

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tracleer 62,5 mg apvalkotās tabletes

Tracleer 125 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Tracleer 62,5 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 62,5 mg bosentāna (*bosentanum*) (monohidrāta veidā).

Tracleer 125 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 125 mg bosentāna (*bosentanum*) (monohidrāta veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tabletes):

Tracleer 62,5 mg apvalkotās tabletes

Oranži baltas, apaļas, abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes ar iegravētu uzrakstu "62,5" vienā pusē.

Tracleer 125 mg apvalkotās tabletes

Oranži baltas, ovālas, abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes ar iegravētu uzrakstu "125" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Plaušu arteriālās hipertensijas (PAH) ārstēšana slodzes panesības uzlabošanai un simptomu mazināšanai pacientiem, kuri pēc PVO klasifikācijas ir ietverti III funkcionālajā klasē. Efektivitāte ir konstatēta:

- primāras (idiopātiskas un pārmantotas) plaušu arteriālās hipertensijas gadījumos;
- sekundāras plaušu arteriālās hipertensijas gadījumos sklerodermijas pacientiem bez izteiktas intersticiālas plaušu slimības;
- plaušu arteriālās hipertensijas gadījumos, kas saistīti ar iedzimtu sistēmisko-pulmonālo šuntu un Eizenmenger (*Eisenmenger*) fizioloģiju.

Daži uzlabojumi ir novēroti arī plaušu arteriālās hipertensijas pacientiem, kuri pēc PVO klasifikācijas ir ietverti II funkcionālajā klasē (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tracleer ir arī paredzēts jaunu pirkstu čūlu gadījumu samazināšanā pacientiem ar sistēmisku sklerodermiju, kā arī esošu pirkstu čūlu ārstēšanā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Lietošanas veids

Tabletes lieto iekšķīgi no rīta un vakarā kopā ar uzturu vai bez tā. Apvalkotās tabletes jānorij, uzdzerot ūdeni.

Pacienti jānorāda, ka nedrīkst norīt desikantu, kas atrodams baltajās augsta blīvuma polietilēna pudelēs.

Devas

Plaušu arteriālā hipertensija

Terapija jāuzsāk un jāuzrauga tikai ārstam, kuram ir pieredze PAH ārstēšanā. Iepakojumā ir iekļauta pacienta brīdinājuma kartīte ar svarīgu drošuma informāciju, kas pacientiem ir jāzina pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Tracleer un tās laikā.

Pieaugušie

Pieaugušiem pacientiem ārstēšana ar Tracleer jāuzsāk, lietojot devu 62,5 mg divas reizes dienā 4 nedēļas, un pēc tam jāpalielina līdz uzturošai devai 125 mg divas reizes dienā. Šīs rekomendācijas attiecas arī uz Tracleer lietošanas atsākšanu pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pediātriskās populācijas farmakokinētiskie dati rāda, ka bosentāna plazmas koncentrācija bērniem ar PAH vecumā no 1 līdz 15 gadiem vidēji bija zemāka nekā pieaugušiem pacientiem un nepalielinājās, palielinot Tracleer devu virs 2 mg/kg ķermeņa masas vai palielinot devas lietošanas biežumu no divām reizēm dienā līdz trim reizēm dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Visticamāk, ka devas palielināšana vai devas lietošanas biežuma palielināšana nerada papildu klīnisku ieguvumu.

Pamatojoties uz šiem farmakokinētiskajiem rezultātiem, lietojot zāles bērniem ar PAH vecumā no 1 gada, ieteicamā sākuma un uzturošā deva ir 2 mg/kg no rīta un vakarā.

Jaundzimušajiem bērniem ar jaundzimušo persistējošu plaušu hipertensiju (JPPH) nav pierādīts bosentāna ieguvums, lietojot standarta ārstēšanā. Ieteikumus par devām nevar sniegt (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aprūpe PAH klīniskās pasliktināšanās gadījumā

Klīniskas pasliktināšanās gadījumā (piemēram, 6 minūšu iešanas testa rezultātu pasliktināšanās par vismaz 10% salīdzinājumā ar rādītājiem pirms ārstēšanas), neraugoties uz ārstēšanu ar Tracleer vismaz 8 nedēļas (mērķa deva vismaz 4 nedēļas), jāapsver alternatīvas terapijas iespējas. Tomēr dažiem pacientiem, kuriem nav vērojama atbildes reakcija pēc 8 nedēļu ilgas Tracleer lietošanas, var parādīties labvēlīgas izmaiņas pēc papildu 4 līdz 8 nedēļu ilgas ārstēšanas.

