνησαν κατά τη διάρκεια της περιόδου επέκτασης ανοιχτής ετικέτας δεν είναι γνωστή.

Σε μία προοπτική, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (AC-052-405 [BREATHE-5]), ασθενείς με ΠΑΥ κατηγορίας III κατά την WHO και φυσιολογία Eisenmenger σχετιζόμενη με συγγενή καρδιοπάθεια έλαβαν το bosentan 62,5 mg δύο φορές την ημέρα για 4 εβδομάδες, στη συνέχεια έλαβαν 125 mg δύο φορές την ημέρα για άλλες 12 εβδομάδες ( $n = 37$ , 31 εκ των οποίων είχαν αμφίδρομη αναστόμωση, κυρίως από δεξιά προς αριστερά). Ο κύριος σκοπός ήταν να καταδειχθεί ότι το bosentan δεν επιδείνωνε την υποξαιμία. Μετά από 16 εβδομάδες, ο μέσος κορεσμός του οξυγόνου αυξήθηκε στην ομάδα του bosentan κατά 1,0% (95% CI -0,7%–2,8%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $n = 17$ ), καταδεικνύοντας ότι το bosentan δεν επιδείνωνε την υποξαιμία. Η μέση πνευμονική αγγειακή αντίσταση ελαττώθηκε σημαντικά στην ομάδα του bosentan (με μια κυρίαρχη δράση η οποία παρατηρήθηκε στην υποομάδα ασθενών με αμφίδρομη ενδοκαρδιακή αναστόμωση). Μετά από 16 εβδομάδες, η μέση διορθωμένη ως προς το εικονικό φάρμακο αύξηση στην απόσταση βάδισης 6 λεπτών ήταν 53 μέτρα ( $p = 0,0079$ ), αντικατοπτρίζοντας βελτίωση της ανοχής στην κόπωση. Είκοσι έξι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν bosentan κατά τη φάση παράτασης ανοιχτής ετικέτας διάρκειας 24 εβδομάδων (AC-052-409) της μελέτης BREATHE-5 (μέση διάρκεια θεραπείας =  $24,4 \pm 2,0$  εβδομάδες) και σε γενικές γραμμές διατηρήθηκε η αποτελεσματικότητα.

Μια ανοιχτή, μη συγκριτική μελέτη (AC-052-362[BREATHE-4]) διεξήχθη σε 16 ασθενείς με ΠΑΥ λειτουργικής κατηγορίας ΙΙΙ κατά την WHO σχετιζόμενη με λοίμωξη HIV. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με bosentan 62,5 mg δύο φορές την ημέρα για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από 125 mg δύο φορές την ημέρα για άλλες 12 εβδομάδες. Μετά από 16 εβδομάδες θεραπεία, υπήρξαν σημαντικές βελτιώσεις από τις αρχικές τιμές στην ανοχή στην κόπωση: η μέση αύξηση σε δοκιμή βάρδισης 6 λεπτών ήταν 91,4 μέτρα από 332,6 μέτρα κατά μέσο όρο από την αρχική τιμή ( $p < 0,001$ ). Δεν μπορεί να εξαχθεί επίσημο συμπέρασμα σχετικά με τις επιδράσεις του bosentan στην αποτελεσματικότητα αντιρετροϊκών φαρμάκων (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Δεν υπάρχουν μελέτες που να καταδεικνύουν ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας με Tracleer στην επιβίωση. Όμως, έχει καταγραφεί η μακροχρόνια κατάσταση υγείας και των 235 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με bosentan στις δύο πιλοτικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (AC-052-351 και AC-052-352) και/ή στις δύο μη-ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, ανοιχτής χορήγησης επεκτάσεις τους. Η μέση διάρκεια έκθεσης στο bosentan ήταν 1,9 χρόνια  $\pm$  0,7 χρόνια [ελάχιστη 0,1 χρόνια, μέγιστη 3,3 χρόνια] και οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για μέση διάρκεια 2,0  $\pm$  0,6 χρόνων. Η πλειονότητα των ασθενών διαγνώστηκαν ως έχοντες πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση (72%) και ήταν λειτουργικού σταδίου ΙΙΙ κατά την WHO (84%). Στο σύνολο αυτού του πληθυσμού, οι εκτιμήσεις για την επιβίωση κατά Kaplan-Meier ήταν 93% και 84% 1 και 2 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με bosentan, αντίστοιχα. Οι εκτιμήσεις επιβίωσης ήταν χαμηλότερες στην υποομάδα των ασθενών με ΠΑΥ δευτεροπαθή στη συστηματική σκλήρυνση. Οι εκτιμήσεις αυτές μπορεί να επηρεάστηκαν από την έναρξη θεραπείας με εποπροστενόλη σε 43 από τους 235 ασθενείς.

*Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση*

#### BREATHE-3 (AC-052-356)

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία bosentan αξιολογήθηκαν σε μια ανοιχτή, μη ελεγχόμενη μελέτη σε 19 παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΑΥ ηλικίας 3 έως 15 ετών. Αυτή η μελέτη αρχικά σχεδιάστηκε ως φαρμακοκινητική μελέτη (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς είχαν πρωτοπαθή πνευμονική υπέρταση (10 ασθενείς) ή ΠΑΥ σχετιζόμενη με συγγενείς καρδιοπάθειες (9 ασθενείς) και ανήκαν αρχικά είτε στη λειτουργική κατηγορία ΙΙ ( $n = 15$ , 79%) ή στην κατηγορία ΙΙΙ ( $n = 4$ , 21%) κατά WHO. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με το σωματικό τους βάρος και λάμβαναν δόσεις bosentan περίπου 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως επί 12 εβδομάδες. Οι μισοί από τους ασθενείς κάθε ομάδας λάμβαναν ήδη εποπροστενόλη ενδοφλεβίως και η δόση της εποπροστενόλης παρέμεινε σταθερή καθόλη τη διάρκεια της μελέτης.

Οι αιμοδυναμικές παράμετροι μετρήθηκαν σε 17 ασθενείς. Η μέση αύξηση του καρδιακού δείκτη, σε σχέση με την αρχική κατάσταση, ήταν 0,5 L/min/m<sup>2</sup>, η μέση ελάττωση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης ήταν 8 mmHg και η μέση ελάττωση της PVR ήταν 389 dyn·sec·cm<sup>-5</sup>. Αυτές οι αιμοδυναμικές βελτιώσεις σε σχέση με την αρχική κατάσταση ήταν παρόμοιες είτε με, είτε χωρίς συγχρήγηση εποπροστενόλης. Οι μεταβολές στις παραμέτρους των δοκιμασιών άσκησης στην εβδομάδα 12, σε σχέση με την αρχική κατάσταση, ήταν ευρέως μεταβλητές και καμία δεν ήταν σημαντική.

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

Η FUTURE 1 ήταν μια ανοιχτής επισήμανσης, μη ελεγχόμενη μελέτη που πραγματοποιήθηκε με το διασπειρόμενο δισκίο του bosentan το οποίο χορηγήθηκε σε δόση συντήρησης 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως σε 36 ασθενείς από 2 έως 11 ετών. Αρχικά σχεδιάστηκε ως φαρμακοκινητική μελέτη (βλ. παράγραφο 5.2). Κατά την έναρξη, οι ασθενείς είχαν ιδιοπαθή (31 ασθενείς [86%]) ή οικογενή (5 ασθενείς [14%]) ΠΑΥ και ανήκαν στη λειτουργική κατηγορία ΙΙ ( $n = 23$ , 64%) ή την κατηγορία ΙΙΙ ( $n = 13$ , 36%) κατά WHO. Στη μελέτη FUTURE 1, η διάμεση έκθεση στη θεραπεία της μελέτης ήταν 13,1 εβδομάδες (εύρος: 8,4 έως 21,1). 33 από αυτούς τους ασθενείς έλαβαν συνεχόμενη θεραπεία με διασπειρόμενα δισκία bosentan σε δόση 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως στη μη ελεγχόμενη φάση επέκτασης FUTURE 2 για διάμεση συνολική διάρκεια θεραπείας 2,3 ετών (εύρος: 0,2 έως 5,0 ετών). Στην έναρξη της μελέτης FUTURE 1, 9 ασθενείς λάμβαναν εποπροστενόλη. 9 ασθενείς έλαβαν για πρώτη φορά αγωγή ειδική για την ΠΑΥ στη διάρκεια της μελέτης. Η ελεύθερη συμβάντων εκτίμηση Kaplan-Meier για την επιδείνωση της ΠΑΥ (θάνατος, μεταμόσχευση πνεύμονα ή νοσηλεία λόγω

επιδείνωσης της ΠΑΥ) σε 2 έτη ήταν 78,9%. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier της συνολικής επιβίωσης στα 2 έτη ήταν 91,2%.

#### FUTURE 3 (AC-052-373)

Σε αυτήν την τυχαιοποιημένη μελέτη ανοιχτής επισήμανσης με bosentan 32 mg διασπειρόμενο δισκίο, 64 παιδιά με σταθερή ΠΑΥ ηλικίας από 3 μηνών έως 11 ετών τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία 24 εβδομάδων με bosentan 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (n = 33) ή 2 mg/kg τρεις φορές ημερησίως (n = 31). 43 (67,2%) ήταν  $\geq 2$  έως 11 ετών, 15 (23,4%) ήταν μεταξύ 1 και 2 ετών και 6 (9,4%) ήταν μεταξύ 3 μηνών και 1 έτους. Η μελέτη αρχικά σχεδιάστηκε ως φαρμακοκινητική μελέτη (βλ. παράγραφο 5.2), και τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν μόνο διερευνητικά. Η αιτιολογία της ΠΑΥ, σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση Dana Point, περιελάμβανε την ιδιοπαθή ΠΑΥ (46%), την κληρονομική ΠΑΥ (3%), τη σχετιζόμενη ΠΑΥ ύστερα από διορθωτική καρδιακή χειρουργική επέμβαση (38%) και ΠΑΥ σχετιζόμενη με συγγενή καρδιοπάθεια σχετιζόμενη με συγγενείς αναστομώσεις της συστηματικής-προς-πνευμονική κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Eisenmenger (13%). Οι ασθενείς ανήκαν στη λειτουργική κατηγορία I (n = 19, 29%), την κατηγορία II (n = 27, 42%) ή την κατηγορία III (n = 18, 28%) κατά WHO κατά την έναρξη της θεραπείας της μελέτης. Κατά την είσοδο στη μελέτη, οι ασθενείς λάμβαναν θεραπείες για την ΠΑΥ, (συχνότερα αναστολέα της φωσφοδιεστεράσης τύπου-5 [σιλδεναφίλη] μόνο [35,9%], bosentan μόνο [10,9%] και συνδυασμό bosentan, ιλοπρόστης και σιλδεναφίλης [10,9%]) και συνέχισαν τη θεραπεία τους για την ΠΑΥ στη διάρκεια της μελέτης.