Ja, neskatoties uz ārstēšanu ar Tracleer, novērojama vēlīna klīniska pasliktināšanās (t.i., pēc vairākiem ārstēšanas mēnešiem), jāveic atkārtota terapijas nepieciešamības izvērtēšana. Daži pacienti, kuriem nenovēro uzlabošanos, lietojot Tracleer 125 mg devu divas reizes dienā, var uzrādīt nelielu slodzes panesības uzlabošanos, ja deva tiek palielināta līdz 250 mg divas reizes dienā. Jāveic rūpīgs ieguvuma/riska izvērtējums, ņemot vērā, ka toksiskā iedarbība uz aknām ir atkarīga no devas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana

Nav pietiekamas pieredzes par pēkšņu Tracleer lietošanas pārtraukšanu pacientiem ar PAH. Netika novēroti akūtas lietošanas pārtraukšanas simptomi. Tomēr, lai izvairītos no iespējamās nevēlamas klīniskas pasliktināšanās iespējamo lietošanas pārtraukšanas simptomu dēļ, jāapsver pakāpeniska

devas samazināšana (samazinot devu uz pusi 3 līdz 7 dienu laikā). Pārtraukšanas laikā ieteicama pastiprināta novērošana.

Ja tiek pieņemts lēmums pārtraukt ārstēšanu ar Tracleer, tas jā dara pakāpeniski, uzsākot alternatīvu terapiju.

Sistēmiskā sklerodermija ar esošu pirkstu čūlas slimību

Terapiju drīkst uzsākt un kontrolēt vienīgi ārsts ar pieredzi sistēmiskās sklerodermijas ārstēšanā. Iepakojumā ir iekļauta pacienta brīdinājuma kartīte ar svarīgu drošuma informāciju, kas pacientiem ir jāzina pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Tracleer un tās laikā.

Pieaugušie

Ārstēšanu ar Tracleer jā uzsāk, izmantojot devu 62,5 mg divas reizes dienā 4 nedēļas un tad devu palielinot līdz uzturošajai devai 125 mg divas reizes dienā. Šīs rekomendācijas attiecas arī uz Tracleer lietošanas atsākšanu pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kontrolētu klīnisko pētījumu pieredze šai indikācijai ir ierobežota līdz 6 mēnešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nepieciešams regulāri un atkārtoti izvērtēt pacienta reakciju uz ārstēšanu, kā arī ārstēšanas turpināšanas nepieciešamību. Jāveic rūpīga ieguvuma/riska analīze, ņemot vērā bosentāna hepatotoksisko ietekmi (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Nav datu par drošumu un efektivitāti pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem. Nav datu par Tracleer farmakokinētiku maziem bērniem, kas slimo ar šo slimību.

Īpašas populācijas

Aknu darbības traucējumi

Tracleer ir kontrindicēts pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (piemēram, pēc *Child-Pugh* klasifikācijas A klase) devas koriģēšana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas koriģēšana nav nepieciešama. Devas koriģēšana nav nepieciešama pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, devas koriģēšana nav nepieciešama.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi, t.i., B vai C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (skatīt 5.2. apakšpunktu).
- Aknu aminotransferāžu, t.i., aspartātaminotransferāzes (ASAT) un/vai alanīnaminotransferāzes (ALAT), rādītāji sākumposmā vairāk nekā $3 \times$ pārsniedz augšējo normas robežu (ANR; skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Vienlaicīga ciklosporīna A lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Grūtniecība (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Sievietes reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto drošas kontracepcijas metodes (skatīt 4.4., 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nav noteikta Tracleer efektivitāte pacientiem ar smagu PAH. Gadījumā, ja klīniskais stāvoklis pasliktinās, ir jāizvērtē pāreja uz ārstēšanu, kas ieteicama smagā slimības stadijā (piem., ar epoprostenolu) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nav noteikta bosentāna ieguvuma/riska attiecība pacientiem ar I funkcionālās klases PAH pēc PVO klasifikācijas.