Κατά την έναρξη της μελέτης, λιγότεροι από τους μισούς συμμετέχοντες ασθενείς (45,3% [29/64]) έλαβαν θεραπεία με bosentan μόνο χωρίς να συνδυαστεί με άλλη θεραπεία για την ΠΑΥ. Το 40,6% (26/64) συνέχισε να λαμβάνει μονοθεραπεία με bosentan στη διάρκεια 24 εβδομάδων της θεραπείας της μελέτης χωρίς να εμφανιστεί επιδείνωση της ΠΑΥ. Η ανάλυση του συνολικού πληθυσμού (64 ασθενείς) έδειξε ότι η πλειονότητα είχε παραμείνει τουλάχιστον σταθερή (δηλαδή, χωρίς επιδείνωση) με βάση την αξιολόγηση με λειτουργικές κατηγορίες κατά WHO ειδικά για μη παιδιατρικούς πληθυσμούς (97% δύο φορές ημερησίως, 100% τρεις φορές ημερησίως) και τη συνολική κλινική εντύπωση του γιατρού (94% δύο φορές ημερησίως, 93% τρεις φορές ημερησίως) στη διάρκεια της περιόδου θεραπείας. Η εκτίμηση για την επιδείνωση της ΠΑΥ κατά Kaplan-Meier χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες (θάνατος, μεταμόσχευση πνεύμονα ή νοσηλεία λόγω επιδείνωσης της ΠΑΥ) σε 24 εβδομάδες ήταν 96,9% και 96,7% στις ομάδες δόσεων δύο φορές ημερησίως και τρεις φορές ημερησίως, αντίστοιχα.

Δεν υπήρχε κανένα στοιχείο κλινικού οφέλους με τη δόση 2 mg/kg τρεις φορές ημερησίως συγκριτικά με τη δόση 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως.

*Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε νεογνά με εμμένουσα πνευμονική υπέρταση νεογνού (EPPN):*

#### FUTURE 4 (AC-052-391)

Πρόκειται για μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη μελέτη σε πρόωρα και τελειόμνηνα νεογνά (ηλικία κύησης 36–42 εβδομάδων) με EPPN. Οι ασθενείς με υποβέλτιστη ανταπόκριση στο εισπνεόμενο νιτρικό οξύ (iNO), παρά τις τουλάχιστον 4 ώρες συνεχούς θεραπείας, έλαβαν διασπειρόμενα δισκία bosentan σε δόση 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (N = 13) ή έλαβαν εικονικό φάρμακο (N = 8) μέσω ρινογαστρικού σωλήνα ως συμπληρωματική θεραπεία παράλληλα με το iNO έως την πλήρη διακοπή του iNO ή έως την αποτυχία της θεραπείας (που ορίζεται ως ανάγκη για θεραπεία εξωσωματικής οξυγόνωσης με μεμβράνη [ECMO] ή έναρξη εναλλακτικού πνευμονικού αγγειοδιασταλτικού), για μέγιστο διάστημα 14 ημερών.

Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στη θεραπεία της μελέτης ήταν 4,5 (εύρος: 0,5–10,0) ημέρες στην ομάδα του bosentan και 4,0 (εύρος: 2,5–6,5) ημέρες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Τα αποτελέσματα δεν υπέδειξαν πρόσθετο όφελος του bosentan σε αυτόν τον πληθυσμό:

- Ο διάμεσος χρόνος έως την πλήρη διακοπή του iNO ήταν 3,7 ημέρες (95% όρια εμπιστοσύνης [CLs] 1,17, 6,95) με το bosentan και 2,9 ημέρες (95% CLs 1,26, 4,23) με το εικονικό φάρμακο ( $p = 0,34$ ).
- Ο διάμεσος χρόνος έως την πλήρη διακοπή του μηχανικού αερισμού ήταν 10,8 ημέρες (95% CLs 3,21, 12,21 ημέρες) με το bosentan και 8,6 ημέρες (95% CLs 3,71, 9,66 ημέρες) με το εικονικό φάρμακο ( $p = 0,24$ ).
- Ένας ασθενής στην ομάδα του bosentan εκδήλωσε αποτυχία της θεραπείας (υπήρξε ανάγκη για ECMO με βάση τον ορισμό του πρωτοκόλλου), που δηλώθηκε με βάση τις αυξανόμενες τιμές του δείκτη οξυγόνωσης εντός 8 ωρών μετά την πρώτη δόση του φαρμάκου της μελέτης. Αυτός ο ασθενής ανάρρωσε κατά την περίοδο παρακολούθησης 60 ημερών.

#### *Συνδυασμός με εποπροστενόλη*

Ο συνδυασμός του bosentan με εποπροστενόλη διερευνήθηκε σε δύο μελέτες: τις AC-052-355 (BREATHE-2) και AC-052-356 (BREATHE-3). Η μελέτη AC-052-355 ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη παράλληλων ομάδων του bosentan έναντι εικονικού φαρμάκου σε 33 ασθενείς με σοβαρή ΠΑΥ, οι οποίοι λάμβαναν ταυτόχρονα θεραπεία με εποπροστενόλη. Η μελέτη AC-052-356 ήταν μία ανοικτή, μη ελεγχόμενη μελέτη, κατά την οποία 10 από τους 19 παιδιατρικούς ασθενείς ακολουθούσαν ταυτόχρονη θεραπεία bosentan και εποπροστενόλης κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων της μελέτης. Η ασφάλεια του συνδυασμού δεν ήταν διαφορετική από αυτή που αναμενόταν από τη χορήγηση κάθε φαρμακευτικού προϊόντος ξεχωριστά και η συνδυασμένη θεραπεία ήταν καλά ανεκτή σε παιδιά και ενήλικες. Το κλινικό όφελος του συνδυασμού δεν έχει καταδειχθεί.

#### *Συστηματική σκλήρυνση με δακτυλικά έλκη*

Δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, πολυκεντρικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες έχουν διεξαχθεί σε 122 (μελέτη AC-052-401 [RAPIDS-1]) και σε 190 (μελέτη AC-052-331 [RAPIDS-2]) ενήλικες ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση και δακτυλικά έλκη (είτε ενεργά δακτυλικά έλκη ή ιστορικό δακτυλικών ελκών εντός του προηγούμενου έτους). Στη μελέτη AC-052-331, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν τουλάχιστον ένα δακτυλικό έλκος πρόσφατης έναρξης και στις δύο μελέτες το 85% των ασθενών είχαν ενεργά δακτυλικά έλκη κατά την έναρξη της μελέτης. Μετά από 4 εβδομάδες με bosentan 62,5 mg δύο φορές την ημέρα, η δόση συντήρησης που μελετήθηκε και στις δύο αυτές μελέτες ήταν 125 mg δύο φορές την ημέρα. Η διάρκεια της διπλά τυφλής θεραπείας ήταν 16 εβδομάδες στη μελέτη AC-052-401 και 24 εβδομάδες στη μελέτη AC-052-331.

Θεραπείες υποβάθρου για συστηματική σκλήρυνση και δακτυλικά έλκη επιτρέπονταν εάν παρέμεναν σταθερές για τουλάχιστον 1 μήνα πριν την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου της διπλά τυφλής μελέτης.

Ο αριθμός των νέων δακτυλικών ελκών από την έναρξη έως το τέλος της μελέτης ήταν το πρωτεύον τελικό σημείο και στις δύο μελέτες. Η θεραπεία με bosentan οδήγησε σε λιγότερα νέα δακτυλικά έλκη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη AC-052-401, κατά τη διάρκεια 16 εβδομάδων διπλά τυφλής θεραπείας, οι ασθενείς στην ομάδα του bosentan ανέπτυξαν κατά μέσο όρο 1,4 νέα δακτυλικά έλκη, έναντι 2,7 νέων δακτυλικών ελκών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ( $p=0,0042$ ). Στη μελέτη AC-052-331, κατά τη διάρκεια 24 εβδομάδων διπλά τυφλής θεραπείας, οι αντίστοιχες τιμές ήταν 1,9 έναντι 2,7 νέων δακτυλικών ελκών, αντίστοιχα ( $p=0,0351$ ). Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς υπό bosentan ήταν λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν πολλαπλά νέα δακτυλικά έλκη κατά τη διάρκεια της μελέτης και χρειάστηκε περισσότερος χρόνος για να αναπτύξουν κάθε διαδοχικό νέο δακτυλικό έλκος απ' ό,τι εκείνοι υπό εικονικό φάρμακο. Η δράση του bosentan στη μείωση του αριθμού νέων δακτυλικών ελκών ήταν πιο έκδηλη σε ασθενείς με πολλαπλά δακτυλικά έλκη.

Σε καμία από τις δύο μελέτες, δεν παρατηρήθηκε δράση του bosentan ως προς το χρόνο επούλωσης των δακτυλικών ελκών.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του bosentan έχει κυρίως τεκμηριωθεί σε υγιή άτομα. Περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς δείχνουν ότι η έκθεση των ενήλικων ασθενών με ΠΑΥ στο bosentan είναι περίπου διπλάσια από την έκθεση των υγιών ενήλικων ατόμων.

Σε υγιή άτομα, το bosentan παρουσιάζει δοσοεξαρτώμενη και χρονοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική. Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής μειώνονται όταν αυξάνονται οι ενδοφλέβιες δόσεις και αυξάνονται με το χρόνο. Μετά τη χορήγηση από στόματος, η συστηματική έκθεση είναι ανάλογη με τη δόση, μέχρι την τιμή των 500 mg. Σε υψηλότερες δόσεις από στόματος, η  $C_{max}$  και το AUC αυξάνονται λιγότερο από αναλογικά, σε σχέση με τη δόση.

### Απορρόφηση

Στα υγιή άτομα, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του bosentan είναι 50% περίπου και δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 3–5 ωρών.

### Κατανομή

Το bosentan συνδέεται σε υψηλό βαθμό (> 98%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με την αλβουμίνη. Το bosentan δεν εισέρχεται στα ερυθροκύτταρα.

Προσδιορίστηκε ένας όγκος κατανομής ( $V_{ss}$ ) περίπου 18 λίτρων, μετά από μία ενδοφλέβια δόση 250 mg.

### Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Μετά από μία ενδοφλέβια δόση των 250 mg, η κάθαρση ήταν 8,2 L/h. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ( $t_{1/2}$ ) είναι 5,4 ώρες.

Μετά από πολλαπλές δόσεις, οι συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα μειώνονται σταδιακά στο 50–65% των συγκεντρώσεων που παρατηρούνται μετά από τη χορήγηση μίας μεμονωμένης δόσης. Η μείωση αυτή οφείλεται πιθανότατα σε αυτεπαγωγή των ηπατικών ενζύμων που ευθύνονται για το μεταβολισμό. Σταθερά επίπεδα επιτυγχάνονται εντός 3–5 ημερών.

Το bosentan αποβάλλεται με χολική απέκκριση μετά το μεταβολισμό του στο ήπαρ από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450, CYP2C9 και CYP3A4. Στα ούρα ανακτάται ποσοστό μικρότερο του 3% της χορηγούμενης από στόματος δόσης.

Το bosentan σχηματίζει τρεις μεταβολίτες, εκ των οποίων μόνον ο ένας είναι φαρμακολογικά ενεργός. Ο μεταβολίτης αυτός απεκκρίνεται κυρίως δια της χολής αμετάβλητος. Σε ενήλικες ασθενείς, η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι σε υγιή άτομα. Σε ασθενείς με ενδείξεις παρουσίας χολόστασης, η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη μπορεί να είναι αυξημένη.