Tracleer lietošanu var uzsākt tikai tad, ja sistēmiskais sistoliskais asinsspiediens ir augstāks par 85 mmHg.

Tracleer nav uzrādījis labvēlīgu efektu esošu pirkstu čūlu sadzīšanā.

Aknu darbība

Aknu aminotransferāžu, t.i., aspartāt- un alanīnaminotransferāzes (ASAT un/vai ALAT), rādītāju paaugstināšanās, kas saistīta ar bosentānu, ir atkarīga no devas. Aknu enzīmu izmaiņas parasti rodas ārstēšanas pirmajās 26 nedēļās, bet var parādīties arī vēlāk ārstēšanas gaitā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šī paaugstināšanās daļēji var rasties konkurējošā žults sāļu eliminācijas no hepatocītiem nomākuma rezultātā, taču, iespējams, aknu disfunkcijā ir iesaistīti arī citi mehānismi, kas nav precīzi noteikti. Nevar izslēgt bosentāna uzkrāšanos hepatocītos, kas izraisa citolīzi ar iespējami smagiem aknu un imunoloģiskā mehānisma bojājumiem. Aknu darbības traucējumu risks var palielināties arī tad, ja vienlaicīgi ar bosentānu tiek lietoti žults sāļu izvadīšanas sūkņa inhibitori, piem., rifampicīns, glībenklamīds un ciklosporīns A (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu), taču dati par to ir ierobežoti.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas un pēc tam reizi mēnesī Tracleer terapijas laikā jānosaka aknu aminotransferāžu līmenis. Turklāt aminotransferāžu rādītāji ir jānosaka 2 nedēļas pēc jebkādas devas palielināšanas.

Ieteikumi ALAT/ASAT paaugstināšanās gadījumā

ALAT/ASAT rādītāji Ieteikumi ārstēšanai un novērošanai

- > 3 un ≤ 5 × ANR Rezultāts jāapstiprina ar otru aknu rādītāju testu; ja rādītāji tiek apstiprināti, katrā atsevišķā gadījumā jāpieņem lēmums, vai turpināt Tracleer lietošanu, iespējams, samazinot devu, vai pārtraukt ārstēšanu ar Tracleer (skatīt 4.2. apakšpunktu). Aminotransferāžu līmeņa noteikšana jāturpina vismaz reizi 2 nedēļās. Ja aminotransferāžu līmenis atgriežas pirmsārstēšanas līmenī, jāapsver Tracleer lietošanas turpināšana vai lietošanas atsākšana saskaņā ar turpmāk aprakstītajiem nosacījumiem.
- > 5 un ≤ 8 × ANR Rezultāts jāapstiprina ar otru aknu rādītāju testu; ja rādītāji tiek apstiprināti, ārstēšana jāpārtrauc un aminotransferāžu rādītāji jānosaka vismaz reizi 2 nedēļās. Ja tie atgriežas pirmsārstēšanas līmenī, jāapsver Tracleer lietošanas atsākšanu saskaņā ar turpmāk aprakstītajiem nosacījumiem.
- > 8 × ANR Ārstēšana jāpārtrauc, un nav apsverama Tracleer lietošanas atsākšana.

Ja novēro ar aknu darbības traucējumiem saistītos klīniskos simptomus, piem., sliktu dūšu, vemšanu, drudzi, sāpes vēderā, dzelti, neparastu miegainību vai nogurumu, gripai līdzīgus simptomus (locītavu sāpes, muskuļu sāpes, drudzi), ārstēšana ir jāpārtrauc, un nav apsverama Tracleer lietošanas atsākšana.