Το bosentan είναι ένας επαγωγέας του CYP2C9 και του CYP3A4, και πιθανόν και του CYP2C19 και της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης. *In vitro*, το bosentan αναστέλλει την αντλία απέκκρισης χολικών αλάτων σε καλλιέργειες ηπατοκυττάρων.

Στοιχεία από *in vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι το bosentan δεν έχει σημαντική ανασταλτική επίδραση στα ισοένζυμα CYP που δοκιμάστηκαν (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Συνεπώς, το bosentan δεν αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα ισοένζυμα αυτά.

### Σύγκριση μεταξύ των συνθέσεων

Σε μια διασταυρούμενη φαρμακοκινητική μελέτη (AC-052-116), 16 υγιείς ενήλικες ασθενείς έλαβαν 62,5 mg bosentan χρησιμοποιώντας τη σύνθεση επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου των 62,5 mg

ή 64 mg bosentan χρησιμοποιώντας τη σύνθεση διασπειρόμενου δισκίου των 32 mg. Κατόπιν θεραπείας με το διασπειρόμενο δισκίο, η έκθεση στο bosentan ήταν χαμηλότερη από εκείνη με το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (αναλογία των γεωμετρικών μέσων για  $AUC_{0-\infty}$  0,87 [90% CI: 0,78, 0,97]). Τα  $T_{max}$  και  $t_{1/2}$  του bosentan δεν επηρεάστηκαν σημαντικά από το είδος της σύνθεσης.

#### Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Με βάση το διερευνηθέν εύρος κάθε μεταβλητής, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του bosentan δεν αναμένεται να επηρεάζονται σε σημαντικό βαθμό από το φύλο, το σωματικό βάρος, τη φυλή ή την ηλικία στον ενήλικο πληθυσμό.

#### *Παιδιά*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες μελετήθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς σε 4 κλινικές μελέτες (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 και FUTURE-4, βλ. παράγραφο 5.1). Εξαιτίας των περιορισμένων δεδομένων σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, η φαρμακοκινητική εξακολουθεί να είναι ελλιπώς χαρακτηρισμένη σε αυτήν την ηλικιακή κατηγορία.

Η μελέτη AC-052-356 (BREATHE-3) εκτίμησε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες μονήρων και πολλαπλών δόσεων από στόματος της σύνθεσης με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία bosentan σε 19 παιδιά ηλικίας 3 έως 15 ετών με ΠΑΥ, οι οποίοι έλαβαν δόσεις ανάλογες με το σωματικό τους βάρος με 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως. Σε αυτήν τη μελέτη, η έκθεση στο bosentan μειώθηκε με το χρόνο, με τρόπο συμβατό με τις γνωστές αυτοεπαγωγικές ιδιότητες του bosentan. Οι μέσες τιμές AUC (CV%) του bosentan σε παιδιατρικούς ασθενείς υπό θεραπεία με 31,25, 62,5 ή 125 mg δύο φορές ημερησίως, ήταν 3 496 (49), 5 428 (79) και 6 124 (27) ng·h/ml, αντίστοιχα, και ήσαν χαμηλότερες από την τιμή των 8 149 (47) ng·h/ml, που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ που λάμβαναν 125 mg δύο φορές ημερησίως. Σε σταθερή κατάσταση η συστηματική έκθεση παιδιατρικών ασθενών με σωματικό βάρος 10-20 kg, 20-40 kg και > 40 kg ήταν 43%, 67% και 75%, αντίστοιχα, σε σχέση με τη συστηματική έκθεση των ενηλίκων.

Στη μελέτη AC-052-365 (FUTURE 1) χορηγήθηκαν διασπειρόμενα δισκία σε 36 παιδιά με ΠΑΥ ηλικίας 2 έως 11 ετών. Δεν παρατηρήθηκε αναλογικότητα των δόσεων, καθώς οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του bosentan σε σταθερή κατάσταση και οι τιμές AUC ήταν παρόμοιες για τις από στόματος δόσεις των 2 και 4 mg/kg (AUC<sub>τ</sub>: 3 577 ng·h/ml και 3 371 ng·h/ml για τα 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως και τα 4 mg/kg δύο φορές ημερησίως, αντίστοιχα). Η μέση έκθεση στο bosentan σε αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν περίπου στο ήμισυ της έκθεσης για τους ενήλικες ασθενείς στη δόση συντήρησης των 125 mg δύο φορές ημερησίως αλλά υπήρξε μεγάλη σύμπτωση με την έκθεση στους ενήλικες.

Στη μελέτη AC-052-373 (FUTURE 3), όπου χορηγήθηκαν διασπειρόμενα δισκία, η έκθεση στο bosentan στους ασθενείς που λάμβαναν 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως ήταν συγκρίσιμη με εκείνη της μελέτης FUTURE 1. Στον συνολικό πληθυσμό (n = 31), τα 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως είχαν ως αποτέλεσμα μια ημερήσια έκθεση 8 535 ng·h/ml. Η τιμή AUC<sub>τ</sub> ήταν 4 268 ng·h/ml (CV: 61%). Σε ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως 2 ετών η ημερήσια έκθεση ήταν 7 879 ng·h/ml. Η τιμή AUC<sub>τ</sub> ήταν 3 939 ng·h/ml (CV: 72%). Σε ασθενείς ηλικίας από 3 μηνών έως 1 έτους (n = 2) η τιμή AUC<sub>τ</sub> ήταν 5 914 ng·h/ml (CV: 85%), και σε ασθενείς από 1 έτους έως 2 ετών (n = 7) η AUC<sub>τ</sub> ήταν 3 507 ng·h/ml (CV: 70%). Στους ασθενείς άνω των 2 ετών (n = 22) η ημερήσια έκθεση ήταν 8 820 ng·h/ml. Η AUC<sub>τ</sub> ήταν 4 410 ng·h/ml (CV: 58%). Η δόση bosentan 2 mg/kg τρεις φορές ημερησίως δεν αύξησε την έκθεση. Η ημερήσια έκθεση ήταν 7 275 ng·h/ml (CV: 83%, n = 27).

Βάσει των ευρημάτων των μελετών BREATHE 3, FUTURE 1 και FUTURE 3, φαίνεται ότι η έκθεση στο bosentan φθάνει σε οριζοντίωση (plateau) στους παιδιατρικούς ασθενείς σε χαμηλότερες δόσεις από ό,τι στους ενήλικες και ότι δόσεις υψηλότερες των 2 mg/kg δύο φορές ημερησίως (4 mg/kg δύο φορές ημερησίως ή 2 mg/kg τρεις φορές ημερησίως) δεν θα επιφέρουν μεγαλύτερη έκθεση στο bosentan για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

Στη μελέτη AC-052-391 (FUTURE 4) που πραγματοποιήθηκε σε νεογνά, οι συγκεντρώσεις bosentan αυξήθηκαν αργά και συνεχόμενα κατά το πρώτο διάστημα δοσολογίας, οδηγώντας σε χαμηλή έκθεση ( $AUC_{0-12}$  στο ολικό αίμα:  $164 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ ,  $n = 11$ ). Σε σταθερή κατάσταση, η  $AUC_{\tau}$  ήταν  $6165 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$  (CV: 133%,  $n = 7$ ), που είναι παρόμοια με την έκθεση που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΠΑΥ που λάμβαναν  $125 \text{ mg}$  δύο φορές ημερησίως και λαμβάνοντας υπόψη λόγο κατανομής αίματος/πλάσμα με τιμή 0,6.

Οι συνέπειες των ευρημάτων αυτών σε σχέση με την ηπατοτοξικότητα δεν είναι γνωστές. Το φύλο και η συγχρόνηση ενδοφλέβιας εποπροστενόλης δεν είχαν σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική του bosentan.

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ελαφρά διαταραγμένη ηπατική λειτουργία (Child-Pugh, στάδιο A), δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Η  $AUC$  σταθερής κατάστασης του bosentan ήταν κατά 9% υψηλότερη και η  $AUC$  του ενεργού μεταβολίτη, Ro 48-5033, ήταν κατά 33% υψηλότερη στους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, από ό,τι στους υγιείς εθελοντές.

Η επίδραση της μετρίως διαταραγμένης ηπατικής λειτουργίας (Child-Pugh σταδίου B) στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του bosentan και του κύριου μεταβολίτη του, Ro 48-5033, εξετάστηκε σε μελέτη που περιλάμβανε 5 ασθενείς με ΠΑΥ σχετιζόμενη με πυλαία υπέρταση και ηπατική δυσλειτουργία Child-Pugh σταδίου B, καθώς και 3 ασθενείς με πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με άλλες αιτίες και φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία Child-Pugh σταδίου B, η μέση (95% CI)  $AUC$  σταθερής κατάστασης του bosentan ήταν  $360 (212-613) \text{ ng h/ml}$ , δηλαδή κατά 4,7 φορές υψηλότερη, ενώ η μέση (95% CI)  $AUC$  του ενεργού μεταβολίτη Ro 48-5033 ήταν  $106 (58,4-192) \text{ ng h/ml}$ , δηλαδή κατά 12,4 φορές υψηλότερη απ' ό,τι σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (μέση [95% CI]  $AUC$  του bosentan:  $76,1 [9,07-638] \text{ ng h/ml}$ , μέση [95% CI]  $AUC$  του Ro 48-5033:  $8,57 [1,28-57,2] \text{ ng h/mL}$ ). Παρόλο που ο αριθμός των ασθενών που εντάχθηκαν ήταν περιορισμένος και υψηλής μεταβλητότητας, τα δεδομένα αυτά καταδεικνύουν σημαντική αύξηση της έκθεσης στο bosentan και στον κύριο μεταβολίτη του, Ro 48-5033, σε ασθενείς με μετρίως διαταραγμένη ηπατική λειτουργία (Child-Pugh σταδίου B).

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του bosentan δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία Child-Pugh σταδίου C. Το Tracleer αντενδείκνυται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, δηλαδή Child-Pugh σταδίου B ή C (βλ. παράγραφο 4.3).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης  $15-30 \text{ ml/min}$ ), οι συγκεντρώσεις του bosentan στο πλάσμα μειώθηκαν κατά 10% περίπου. Η συγκέντρωση των μεταβολιτών του bosentan στο πλάσμα αυξήθηκε κατά δύο περίπου φορές στους ασθενείς αυτούς, σε σύγκριση με άτομα με κανονική νεφρική λειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει εξειδικευμένη κλινική εμπειρία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Με βάση τις φυσικοχημικές ιδιότητες και τον υψηλό βαθμό πρωτεϊνικής δέσμευσης, το bosentan δεν αναμένεται να απομακρυνθεί από την κυκλοφορία σε σημαντικό βαθμό με την αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 4.2).