Ārstēšanas atsākšana

Ārstēšanas atsākšana ar Tracleer jāapsver tikai tad, ja Tracleer terapijas iespējamie ieguvumi pārspēj iespējamos riskus un ja aknu aminotransferāžu rādītāji ir tādā līmenī kā pirms ārstēšanas uzsākšanas. Ieteicams konsultēties ar hepatologu. Ārstēšanas atsākšanas gadījumā jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītie norādījumi. **Aminotransferāžu rādītāji ir jāpārbauda 3 dienu laikā pēc**

ārstēšanas atsākšanas, tad - pēc 2 nedēļām un pēc tam - saskaņā ar iepriekš minētajiem ieteikumiem.

ANR = augšējā normas robeža

Hemoglobīna koncentrācija

Ārstēšana ar bosentānu tika saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu), kas atkarīga no devas. Placebo kontrolētos pētījumos ar bosentānu saistītā hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanās neprogresēja un stabilizējās pēc pirmajām 4–12 ārstēšanas nedēļām. Ir ieteicams veikt hemoglobīna koncentrācijas pārbaudi pirms ārstēšanas sākšanas, reizi mēnesī pirmo 4 mēnešu laikā un pēc tam ik ceturksni. Ja rodas klīniski nozīmīga hemoglobīna koncentrācijas samazināšanās, jāveic tālāka novērtēšana un izmeklēšana, lai noteiktu iemeslu un specifiskas ārstēšanas nepieciešamību. Pēc reģistrācijas periodā tika ziņots par anēmijas gadījumiem, kad bija nepieciešama eritrocītu transfūzija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā

Ņemot vērā, ka Tracleer var padarīt hormonālās kontracepcijas līdzekļus neefektīvus, arī ka grūtniecības laikā pastāv plaušu arteriālās hipertensijas simptomu pasliktināšanās risks un ka dzīvniekiem novērota zāļu teratogēniskā darbība, jāievēro šādi norādījumi:

- ārstēšanu ar Tracleer nedrīkst sākt sievietēm reproduktīvā vecumā, izņemot gadījumus, kad viņas lieto drošu kontracepciju un ja viņām pirms ārstēšanas veiktā grūtniecības testa rezultāts ir negatīvs;
- hormonālā kontracepcija nevar būt vienīgā kontracepcijas metode Tracleer lietošanas laikā;
- ārstēšanas laikā ieteicams veikt ikmēneša grūtniecības testus agrīnai grūtniecības noteikšanai.

Sīkāku informāciju skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktā.

Plaušu vēnu okluzīva saslimšana

Ir ziņots par plaušu tūskas gadījumiem pacientiem ar plaušu vēnu okluzīvu saslimšanu, lietojot vazodilatatorus (galvenokārt prostaciklīnus). Tātad, ja Tracleer terapijas laikā pacientiem ar PAH novēro plaušu tūskas pazīmes, jāapsver plaušu vēnu okluzīvas slimības iespējamība. Pēc reģistrācijas periodā retos gadījumos ir saņemti ziņojumi par plaušu tūska pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Tracleer un kuriem bija aizdomas par plaušu vēnu okluzīvu saslimšanu.

Plaušu arteriālās hipertensijas pacienti ar kreisā kambara mazspēju

Nav veikti specifiski pētījumi pacientiem ar plaušu hipertensiju un vienlaicīgu kreisā kambara mazspēju. Tomēr placebo kontrolētā pētījumā (pētījums AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]) caurmērā 1,5 gadus tika ārstēti 1611 (804 ar bosentānu un 807 ar placebo) pacienti ar smagu hronisku sirds mazspēju (HSM). Šajā pētījumā pirmo 4-8 ārstēšanas nedēļu laikā ar bosentānu pieauga hospitalizācijas gadījumu skaits HSM dēļ, iespējams, to izraisīja šķidruma aizture. Šajā pētījumā šķidruma aizture izpaudās kā agrīns ķermeņa masas pieaugums, pazemināta hemoglobīna koncentrācija un biežāk novērojama kāju tūska. Pētījuma beigās nebija vērojama atšķirība ne kopējo hospitalizāciju skaita ziņā sirds mazspējas dēļ, ne mirstības ziņā starp bosentāna un placebo pacientu grupām. Tādēļ ieteicams novērot, vai pacientiem neparādās šķidruma aiztures pazīmes (piemēram, ķermeņa masas pieaugums), īpaši tad, ja viņiem vienlaicīgi ir smaga sistoliskā disfunkcija. Šādā gadījumā ieteicams sākt ārstēšanu ar diurētiskiem līdzekļiem vai palielināt jau izmantoto diurētisko līdzekļu devu. Pacientiem, kuriem novēro šķidruma aiztures pazīmes, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Tracleer jāapsver ārstēšana ar diurētiskiem līdzekļiem.