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μια διετής μελέτη καρκινογενετικότητας σε ποντικούς έδειξε αυξημένη συνδυασμένη συχνότητα ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων σε αρσενικούς ποντικούς, αλλά όχι σε θηλυκούς, σε συγκεντρώσεις πλάσματος 2 έως 4 φορές μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με την ανθρώπινη θεραπευτική δόση. Στους επίμυες, η χορήγηση bosentan από στόματος επί 2 χρόνια προκάλεσε μικρή, σημαντική αύξηση στη συνδυασμένη συχνότητα αδενωμάτων και καρκινωμάτων των θυλακιωδών κυττάρων του θυρεοειδούς σε αρσενικούς επίμυες, αλλά όχι σε θηλυκούς, με συγκεντρώσεις πλάσματος 9 έως 14 φορές περίπου μεγαλύτερες από τις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με την ανθρώπινη θεραπευτική δόση. Το bosentan έδωσε αρνητικά αποτελέσματα στις



δοκιμασίες γονιδιотоξικότητας. Παρουσιάστηκαν ενδείξεις επαγωγής μιας ελαφράς ανισορροπίας των θυρεοειδικών ορμονών από το bosentan στους επίμυες. Δεν υπήρξαν όμως ενδείξεις επίδρασης του bosentan στη λειτουργία του θυρεοειδούς (θυροξίνη, TSH) στον άνθρωπο.

Η επίδραση του bosentan στη λειτουργία των μιτοχονδρίων είναι άγνωστη.

Το bosentan έχει αποδειχθεί τερατογόνο στους επίμυες, σε συγκεντρώσεις πλάσματος υψηλότερες από 1,5 φορές από τις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται με την ανθρώπινη θεραπευτική δόση. Η τερατογόνος δράση, που συμπεριλάμβανε παραμόρφωση της κεφαλής, του προσώπου και των μειζόνων αγγείων, ήταν δοσοεξαρτώμενη. Οι ομοιότητες στα πρότυπα των παραμορφώσεων που παρατηρήθηκαν με άλλους ανταγωνιστές υποδοχέων ET και σε ποντικούς με απενεργοποιημένο γονίδιο ET (knock-out) υποδεικνύουν την ύπαρξη επιδράσεων χαρακτηριστικών της κατηγορίας. Πρέπει να ληφθούν κατάλληλες προφυλάξεις για γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.6).

Η ανάπτυξη ατροφίας των σπερματικών σωληναρίων των όρχεων και η μειωμένη γονιμότητα έχουν συνδεθεί με τη χρόνια χορήγηση ανταγωνιστών του υποδοχέα ενδοθηλίνης στα τρωκτικά.

Σε μελέτες γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στον αριθμό, την κινητικότητα και τη βιωσιμότητα των σπερματοζωαρίων, στην απόδοση κατά το ζευγάρι ή στη γονιμότητα σε εκθέσεις που ήταν 21 και 43 φορές πάνω από το αναμενόμενο θεραπευτικό επίπεδο στους ανθρώπους, αντίστοιχα, και δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου πριν την εμφύτευση ή κατά την εμφύτευση.

Ελαφρώς αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ατροφίας των σπερματικών σωληναρίων των όρχεων παρατηρήθηκε σε επίμυες που λάμβαναν bosentan από το στόμα σε δόσεις των 125 mg/kg/ημερησίως (περίπου 4 φορές τη μέγιστη δόση που συνιστάται για τους ανθρώπους [MRHD] και τις κατώτατες εξεταζόμενες δόσεις) για δύο έτη, ωστόσο όχι σε υψηλές δόσεις που έφθαναν έως τα 1 500 mg/kg/ημερησίως (περίπου 50 φορές την MRHD) για 6 μήνες. Σε μελέτη τοξικότητας σε νεαρούς επίμυες, όπου οι επίμυες έλαβαν θεραπεία από την Ημέρα 4 μετά τον τοκετό έως την ενηλικίωσή τους, παρατηρήθηκαν μειωμένο απόλυτο βάρος των όρχεων και της επιδιδυμίδας και μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων στην επιδιδυμίδα μετά τον απογαλακτισμό. Η τιμή NOAEL ήταν 21 φορές (την Ημέρα 21 μετά τον τοκετό) και 2,3 φορές (Ημέρα 69 μετά τον τοκετό) πάνω από την ανθρώπινη έκθεση στη θεραπεία αντίστοιχα.

Ωστόσο, δεν ανιχνεύτηκαν επιδράσεις στη γενική εξέλιξη, την ανάπτυξη, την αισθητηριακή και γνωστική λειτουργία και την αναπαραγωγική ικανότητα με έκθεση στη θεραπεία κατά 7 (αρσενικά) και 19 (θηλυκά) φορές μεγαλύτερη της ανθρώπινης έκθεσης στη θεραπεία την Ημέρα 21 μετά τον τοκετό. Στην ενήλικη ζωή (Ημέρα 69 μετά τον τοκετό), δεν ανιχνεύτηκε καμία επίδραση του bosentan όταν η έκθεση στη θεραπεία ήταν κατά 1,3 (αρσενικά) και 2,6 (θηλυκά) φορές μεγαλύτερη της έκθεσης που παρατηρήθηκε στα παιδιά με ΠΑΥ.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Ασβέστιο όξινο φωσφορικό άνυδρο  
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη  
Πυριτίου οξείδιο κolloειδές άνυδρο  
Τρυγικό οξύ  
Βελτιωτικό γεύσης Tutti frutti  
Ασπαρτάμη (E951)  
Ακεσουλφάμη καλιούχος  
Μαγνήσιο στεατικό

## 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

Τα υπόλοιπα τμήματα του διαιρεμένου διασπειρόμενου δισκίου μπορούν να φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου και πρέπει να χρησιμοποιηθούν εντός 7 ημερών.

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

## 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

‘Peel-push’ κυψέλες αλουμινίου/αλουμινίου που περιέχουν 14 διασπειρόμενα δισκία.  
Τα κουτιά περιέχουν 56 διασπειρόμενα δισκία.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το διασπειρόμενο δισκίο περιέχεται σε κυψέλη ασφαλείας για τα παιδιά.

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο μπορεί να διαλυθεί σε νερό ώστε να προκύψει ένα φάρμακο σε υγρή μορφή, προσθέτοντας το δισκίο σε λίγο νερό σε ένα κουτάλι, χρησιμοποιώντας επαρκή ποσότητα νερού ώστε να καλυφθεί όλο το δισκίο. Όταν το δισκίο έχει πλήρως διαλυθεί, χορηγήστε το υγρό στον ασθενή.

Εάν είναι απαραίτητο, το διασπειρόμενο δισκίο μπορεί να διαιρεθεί σπάζοντάς το κατά μήκος των χαραγών που είναι χαραγμένες στην επιφάνεια. Κρατήστε το δισκίο μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη από κάθε πλευρά της μιας εκ των χαραγών, με τη χαραγή να δείχνει προς τα πάνω και σπάστε το δισκίο κατά μήκος της χαραγής (βλ. παρακάτω σχήμα).



Τα υπόλοιπα τμήματα του διαιρεμένου διασπειρόμενου δισκίου μπορούν να φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου και πρέπει να χρησιμοποιηθούν εντός 7 ημερών.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

## 8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/02/220/006

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Μαΐου 2002

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Απριλίου 2012

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Βέλγιο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs, συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών εκθέσεων, για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα αποτελείται από μία Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς, η οποία φυλάσσεται από τον ασθενή. Ο τελικός στόχος της Κάρτας Υπενθύμισης Ασθενούς είναι να εκπαιδεύσει τους ασθενείς σχετικά με τις σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας που πρέπει να γνωρίζουν πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tracleer.

Η Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς, η οποία παρέχεται ως μέρος της συσκευασίας του προϊόντος, έχει στόχο:

- να διευκολύνει την ενημέρωση των ασθενών σχετικά με την ανάγκη για τακτικές εξετάσεις αίματος ώστε να ελέγχεται η λειτουργία του ήπατος.
- να ενημερώνει τις ασθενείς ότι πρέπει να αποφύγουν μια ενδεχόμενη κύηση και να διασφαλίζει τη χρήση αποτελεσματικών μέτρων αντισύλληψης.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ ΜΕ 14, 56 ΚΑΙ 112 ΔΙΣΚΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ/ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTERS)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tracleer 62,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

bosentan

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 62,5 mg bosentan (ως μονοϋδρικό)

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP {MM/EEEE}

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Tracleer 62,5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ ΜΕ 56 ΚΑΙ 112 ΔΙΣΚΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ/ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTERS)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tracleer 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

bosentan

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 125 mg bosentan (ως μονοϋδρικό)

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP {MM/EEEE}

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Tracleer 125 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ ΜΕ 56 ΔΙΣΚΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ/ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTERS)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tracleer 32 mg διασπειρόμενα δισκία

bosentan

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 32 mg bosentan (ως μονοϋδρικό)

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Ασπαρτάμη (E951), βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες  
Η ασπαρτάμη (E951) μπορεί να είναι επιβλαβής σε ασθενείς με φαινυλκετονουρία

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

56 διασπειρόμενα δισκία (14 x 4)

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP {MM/EEEE}

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/02/220/006

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Tracleer 32 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN

NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ ΜΕ 56 ΔΙΣΚΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ & ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ/ΦΙΑΛΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tracleer 62,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

bosentan

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 62,5 mg bosentan (ως μονοϋδρικό)

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην καταπίνετε την ξηραντική ουσία.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP {MM/EEEE}

Χρησιμοποιείτε εντός 30 ημερών μετά το πρώτο άνοιγμα

Ημερομηνία ανοίγματος:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/02/220/007

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE (ΙΣΧΥΕΙ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΤΟ ΚΟΥΤΙ)**

Tracleer 62,5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D) (ΙΣΧΥΕΙ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΤΟ ΚΟΥΤΙ)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ (ΙΣΧΥΕΙ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΤΟ ΚΟΥΤΙ)**

PC  
SN  
NN



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ ΜΕ 56 ΔΙΣΚΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ & ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ/ΦΙΑΛΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tracleer 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

bosentan

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 125 mg bosentan (ως μονοϋδρικό)

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Μην καταπίνετε την ξηραντική ουσία.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP {MM/EEEE}

Χρησιμοποιείτε εντός 30 ημερών μετά το πρώτο άνοιγμα

Ημερομηνία ανοίγματος:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/02/220/008

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE (ΙΣΧΥΕΙ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΤΟ ΚΟΥΤΙ)**

Tracleer 125 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D) (ΙΣΧΥΕΙ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΤΟ ΚΟΥΤΙ)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ (ΙΣΧΥΕΙ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΤΟ ΚΟΥΤΙ)**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTERS**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tracleer 62,5 mg δισκία

bosentan

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Janssen-Cilag Int

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP {MM/EEEE}

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTERS**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tracleer 125 mg δισκία

bosentan

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Janssen-Cilag Int

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP {MM/EEEE}

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTERS**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tracleer 32 mg διασπειρόμενα δισκία

bosentan

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Janssen-Cilag Int

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP {MM/EEEE}

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΚΑΡΤΑ ΥΠΕΝΘΥΜΙΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ**

((Front cover))

**Σημαντικές υπενθυμίσεις ασφαλείας για τους ασθενείς που λαμβάνουν Tracleer (bosentan)**

Η κάρτα αυτή περιέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το Tracleer. Παρακαλούμε διαβάστε αυτή την κάρτα προσεκτικά προτού αρχίσετε τη θεραπεία με Tracleer.

Το ονοματεπώνυμό σας: \_\_\_\_\_

Γιατρός που χορήγησε τη συνταγή: \_\_\_\_\_

Εάν έχετε απορίες σχετικά με το Tracleer, ρωτήστε το γιατρό σας.