Ar HIV infekciju saistīta plaušu arteriālā hipertensija

Klīniskajos pētījumos pieredze ar Tracleer lietošanu pacientiem, kuriem ir ar HIV infekciju saistīta PAH un kurus ārstē ar antiretrovirālām zālēm, ir ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Mijiedarbības pētījums par bosentāna lietošanu kopā ar lopinavīru+ritonavīru veselīgiem pacientiem uzrādīja

palielinātu bosentāna koncentrāciju plazmā, kas sasniedza maksimālo līmeni pirmo 4 ārstēšanas dienu laikā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Uzsākot ārstēšanu ar Tracleer pacientiem, kam nepieciešami ar ritonavīru pastiprināti proteāžu inhibitori, pacients ir rūpīgi jānovēro attiecībā uz Tracleer panesību, īpašu uzmanību pievēršot hipotensijas riskam un aknu funkciju testiem sākotnējā fāzē. Lietojot bosentānu kombinācijā ar antiretrovirālajām zālēm, nevar izslēgt ilgtermiņa lietošanas izraisītu hepatotoksicitātes risku un nevēlamu hematoloģisku blakusparādību attīstību. Tā kā ir iespējama mijiedarbība, saistīta ar bosentāna izraisītu CYP450 indukciju (skatīt 4.5. apakšpunktu), kas varētu ietekmēt antiretrovirālās terapijas efektivitāti, ir jāveic arī rūpīga šo pacientu HIV infekcijas novērošana.

Plaušu arteriālā hipertensija kā sekundāra parādība hroniskas obstruktīvas plaušu slimības gadījumā (HOPS)

Bosentāna drošums un panesība tika pētīta eksploratīvā, nekontrolētā, 12 nedēļu ilgā pētījumā 11 plaušu arteriālās hipertensijas pacientiem, kuriem tā bija smagas hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) (III stadija pēc GOLD klasifikācijas) sekundāra izpausme. Tika novērots palielināts elpošanas minūtes tilpums un samazināts asiņu piesātinājums ar skābekli, kā arī visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija aizdusa, kas tika novērsta, pārtraucot bosentāna lietošanu.

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

Vienlaicīga Tracleer un ciklosporīna A lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga Tracleer un glibenklamīda, flukonazola un rifampicīna lietošana nav ieteicama. Sīkāku informāciju skatīt 4.5. apakšpunktā.

Jāizvairās no vienlaicīgas CYP3A4 inhibitoru un CYP2C9 inhibitoru lietošanas ar Tracleer (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Bosentāns ir citohroma P450 (CYP) izoenzīmu CYP2C9 un CYP3A4 induktors. *In vitro* dati norāda arī uz CYP2C19 indukciju. Tātad, vienlaicīgi lietojot Tracleer, šo izoenzīmu metabolizēto vielu koncentrācija plazmā samazinās. Jāņem vērā iespēja, ka var izmainīties ar šiem izoenzīmiem metabolizēto zāļu iedarbība. Var būt nepieciešams koriģēt šo zāļu devas pēc Tracleer lietošanas sākšanas, devas maiņas vai pārtraucot ārstēšanu ar Tracleer.

Bosentānu metabolizē CYP2C9 un CYP3A4. Šo izoenzīmu inhibīcija var palielināt bosentāna koncentrāciju plazmā (skatīt par ketokonazolu). CYP2C9 inhibitoru ietekme uz bosentāna koncentrāciju nav pētīta. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi.

Flukonazols un citi CYP2C9 un CYP3A4 inhibitori: vienlaicīga lietošana ar flukonazolu, kas galvenokārt inhibē CYP2C9 un daļēji arī CYP3A4, var radīt izteiktu bosentāna koncentrācijas palielināšanos plazmā. Šī kombinācija nav ieteicama. Šī paša iemesla dēļ nav ieteicama vienlaicīga spēcīga CYP3A4 inhibitora (piemēram, ketokonazola, itrakonazola un ritonavīra) vai CYP2C9 inhibitora (piemēram, vorikonazola) un Tracleer lietošana.

Ciklosporīns A: Tracleer un ciklosporīna A (kalcineīna inhibitors) vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lietojot vienlaicīgi, bosentāna sākotnējā koncentrācija pirms nākamās devas ievades bija apmēram 30 reizes lielāka nekā gadījumos, kad bosentāns tika lietots viens pats. Līdzsvara koncentrācijā bosentāna koncentrācija plazmā bija 3 līdz 4 reizes augstāka, nekā lietojot tikai bosentānu. Šīs mijiedarbības mehānisma pamatā, visticamāk, ir ciklosporīna izraisīta bosentāna uzņemšanas inhibīcija hepatocītos, kas notiek ar transporta olbaltumvielu starpniecību. Ciklosporīna A (CYP3A4 substrāts) koncentrācija asinīs samazinājās par apmēram 50%. Tas visticamāk notiek bosentāna izraisītās CYP3A4 indukcijas dēļ.

Takrolīms, sirolīms: takrolīma vai sirolīma un Tracleer vienlaicīga lietošana cilvēkiem nav pētīta, bet takrolīma vai sirolīma un Tracleer vienlaicīgas lietošanas rezultātā var palielināties bosentāna koncentrācija plazmā līdzīgi, kā vienlaicīgi lietojot ciklosporīnu A. Vienlaicīga Tracleer lietošana var samazināt takrolīma un sirolīma koncentrāciju plazmā. Tāpēc Tracleer un sirolīma vai takrolīma vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja pacientam nepieciešams tos lietot kopā, šis pacients ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas ar Tracleer lietošanu saistītas nevēlamas blakusparādības, un jākontrolē takrolīma un sirolīma koncentrācija asinīs.

Glibenklamīds: vienlaicīga bosentāna 125 mg devas lietošana divas reizes dienā 5 dienas ilgi samazināja glibenklamīda (CYP3A4 substrāts) koncentrāciju plazmā par 40% ar potenciālu ievērojamu hipoglikēmiskās iedarbības samazināšanos. Samazinājās arī bosentāna koncentrācija plazmā par 29%. Turklāt pacientiem, kas saņēma vienlaicīgu abu zāļu terapiju, biežāk tika novērots paaugstināts aminotransferāžu līmenis. Gan glibenklamīds, gan bosentāns inhibē žults sāļu izvades sūkni, un ar to var izskaidrot aminotransferāžu koncentrācijas paaugstināšanos. Nedrīkst lietot šādu kombināciju. Nav pieejami dati par zāļu mijiedarbību ar citiem sulfonilurīnvielas atvasinājumiem.

Rifampicīns: vienlaicīga 7 dienas ilga bosentāna 125 mg divas reizes dienā lietošana ar rifampicīnu, spēcīgu CYP2C9 un CYP3A4 inducētāju, 9 veselām pētāmām personām pazemināja bosentāna koncentrāciju plazmā par 58%, un šī pazemināšanās atsevišķos gadījumos sasniedza gandrīz 90%. Vienlaicīgas bosentāna un rifampicīna lietošanas rezultātā ir paredzama nozīmīga bosentāna efektivitātes samazināšanās. Tracleer vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu nav ieteicama. Trūkst datu par citiem CYP3A4 inducētājiem, piem., karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu un asinszāli, bet ir gaidāms, ka to vienlaicīga lietošana ar bosentānu izraisīs samazinātu bosentāna sistēmisko iedarbību. Nevar izslēgt klīniski nozīmīgu efektivitātes samazināšanos.