Janssen-Cilag International NV

((Back cover))

**Αντισύλληψη**

Χρησιμοποιείτε ή παίρνετε τώρα αντισυλληπτικά;

Ναι  Όχι

Αν Ναι, σημειώστε τις ονομασίες τους εδώ:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Πάρτε μαζί σας αυτήν την κάρτα κατά την επόμενη επίσκεψή σας στον γιατρό ή γυναικολόγο σας και αυτός ή αυτή θα είναι σε θέση να σας συμβουλευθεί εάν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε επιπλέον ή εναλλακτική αντισυλληπτική μέθοδο.

((Inside 1))

**Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, διαβάστε αυτή τη σελίδα προσεκτικά Κύηση**

Το Tracleer ενδέχεται να βλάψει την ανάπτυξη του εμβρύου. Ως εκ τούτου, δεν πρέπει να λαμβάνετε το Tracleer εάν είστε έγκυος και, επίσης, δεν πρέπει να μείνετε έγκυος κατά το διάστημα που λαμβάνετε το Tracleer.

Επιπλέον, αν πάσχετε από πνευμονική υπέρταση, η εγκυμοσύνη μπορεί να επιδεινώσει σοβαρά τα συμπτώματα της νόσου. Αν έχετε υποψίες ότι είστε έγκυος, αναφέρετέ το στον γιατρό ή τον γυναικολόγο σας.

**Αντισύλληψη**

Η αντισύλληψη που έχει βάση της τις ορμόνες - όπως από στόματος αντισύλληψη ή αντισυλληπτικά χάπια, ορμονικές ενέσεις, εμφυτεύματα ή διαδερμικά επιθέματα - δεν εμποδίζουν την εγκυμοσύνη με αξιόπιστο τρόπο σε γυναίκες που παίρνουν Tracleer. Θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείτε μία αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού - όπως προφυλακτικό, διάφραγμα ή κολπικό σπόγγο - επιπλέον οποιασδήποτε από αυτές τις ορμονικές αντισυλληπτικές μεθόδους. Θα πρέπει να συζητήσετε οποιοσδήποτε απορίες σας με τον γιατρό ή τον γυναικολόγο σας - συμπληρώστε τα στοιχεία στο πίσω μέρος της κάρτας και πάρτε την μαζί σας στην επόμενη επίσκεψή σας στον γιατρό ή στον γυναικολόγο σας.

Θα πρέπει να κάνετε δοκιμασία κύησης πριν την έναρξη της θεραπείας με Tracleer καθώς επίσης και κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας ακόμα κι αν δεν νομίζετε ότι είστε έγκυος.

Ημερομηνία πρώτης μηνιαίας εξέτασης \_\_\_\_\_

((Inside 2))

**Εξέταση αίματος για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας**

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν Tracleer εμφάνισαν μη φυσιολογικές ηπατικές τιμές στις δοκιμασίες ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tracleer, ο γιατρός σας θα κανονίσει τη διενέργεια τακτικών εξετάσεων αίματος για τον έλεγχο αλλαγών στην ηπατική σας λειτουργία.

**Να θυμάστε να κάνετε κάθε μήνα εξέταση αίματος για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας.**

**Μετά από αύξηση της δόσης, πρέπει να γίνει μια πρόσθετη εξέταση μετά από 2 εβδομάδες.**

Ημερομηνία πρώτης μηνιαίας εξέτασης: \_\_\_\_\_

Πρόγραμμα μηνιαίας εξέτασης αίματος της ηπατικής λειτουργίας:

<input type="checkbox"/> Ιαν. _____	<input type="checkbox"/> Μάιος _____	<input type="checkbox"/> Σεπτ. _____
<input type="checkbox"/> Φεβ. _____	<input type="checkbox"/> Ιουν. _____	<input type="checkbox"/> Οκτ. _____
<input type="checkbox"/> Μαρτ. _____	<input type="checkbox"/> Ιουλ. _____	<input type="checkbox"/> Νοεμ. _____
<input type="checkbox"/> Απρ. _____	<input type="checkbox"/> Αυγ. _____	<input type="checkbox"/> Δεκ. _____

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Tracleer 62,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Tracleer 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
bosentan

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Tracleer και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tracleer
3. Πώς να πάρετε το Tracleer
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tracleer
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Tracleer και ποια είναι η χρήση του

Τα δισκία Tracleer περιέχουν bosentan, το οποίο αποκλείει μια φυσική ορμόνη, την ενδοθηλίνη-1 (ET-1), η οποία προκαλεί στένωση των αιμοφόρων αγγείων. Επομένως, το Tracleer προκαλεί διαστολή των αιμοφόρων αγγείων και ανήκει στην κατηγορία των φαρμάκων που ονομάζονται ‘ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης’.

Το Tracleer χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- **Της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ):** Η ΠΑΥ είναι μια πάθηση σοβαρής στένωσης των αιμοφόρων αγγείων στους πνεύμονες που έχει ως αποτέλεσμα την υψηλή πίεση του αίματος στα αιμοφόρα αγγεία (στις πνευμονικές αρτηρίες) τα οποία μεταφέρουν αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες. Αυτή η πίεση μειώνει την ποσότητα οξυγόνου που μπορεί να εισέλθει στο αίμα μέσα στους πνεύμονες, καθιστώντας δυσκολότερη τη φυσική δραστηριότητα. Το Tracleer διαστέλλει τις πνευμονικές αρτηρίες, διευκολύνοντας την καρδιά να αντλεί αίμα διαμέσου αυτών. Αυτό μειώνει την πίεση του αίματος και ανακουφίζει τα συμπτώματα.

Το Tracleer χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με ΠΑΥ κατηγορίας III για τη βελτίωση της ανοχής στην κόπωση (της ικανότητας διεξαγωγής φυσικής δραστηριότητας) και των συμπτωμάτων. Η “κατηγορία” αντανάκλα τη σοβαρότητα της νόσου: η “κατηγορία III” περιλαμβάνει αξιοσημείωτο περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας. Μερικές βελτιώσεις έχουν επίσης εμφανιστεί σε ασθενείς με ΠΑΥ κατηγορίας II. Η “κατηγορία II” περιλαμβάνει ήπιο περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας. Η ΠΑΥ για την οποία ενδείκνυται το Tracleer μπορεί να είναι:

- πρωτοπαθής (χωρίς καμία καθορισμένη αιτία ή κληρονομική),
- οφειλόμενη σε σκληρόδερμα (γνωστή και ως συστηματική σκλήρυνση, μια ασθένεια στην οποία υπάρχει παθολογική ανάπτυξη του συνδετικού ιστού που στηρίζει το δέρμα και τα υπόλοιπα όργανα),
- οφειλόμενη σε συγγενείς (εκ γενετής) καρδιακές αναστομώσεις (ανώμαλες διόδους) που προκαλούν παθολογική ροή του αίματος διαμέσου της καρδιάς και των πνευμόνων.



- **Των δακτυλικών ελκών:** (πληγών στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών) σε ενήλικες ασθενείς με μια νόσο που ονομάζεται σκληρόδερμα. Το Tracleer μειώνει τον αριθμό των νέων εμφανιζόμενων ελκών στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tracleer

### Μην πάρετε το Tracleer

- **σε περίπτωση αλλεργίας στο bosentan** ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- **σε περίπτωση που έχετε ηπατικά προβλήματα** (συμβουλευτείτε τον γιατρό σας)
- **σε περίπτωση που είστε έγκυος, ή πιθανόν να μείνετε έγκυος** διότι δεν χρησιμοποιείτε αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης. Διαβάστε τις πληροφορίες στην παράγραφο “Αντισυλληπτικά” και “Άλλα φάρμακα και το Tracleer”
- **σε περίπτωση που λαμβάνετε κυκλοσπορίνη Α** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται μετά από μία μεταμόσχευση ή για τη θεραπεία της ψωρίασης)

Εάν οποιοδήποτε από αυτά ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό σας.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

#### Εξετάσεις που θα πραγματοποιήσει ο γιατρός σας πριν τη θεραπεία

- εξέταση αίματος για να ελέγξει την ηπατική σας λειτουργία
- εξέταση αίματος για έλεγχο της αναιμίας (χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης)
- δοκιμασία κήσεως εάν είστε γυναίκα με αναπαραγωγική δυνατότητα

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν Tracleer παρατηρήθηκε ότι παρουσίασαν μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας, καθώς και αναιμία (χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης).

#### Εξετάσεις που θα πραγματοποιήσει ο γιατρός σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tracleer, ο γιατρός σας θα κανονίσει τη διενέργεια τακτικών εξετάσεων αίματος για τον έλεγχο μεταβολών στην ηπατική σας λειτουργία και στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης.

Για όλες αυτές τις εξετάσεις παρακαλείσθε να δείτε επίσης την Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς (στη συσκευασία των δισκίων Tracleer). Είναι σημαντικό να πραγματοποιείτε αυτές τις τακτικές εξετάσεις αίματος για όσο διάστημα παίρνετε Tracleer. Σας συνιστούμε να σημειώνετε την ημερομηνία της πιο πρόσφατης και της επόμενης εξέτασης (ρωτήστε τον γιατρό σας για την ημερομηνία της) στην Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς, πράγμα που θα σας βοηθήσει να θυμάστε πότε πρέπει να κάνετε την επόμενη σας εξέταση.

#### Εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας

Αυτές θα πραγματοποιούνται κάθε μήνα καθ' όλη τη διάρκεια θεραπείας με Tracleer. Μετά από μια αύξηση της δόσης θα πραγματοποιείται μια πρόσθετη εξέταση μετά από 2 εβδομάδες.

#### Εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο της αναιμίας

Αυτές θα πραγματοποιούνται κάθε μήνα κατά τους 4 πρώτους μήνες θεραπείας και κάθε 3 μήνες στη συνέχεια, καθώς οι ασθενείς που λαμβάνουν Tracleer μπορεί να παρουσιάσουν αναιμία.

Εάν αυτά τα αποτελέσματα είναι μη φυσιολογικά, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση σας ή να σταματήσει τη θεραπεία με το Tracleer, και να κάνει περαιτέρω εξετάσεις για να διερευνήσει την αιτία.

### Παιδιά και έφηβοι

Το Tracleer δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση και εξελισσόμενη νόσο δακτυλικών ελκών. Ανατρέξτε επίσης στην παράγραφο 3. Πώς να πάρετε το Tracleer.

## **Άλλα φάρμακα και Tracleer**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- κυκλοσπορίνη Α (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται μετά από μεταμοσχεύσεις και για τη θεραπεία της ψωρίασης), η οποία δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με το Tracleer.
- sirolimus ή tacrolimus, τα οποία είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται μετά από μεταμοσχεύσεις, καθώς αυτά δεν συνιστάται να χρησιμοποιούνται μαζί με το Tracleer.
- γλιβενκλαμίδη (ένα φάρμακο για το διαβήτη), ριφαμπικίνη (ένα φάρμακο για τη φυματίωση), φλουκοναζόλη (ένα φάρμακο για την αντιμετώπιση των μυκητιασικών λοιμώξεων), κετοκοναζόλη (ένα φάρμακο για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing) ή νεβιραπίνη (ένα φάρμακο για τον HIV), καθώς αυτά τα φάρμακα δεν συνιστάται να χρησιμοποιούνται μαζί με το Tracleer.
- άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV, η οποία μπορεί να χρειάζεται ειδική παρακολούθηση, εάν χρησιμοποιούνται μαζί με Tracleer.
- ορμονικά αντισυλληπτικά, καθώς αυτά δεν είναι αποτελεσματικά ως η μόνη μέθοδος αντισύλληψης όταν παίρνετε Tracleer. Μέσα στη συσκευασία των δισκίων Tracleer θα βρείτε μια κάρτα υπενθύμισης ασθενούς την οποία πρέπει να διαβάσετε προσεκτικά. Ο γιατρός και/ή ο γυναικολόγος σας θα καθορίσουν τη μέθοδο αντισύλληψης που είναι κατάλληλη για σας.
- άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης: σιλδεναφίλη και ταδαλαφίλη,
- βαρφαρίνη (αντιπηκτικός παράγοντας),
- σιμβαστατίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας).

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Tracleer δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, το Tracleer μπορεί να προκαλέσει υπόταση (μείωση της αρτηριακής πίεσης), η οποία μπορεί να σας κάνει να νιώσετε ζάλη, να επηρεάσει την όρασή σας και να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Επομένως, εάν νιώσετε ζάλη ή ότι η όρασή σας είναι θαμπή ενώ παίρνετε το Tracleer, μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα.

## **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία**

MHN παίρνετε το Tracleer εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.

## **Δοκιμασίες κύησης**

Το Tracleer μπορεί να βλάψει τα αγέννητα μωρά, των οποίων η σύλληψη έγινε πριν από την έναρξη ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ κύησης πριν αρχίσετε να παίρνετε Tracleer, και ανά τακτά διαστήματα ενόσω παίρνετε Tracleer.

## **Αντισυλληπτικά**

Εάν είναι πιθανό να μείνετε έγκυος, χρησιμοποιήστε μια αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης όσο παίρνετε Tracleer. Ο γιατρός ή ο γυναικολόγος σας θα σας συμβουλεύσει σχετικά με τη χρήση αξιόπιστων μεθόδων αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της λήψης του Tracleer. Επειδή το Tracleer μπορεί να καταστήσει την ορμονική αντισύλληψη (π.χ. τη χορηγούμενη από στόματος, την ενέσιμη, την εμφυτεύσιμη ή τα διαδερμικά επιθέματα) αναποτελεσματική, αυτή η μέθοδος από μόνη της δεν είναι αξιόπιστη. Επομένως, αν χρησιμοποιείτε ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείτε και μια μέθοδο φραγμού (π.χ. προφυλακτικό για γυναίκες, διάφραγμα, αντισυλληπτικό σπόγγο ή θα πρέπει ο σύντροφός σας να χρησιμοποιεί προφυλακτικό). Μέσα στη συσκευασία των δισκίων Tracleer θα βρείτε μια Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς. Πρέπει να τη συμπληρώσετε και να την πάρετε μαζί σας κατά την επόμενη επίσκεψή σας στον γιατρό σας ώστε ο γιατρός ή ο γυναικολόγος σας να είναι σε θέση να εκτιμήσει εάν χρειάζεστε επιπλέον ή εναλλακτικές αξιόπιστες αντισυλληπτικές μεθόδους. Συνιστάται η διενέργεια μηνιαίων δοκιμασιών κύησης, ενόσω παίρνετε Tracleer και είστε σε αναπαραγωγική ηλικία.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε Tracleer, ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος στο κοντινό μέλλον.

### **Θηλασμός**

Το Tracleer περνά στο μητρικό γάλα. Συνιστάται να σταματήσετε το θηλασμό εάν σας συνταγογραφηθεί το Tracleer, διότι δεν είναι γνωστό εάν το Tracleer στο μητρικό γάλα μπορεί να βλάψει το μωρό σας. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με αυτό.

### **Γονιμότητα**

Εάν είστε άντρας και λαμβάνετε το Tracleer, είναι πιθανό αυτό το φάρμακο να μειώσει τον αριθμό των σπερματοζωαρίων σας. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο να επηρεαστεί η ικανότητά σας να αποκτήσετε παιδί. Για οποιεσδήποτε απορίες ή προβληματισμούς σχετικά με αυτό, απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

### **Το Tracleer περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Tracleer**

Η θεραπεία με Tracleer πρέπει να αρχίζει και να παρακολουθείται μόνο από γιατρό που έχει εμπειρία στη θεραπεία της ΠΑΥ ή στη συστηματική σκλήρυνση. Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Το Tracleer με τροφή και ποτό**

Μπορείτε να πάρετε το Tracleer με ή χωρίς τροφή.

### **Συνιστώμενη δόση**

#### **Ενήλικες**

Η θεραπεία στους ενήλικες συνήθως ξεκινάει με 62,5 mg δύο φορές την ημέρα (πρωί και βράδυ) για τις πρώτες 4 εβδομάδες και στη συνέχεια ο γιατρός σας συνήθως θα σας συστήσει να παίρνετε ένα δισκίο των 125 mg δύο φορές την ημέρα, ανάλογα με την αντίδρασή σας στο Tracleer.

#### **Παιδιά και έφηβοι**

Η σύσταση για τη δόση σε παιδιά προορίζεται μόνο για την ΠΑΥ. Στα παιδιά ηλικίας 1 έτους και άνω, η θεραπεία με Tracleer ξεκινάει συνήθως με 2 mg ανά kg βάρους σώματος δύο φορές ημερησίως (πρωί και βράδυ). Ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει σχετικά με τη δοσολογία σας.

Σημειωτέον, το Tracleer διατίθεται επίσης ως σκεύασμα διασπειρόμενων δισκίων 32 mg, που μπορεί να διευκολύνει τη σωστή χορήγηση της δόσης για παιδιά και ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος ή με δυσκολίες στην κατάποση των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Εάν έχετε την εντύπωση ότι η επίδραση του Tracleer είναι είτε υπερβολικά ισχυρή είτε υπερβολικά αδύναμη, ενημερώστε τον γιατρό σας προκειμένου να μάθετε εάν πρέπει να τροποποιηθεί η δόση.

### **Πώς να πάρετε το Tracleer**

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται (πρωί και βράδυ), καταπίνοντάς τα με νερό. Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tracleer από την κανονική**

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από όσα σας έχουν πει να παίρνετε, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tracleer**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tracleer, πάρτε μια δόση μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε να παίρνετε τα δισκία σας στις προκαθορισμένες ώρες. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τα δισκία που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tracleer**

Η απότομη διακοπή της θεραπείας με Tracleer ενδέχεται να προκαλέσει επιδείνωση των συμπτωμάτων σας. Μην σταματήσετε τη λήψη του Tracleer, εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συστήσει τη μείωση της δόσης επί μερικές ημέρες, πριν σταματήσετε εντελώς τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με το Tracleer είναι

- Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία που μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα
- Αναιμία (χαμηλές τιμές ερυθρών αιμοσφαιρίων) που μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα. Η αναιμία μπορεί να χρειάζεται περιστασιακά μετάγγιση αίματος

Το ήπαρ και οι αιματολογικές παράμετροί σας θα παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tracleer (βλ. παράγραφο 2). Είναι σημαντικό να κάνετε αυτές τις εξετάσεις σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Συμπτώματα ότι το ήπαρ σας μπορεί να μη λειτουργεί σωστά είναι:

- ναυτία (τάση για έμετο)
- έμετος
- πυρετός (υψηλή θερμοκρασία)
- πόνος στο στομάχι σας (κοιλιά)
- ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού μέρους των ματιών σας)
- σκουρόχρωμα ούρα
- κνησμός στο δέρμα σας
- λήθαργος ή κόπωση (ασυνήθιστη κούραση ή εξάντληση)
- γριπώδης συνδρομή (πόνος στις αρθρώσεις και τους μυς με πυρετό)

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα **ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως**.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από ένα στα 10** άτομα):

- Πονοκέφαλος
- Οίδημα (πρήξιμο των κάτω άκρων και των αστραγάλων ή άλλα σημεία κατακράτησης υγρών)

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν **έως και ένα στα 10** άτομα):

- Εικόνα έξαψης ή ερυθρότητα στο δέρμα
- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (όπως φλεγμονή δέρματος, φαγούρα και εξάνθημα)
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (παλινδρόμηση οξέων)
- Διάρροια
- Συγκοπή (λιποθυμία)
- Αίσθημα παλμών (γρήγοροι ή ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί)
- Χαμηλή πίεση αίματος
- Ρινική συμφόρηση

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν **έως και ένα στα 100** άτομα):

- Θρομβοκυτταροπενία (χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων)
- Ουδετεροπενία/λευκοπενία (χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων)
- Αυξημένες τιμές ηπατικής λειτουργίας με ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος), συμπεριλαμβανομένης ενδεχόμενης επιδείνωσης υποκείμενης ηπατίτιδας, και/ή ίκτερος (κίτρινη απόχρωση του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών)

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν **έως και ένα στα 1 000** άτομα):

- Αναφυλαξία (γενική αλλεργική αντίδραση), αγγειοοίδημα (οίδημα, συνηθέστερα γύρω από τα μάτια, τα χείλη, τη γλώσσα ή το λάρυγγα)
- Κίρρωση (ουλές) του ήπατος, ηπατική ανεπάρκεια (σοβαρή διαταραχή της λειτουργίας του ήπατος)

Η θαμπή όραση έχει επίσης αναφερθεί ως μη γνωστή συχνότητα (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε παιδιά που παίρνουν Tracleer είναι οι ίδιες με εκείνες που εμφανίστηκαν σε ενήλικες.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Tracleer**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο blister μετά τη “ΛΗΞΗ”.

Οι λευκές φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας πρέπει να χρησιμοποιούνται εντός 30 ημερών μετά το πρώτο άνοιγμα.

Για τις συσκευασίες κυψέλης (blister) από PVC/PE/PVDC/αλουμίνιο:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Για τις λευκές φιάλες πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας:

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Tracleer**

- **Tracleer 62,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:** Η δραστική ουσία είναι το bosentan ως μονοϋδρικό. Κάθε δισκίο περιέχει 62,5 mg bosentan (ως μονοϋδρικό).

- **Tracleer 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:** Η δραστική ουσία είναι το bosentan ως μονοϋδρικό. Κάθε δισκίο περιέχει 125 mg bosentan (ως μονοϋδρικό).
- **Τα άλλα συστατικά** που περιέχονται στον πυρήνα του δισκίου είναι άμυλο αραβοσίτου, προζελατινοποιημένο άμυλο, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (Τύπου Α), ποβιδόνη, διβεχενικός εστέρας της γλυκερόλης και μαγνήσιο στεατικό. **Η επικάλυψη υμενίου** περιέχει υπρομελλόζη, τριοξική γλυκερόλη, τάλκη, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) και αιθυλοκυτταρίνη.

### **Εμφάνιση του Tracleer και περιεχόμενα της συσκευασίας**

#### Tracleer 62,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Tracleer 62,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι στρόγγυλα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χρώματος πορτοκαλί-λευκού, που φέρουν την ένδειξη “62,5” στη μία πλευρά.

#### **Κυψέλες PVC/PE/PVDC/αλουμινίου που περιέχουν 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.**

Κουτιά που περιέχουν 14, 56 ή 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (Tracleer 62,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία).

**Λευκές φιάλες πολyaiθυλενίου υψηλής πυκνότητας με πυριτική γέλη ως ξηραντική ουσία,** που περιέχουν 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κουτιά των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων (Tracleer 62,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία).

Μην καταπίνετε την ξηραντική ουσία.

#### Tracleer 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Tracleer 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι ωοειδή, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χρώματος πορτοκαλί-λευκού, που φέρουν την ένδειξη “125” στη μία πλευρά.

#### **Κυψέλες PVC/PE/PVDC/αλουμινίου που περιέχουν 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.**

Κουτιά που περιέχουν 56 ή 112 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (Tracleer 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία).

**Λευκές φιάλες πολyaiθυλενίου υψηλής πυκνότητας με πυριτική γέλη ως ξηραντική ουσία,** που περιέχουν 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κουτιά των 56 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων (Tracleer 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία).

Μην καταπίνετε την ξηραντική ουσία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:**

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

### **Παρασκευαστής:**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

### **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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**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  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy

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

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Tracleer 32 mg διασπειρόμενα δισκία bosentan

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Tracleer και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tracleer
3. Πώς να πάρετε το Tracleer
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tracleer
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Tracleer και ποια είναι η χρήση του

Τα δισκία Tracleer περιέχουν bosentan το οποίο αποκλείει μια φυσική ορμόνη, την ενδοθηλίνη-1 (ET-1), η οποία προκαλεί στένωση των αιμοφόρων αγγείων. Επομένως, το Tracleer προκαλεί διαστολή των αιμοφόρων αγγείων και ανήκει στην κατηγορία των φαρμάκων που ονομάζονται ‘ανταγωνιστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης’.

Το Tracleer χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- **Της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ):** Η ΠΑΥ είναι μια πάθηση σοβαρής στένωσης των αιμοφόρων αγγείων στους πνεύμονες που έχει ως αποτέλεσμα την υψηλή πίεση του αίματος στα αιμοφόρα αγγεία (στις πνευμονικές αρτηρίες) τα οποία μεταφέρουν αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες. Αυτή η πίεση μειώνει την ποσότητα οξυγόνου που μπορεί να εισέλθει στο αίμα μέσα στους πνεύμονες, καθιστώντας δυσκολότερη τη φυσική δραστηριότητα. Το Tracleer διαστέλλει τις πνευμονικές αρτηρίες, διευκολύνοντας την καρδιά να αντλεί αίμα διαμέσου αυτών. Αυτό μειώνει την πίεση του αίματος και ανακουφίζει τα συμπτώματα.

Το Tracleer χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με ΠΑΥ κατηγορίας III για τη βελτίωση της ανοχής στην κόπωση (της ικανότητας διεξαγωγής φυσικής δραστηριότητας) και των συμπτωμάτων. Η “κατηγορία” αντανάκλα τη σοβαρότητα της νόσου: η “κατηγορία III” περιλαμβάνει αξιοσημείωτο περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας. Μερικές βελτιώσεις έχουν επίσης εμφανιστεί σε ασθενείς με ΠΑΥ κατηγορίας II. Η “κατηγορία II” περιλαμβάνει ήπιο περιορισμό της φυσικής δραστηριότητας. Η ΠΑΥ για την οποία ενδείκνυται το Tracleer μπορεί να είναι:

- πρωτοπαθής (χωρίς καμία καθορισμένη αιτία ή κληρονομική),
- οφειλόμενη σε σκληρόδερμα (γνωστή και ως συστηματική σκλήρυνση, μια ασθένεια στην οποία υπάρχει παθολογική ανάπτυξη του συνδετικού ιστού που στηρίζει το δέρμα και τα υπόλοιπα όργανα),
- οφειλόμενη σε συγγενείς (εκ γενετής) καρδιακές αναστομώσεις (ανώμαλες διόδους) που προκαλούν παθολογική ροή του αίματος διαμέσου της καρδιάς και των πνευμόνων.

- **Των δακτυλικών ελκών:** (πληγών στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών) σε ενήλικες ασθενείς με μια νόσο που ονομάζεται σκληρόδερμα. Το Tracleer μειώνει τον αριθμό νέων εμφανιζόμενων ελκών στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tracleer

### Μην πάρετε το Tracleer

- **σε περίπτωση αλλεργίας στο bosentan** ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- **σε περίπτωση που έχετε ηπατικά προβλήματα** (συμβουλευτείτε τον γιατρό σας)
- **σε περίπτωση που είστε έγκυος, ή πιθανόν να μείνετε έγκυος** διότι δεν χρησιμοποιείτε αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης. Διαβάστε τις πληροφορίες στην παράγραφο “Αντισυλληπτικά” και “Άλλα φάρμακα και το Tracleer”
- **σε περίπτωση που λαμβάνετε κυκλοσπορίνη Α** (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται μετά από μία μεταμόσχευση ή για τη θεραπεία της ψωρίασης)

Εάν οποιοδήποτε από αυτά ισχύει για εσάς, ενημερώστε τον γιατρό σας.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

#### Εξετάσεις που θα πραγματοποιήσει ο γιατρός σας πριν τη θεραπεία

- εξέταση αίματος για να ελέγξει την ηπατική σας λειτουργία
- εξέταση αίματος για έλεγχο της αναιμίας (χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης)
- δοκιμασία κνήσεως εάν είστε γυναίκα με αναπαραγωγική δυνατότητα

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν Tracleer παρατηρήθηκε ότι παρουσίασαν μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας, καθώς και αναιμία (χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης).

#### Εξετάσεις που θα πραγματοποιήσει ο γιατρός σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Tracleer, ο γιατρός σας θα κανονίσει τη διενέργεια τακτικών εξετάσεων αίματος για τον έλεγχο μεταβολών στην ηπατική σας λειτουργία και στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης.

Για όλες αυτές τις εξετάσεις παρακαλείσθε να δείτε επίσης την Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς (στη συσκευασία των δισκίων Tracleer). Είναι σημαντικό να πραγματοποιείτε αυτές τις τακτικές εξετάσεις αίματος για όσο διάστημα παίρνετε Tracleer. Σας συνιστούμε να σημειώνετε την ημερομηνία της πιο πρόσφατης και της επόμενης εξέτασης (ρωτήστε τον γιατρό σας για την ημερομηνία της) στην Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς, πράγμα που θα σας βοηθήσει να θυμάστε πότε πρέπει να κάνετε την επόμενη σας εξέταση.

#### Εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας

Αυτές θα πραγματοποιούνται κάθε μήνα καθ' όλη τη διάρκεια θεραπείας με Tracleer. Μετά από μια αύξηση της δόσης θα πραγματοποιείται μια πρόσθετη εξέταση μετά από 2 εβδομάδες.

#### Εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο της αναιμίας

Αυτές θα πραγματοποιούνται κάθε μήνα κατά τους 4 πρώτους μήνες θεραπείας και κάθε 3 μήνες στη συνέχεια, καθώς οι ασθενείς που λαμβάνουν Tracleer μπορεί να παρουσιάσουν αναιμία.

Εάν αυτά τα αποτελέσματα είναι μη φυσιολογικά, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση σας ή να σταματήσει τη θεραπεία με το Tracleer, και να κάνει περαιτέρω εξετάσεις για να διερευνήσει την αιτία.

### Παιδιά και έφηβοι

Το Tracleer δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση και εξελισσόμενη νόσο δακτυλικών ελκών. Ανατρέξτε επίσης στην παράγραφο 3. Πώς να πάρετε το Tracleer.

## **Άλλα φάρμακα και Tracleer**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- κυκλοσπορίνη Α (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται μετά από μεταμοσχεύσεις και για τη θεραπεία της ψωρίασης), η οποία δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με το Tracleer.
- sirolimus ή tacrolimus, τα οποία είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται μετά από μεταμοσχεύσεις, καθώς αυτά δεν συνιστάται να χρησιμοποιούνται μαζί με το Tracleer.
- γλιβενκλαμίδη (ένα φάρμακο για το διαβήτη), ριφαμπικίνη (ένα φάρμακο για τη φυματίωση), φλουκοναζόλη (ένα φάρμακο για την αντιμετώπιση των μυκητιασικών λοιμώξεων), κετοκοναζόλη (ένα φάρμακο για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing) ή νεβιραπίνη (ένα φάρμακο για τον HIV), καθώς αυτά τα φάρμακα δεν συνιστάται να χρησιμοποιούνται μαζί με το Tracleer.
- άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV, η οποία μπορεί να χρειάζεται ειδική παρακολούθηση, εάν χρησιμοποιούνται μαζί με Tracleer.
- ορμονικά αντισυλληπτικά, καθώς αυτά δεν είναι αποτελεσματικά ως η μόνη μέθοδος αντισύλληψης όταν παίρνετε Tracleer. Μέσα στη συσκευασία των δισκίων Tracleer θα βρείτε μια κάρτα υπενθύμισης ασθενούς την οποία πρέπει να διαβάσετε προσεκτικά. Ο γιατρός και/ή ο γυναικολόγος σας θα καθορίσουν τη μέθοδο αντισύλληψης που είναι κατάλληλη για σας.
- άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης: σιλδεναφίλη και ταδαλαφίλη,
- βαρφαρίνη (αντιπηκτικός παράγοντας),
- σιμβαστατίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας).

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Tracleer δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, το Tracleer μπορεί να προκαλέσει υπόταση (μείωση της αρτηριακής πίεσης), η οποία μπορεί να σας κάνει να νιώσετε ζάλη, να επηρεάσει την όρασή σας και να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Επομένως, εάν νιώσετε ζάλη ή ότι η όρασή σας είναι θαμπή ενώ παίρνετε το Tracleer, μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα.

## **Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία**

MHN παίρνετε το Tracleer εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.

## **Δοκιμασίες κύησης**

Το Tracleer μπορεί να βλάψει τα αγέννητα μωρά, των οποίων η σύλληψη έγινε πριν από την έναρξη ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε ένα τεστ κύησης πριν αρχίσετε να παίρνετε Tracleer, και ανά τακτά διαστήματα ενόσω παίρνετε Tracleer.

## **Αντισυλληπτικά**

Εάν είναι πιθανό να μείνετε έγκυος, χρησιμοποιήστε μια αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης όσο παίρνετε Tracleer. Ο γιατρός ή ο γυναικολόγος σας θα σας συμβουλεύσει σχετικά με τη χρήση αξιόπιστων μεθόδων αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της λήψης του Tracleer. Επειδή το Tracleer μπορεί να καταστήσει την ορμονική αντισύλληψη (π.χ. τη χορηγούμενη από στόματος, την ενέσιμη, την εμφυτεύσιμη ή τα διαδερμικά επιθέματα) αναποτελεσματική, αυτή η μέθοδος από μόνη της δεν είναι αξιόπιστη. Επομένως, αν χρησιμοποιείτε ορμονικά αντισυλληπτικά θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιείτε και μια μέθοδο φραγμού (π.χ. προφυλακτικό για γυναίκες, διάφραγμα, αντισυλληπτικό σπόγγο ή θα πρέπει ο σύντροφός σας να χρησιμοποιεί προφυλακτικό). Μέσα στη συσκευασία των δισκίων Tracleer θα βρείτε μια Κάρτα Υπενθύμισης Ασθενούς. Πρέπει να τη συμπληρώσετε και να την πάρετε μαζί σας κατά την επόμενη επίσκεψή σας στον γιατρό σας ώστε ο γιατρός ή ο γυναικολόγος σας να είναι σε θέση να εκτιμήσει εάν χρειάζεστε επιπλέον ή εναλλακτικές αξιόπιστες αντισυλληπτικές μεθόδους. Συνιστάται η διενέργεια μηνιαίων δοκιμασιών κύησης, ενόσω παίρνετε Tracleer και είστε σε αναπαραγωγική ηλικία.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε Tracleer, ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος στο κοντινό μέλλον.

### **Θηλασμός**

Το Tracleer περνά στο μητρικό γάλα. Συνιστάται να σταματήσετε το θηλασμό εάν σας συνταγογραφηθεί το Tracleer, διότι δεν είναι γνωστό εάν το Tracleer στο μητρικό γάλα μπορεί να βλάψει το μωρό σας. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με αυτό.

### **Γονιμότητα**

Εάν είστε άντρας και λαμβάνετε το Tracleer, είναι πιθανό αυτό το φάρμακο να μειώσει τον αριθμό των σπερματοζωαρίων σας. Δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο να επηρεαστεί η ικανότητά σας να αποκτήσετε παιδί. Για οποιοσδήποτε απορίες ή προβληματισμούς σχετικά με αυτό, απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

### **Το Tracleer περιέχει ασπαρτάμη και νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει 3,7 mg Ασπαρτάμης σε κάθε διασπειρόμενο δισκίο. Η ασπαρτάμη είναι πηγή φαινυλαλανίνης. Μπορεί να είναι επιβλαβής εάν κάποιος έχει φαινυλκετονουρία (PKU) μία σπάνια γενετική διαταραχή στην οποία η φαινυλαλανίνη συσσωρεύεται επειδή το σώμα δεν μπορεί να την αποβάλλει φυσιολογικά.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Tracleer**

Η θεραπεία με Tracleer πρέπει να αρχίζει και να παρακολουθείται μόνο από γιατρό που έχει εμπειρία στη θεραπεία της ΠΑΥ ή στη συστηματική σκλήρυνση. Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Το Tracleer με τροφή και ποτό**

Το Tracleer μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

### **Συνιστώμενη δόση**

#### **Ενήλικες**

Η θεραπεία στους ενήλικες συνήθως ξεκινάει με 62,5 mg δύο φορές την ημέρα (πρωί και βράδυ) για τις πρώτες 4 εβδομάδες και στη συνέχεια ο γιατρός σας συνήθως θα σας συστήσει να παίρνετε ένα δισκίο των 125 mg δύο φορές την ημέρα, ανάλογα με την αντίδρασή σας στο Tracleer.

#### **Παιδιά και έφηβοι**

Η σύσταση για τη δόση σε παιδιά προορίζεται μόνο για την ΠΑΥ. Στα παιδιά ηλικίας 1 έτους και άνω η θεραπεία με Tracleer ξεκινάει συνήθως με 2 mg ανά kg βάρους σώματος δύο φορές ημερησίως (πρωί και βράδυ). Ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει σχετικά με τη δοσολογία σας. Εάν είναι απαραίτητο το διασπειρόμενο δισκίο μπορεί να διαιρεθεί κατά μήκος των χαραγών σε τέσσερα ίσα τμήματα.

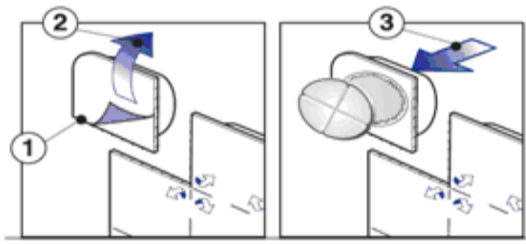
Εάν έχετε την εντύπωση ότι η επίδραση του Tracleer είναι είτε υπερβολικά ισχυρή είτε υπερβολικά αδύναμη, ενημερώστε τον γιατρό σας προκειμένου να μάθετε εάν πρέπει να τροποποιηθεί η δόση.

### **Πώς να πάρετε το Tracleer**

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται (πρωί και βράδυ), καταπίνοντάς τα με νερό. Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Το διασπειρόμενο δισκίο περιέχεται σε blister ασφαλείας για τα παιδιά.

Για να αφαιρέσετε το διασπειρόμενο δισκίο:



1. Διαχωρίστε μια κυψελίδα του blister στα διάτρητα σημεία.
2. Αφαιρέστε την επάνω μεμβράνη
3. Πιέστε το φαρμακευτικό προϊόν μέσα από το φύλλο αλουμινίου

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο Tracleer μπορεί να διαλυθεί σε νερό για να προκύψει φάρμακο σε υγρή μορφή. Για να φτιάξετε το φάρμακο σε υγρή μορφή, βάλτε το δισκίο σε ένα κουτάλι με λίγο νερό. Χρησιμοποιήστε επαρκή ποσότητα νερού για να καλυφθεί όλο το δισκίο. Αφήστε για περίπου ένα λεπτό, έως ότου το δισκίο διαλυθεί πλήρως και μετά καταπιείτε όλο το υγρό. Προσθέστε ακόμη λίγο νερό στο κουτάλι και καταπιείτε όλο το υγρό, ώστε να σιγουρευτείτε ότι έχετε πάρει όλο το φάρμακο. Εάν είναι δυνατόν, πρέπει να πιείτε ένα ποτήρι νερό για να διασφαλίσετε ότι όλο το φάρμακο έχει ληφθεί.

Εάν είναι απαραίτητο, το διασπειρόμενο δισκίο μπορεί να διαιρεθεί κατά μήκος των χαραγών. Κρατήστε το δισκίο μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη από κάθε πλευρά της χαραγής, με τη χαραγή να δείχνει προς τα πάνω. Χωρίστε σε μισά σπάζοντας το δισκίο κατά μήκος των χαραγών (βλ. το παρακάτω σχήμα).



#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tracleer από την κανονική**

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία από όσα σας έχουν πει να παίρνετε, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tracleer**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tracleer, πάρτε μια δόση μόλις το θυμηθείτε και μετά συνεχίστε να παίρνετε τα δισκία σας στις προκαθορισμένες ώρες. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τα δισκία που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tracleer**

Η απότομη διακοπή της θεραπείας με Tracleer ενδέχεται να προκαλέσει επιδείνωση των συμπτωμάτων σας. Μην σταματήσετε τη λήψη του Tracleer, εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συστήσει τη μείωση της δόσης επί μερικές ημέρες, πριν σταματήσετε εντελώς τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με το Tracleer είναι

- Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία που μπορεί να επηρεάσει περισσότερα από 1 στα 10 άτομα
- Αναιμία (χαμηλές τιμές ερυθρών αιμοσφαιρίων) που μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα. Η αναιμία μπορεί να χρειάζεται περιστασιακά μετάγγιση αίματος

Το ήπαρ και οι αιματολογικές παράμετροί σας θα παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tracleer (βλ. παράγραφο 2). Είναι σημαντικό να κάνετε αυτές τις εξετάσεις σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Συμπτώματα ότι το ήπαρ σας μπορεί να μη λειτουργεί σωστά είναι:

- ναυτία (τάση για έμετο)
- έμετος
- πυρετός (υψηλή θερμοκρασία)
- πόνος στο στομάχι σας (κοιλιά)
- ίκτερος (κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού μέρους των ματιών σας)
- σκουρόχρωμα ούρα
- κνησμός στο δέρμα σας
- λήθαργος ή κόπωση (ασυνήθιστη κούραση ή εξάντληση)
- γριπώδης συνδρομή (πόνος στις αρθρώσεις και τους μύς με πυρετό)

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα **ειλημερώστε τον γιατρό σας αμέσως**.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από ένα στα 10** άτομα):

- Πονοκέφαλος
- Οίδημα (πρήξιμο των κάτω άκρων και των αστραγάλων ή άλλα σημεία κατακράτησης υγρών)

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν **έως και ένα στα 10** άτομα):

- Εικόνα έξαψης ή ερυθρότητα δέρματος
- Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (όπως φλεγμονή δέρματος, φαγούρα και εξάνθημα)
- Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (παλινδρόμηση οξέων)
- Διάρροια
- Συγκοπή (λιποθυμία)
- Αίσθημα παλμών (γρήγοροι ή ακανόνιστοι καρδιακοί παλμοί)
- Χαμηλή πίεση αίματος
- Ρινική συμφόρηση

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν **έως και ένα στα 100** άτομα):

- Θρομβοκυτταροπενία (χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων)
- Ουδετεροπενία/λευκοπενία (χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων)
- Αυξημένες τιμές ηπατικής λειτουργίας με ηπατίτιδα (φλεγμονή του ήπατος), συμπεριλαμβανομένης ενδεχόμενης επιδείνωσης υποκείμενης ηπατίτιδας, και/ή ίκτερος (κίτρινη απόχρωση δέρματος ή του λευκού των ματιών)

**Σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν **έως και ένα στα 1 000** άτομα):

- Αναφυλαξία (γενική αλλεργική αντίδραση), αγγειοοίδημα (οίδημα, συνηθέστερα γύρω από τα μάτια, τα χείλη, τη γλώσσα ή το λάρυγγα)
- Κίρρωση (ουλές) του ήπατος, ηπατική ανεπάρκεια (σοβαρή διαταραχή της λειτουργίας του ήπατος)

Η θαμπή όραση έχει επίσης αναφερθεί ως μη γνωστή συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε παιδιά που παίρνουν Tracleer είναι οι ίδιες με εκείνες που εμφανίστηκαν σε ενήλικες.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Tracleer**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο blister μετά τη “ΛΗΞΗ”.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Τα υπόλοιπα κομμάτια από ένα διαιρεμένο διασπειρόμενο δισκίο μπορούν να φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου και πρέπει να χρησιμοποιούνται εντός 7 ημερών.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Tracleer**

- Η δραστική ουσία είναι το bosentan ως μονοϋδρικό. Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει 32 mg bosentan (ως μονοϋδρικό).
- Τα άλλα συστατικά είναι κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, ασβέστιο όξινο φωσφορικό άνυδρο, καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, πυριτίου οξείδιο κολλοειδές άνυδρο, τρυγικό οξύ, βελτιωτικό γεύσης tutti frutti, ασπαρτάμη (E 951, διαβάστε περισσότερες πληροφορίες στο τέλος της παραγράφου 2), ακεσουλφαμικό νάτριο, μαγνήσιο στεατικό.

### **Εμφάνιση του Tracleer και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα διασπειρόμενα δισκία Tracleer 32 mg είναι χρώματος ανοιχτού κίτρινου έως υπόλευκου, σχήματος τριφυλλιού, τετρατομημένα στη μία πλευρά και φέρουν ανάγλυφη την ένδειξη “32” στην άλλη πλευρά.

“Peel – push” κυψέλες που περιέχουν 14 διασπειρόμενα δισκία: κουτιά που περιέχουν 56 διασπειρόμενα δισκία.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse

Βέλγιο

**Παρασκευαστής:**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**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.

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Johnson & Johnson România SRL



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

Tel: +40 21 207 1800

#### **Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.