Lopinavīrs+ritonavīrs (un citi proteāžu inhibitori, kuru iedarbība tiek pastiprināta ar ritonavīru): vienlaicīga bosentāna 125 mg divas reizes dienā un lopinavīra+ritonavīra 400+100 mg divas reizes dienā lietošana 9,5 dienas ilgi veselīgiem brīvprātīgajiem izraisīja sākotnējās bosentāna koncentrācijas plazmā pirms nākamās devas ievades paaugstināšanos apmēram 48 reizes, salīdzinot ar pacientiem, kuriem mērījumus veica pēc tikai bosentāna lietošanas. 9. dienā bosentāna koncentrācija plazmā bija apmēram 5 reizes augstāka, nekā saņemot tikai bosentānu. Šo mijiedarbību vistīkāk izraisa ritonavīrs, inhibējot zāļu uzņemšanu hepatocītos, kas notiek ar transporta olbaltumvielu starpniecību, kā arī nomācot CYP3A4 aktivitāti, tādējādi samazinot bosentāna klīrensu. Lietojot Tracleer vienlaicīgi ar lopinavīru+ritonavīru vai citiem ar ritonavīru pastiprinātiem proteāžu inhibitoriem, jāveic pacientu novērošana attiecībā uz Tracleer panesību.

Lopinavīra un ritonavīra ekspozīcija plazmā pēc vienlaicīgas lietošanas ar bosentānu 9,5 dienas samazinājās klīniski nenozīmīgā apjomā (attiecīgi par apmēram 14% un 17%). Ir iespējams tomēr, ka netika sasniegta pilnīga bosentāna izraisīta indukcija, un nevar izslēgt turpmāku proteāžu inhibitoru līmeņa samazināšanos. Ir ieteicams veikt atbilstošu HIV terapijas novērošanu. Līdzīga iedarbība sagaidāma, lietojot citus ar ritonavīru pastiprinātus proteāžu inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citi antiretrovirālie līdzekļi: informācijas trūkuma dēļ nav īpašu ieteikumu, kas attiecas uz citiem pieejamiem antiretrovirāliem līdzekļiem. Ievērojamās nevirapīna hepatotoksicitātes dēļ, kas var pastiprināt bosentāna toksisko iedarbību uz aknām, šo zāļu kombinācija nav ieteicama.

Hormonālie kontraceptīvie līdzekļi: vienlaicīga bosentāna 125 mg divas reizes dienā lietošana 7 dienas kopā ar vienreizēju perorālās kontracepcijas līdzekļa devu, kas satur 1 mg noretisterona + 35 mikrogramus etinilestradiola, samazināja noretisterona un etinilestradiola AUC par attiecīgi 14% un 31%. Tomēr atsevišķiem pacientiem zāļu koncentrācijas samazinājums bija attiecīgi 56% un 66%. Tādējādi tikai hormonālā kontracepcija neatkarīgi no ievadīšanas veida (piemēram, iekšķīgi, injekciju, transdermālā vai implantu veidā) nav uzskatāma par drošu kontracepcijas metodi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Varfarīns: vienlaicīga bosentāna 500 mg devas lietošana divas reizes dienā 6 dienas, samazināja gan S-varfarīna (CYP2C9 substrāts), gan R-varfarīna (CYP3A4 substrāts) koncentrāciju plazmā par attiecīgi 29% un 38%. Klīniskā pieredze par vienlaicīgu bosentāna un varfarīna lietošanu pacientiem

ar PAH neliecina par klīniski nozīmīgām pārmaiņām starptautiskajā standartizētajā koeficientā (*International normalised ratio*, INR) vai varfarīna devā (sākotnējie rādītāji attiecībā pret klīnisko pētījumu beigu rādītājiem). Turklāt, varfarīna devas izmaiņu biežums pētījumu laikā INR izmaiņu vai nevēlamu notikumu dēļ bija līdzīgs ar bosentānu un placebo ārstēto pacientu grupā. Uzsākot bosentāna lietošanu, nav nepieciešams koriģēt varfarīna un līdzīgu perorālu antikoagulantu devu, tomēr ieteicama pastiprināta INR kontrole, īpaši uzsākot bosentāna lietošanu un devas palielināšanas periodā.

Simvastatīns: vienlaicīga bosentāna 125 mg devas lietošana divas reizes dienā 5 dienu laikā samazināja simvastatīna (CYP3A4 substrāta) un tā aktīvā metabolīta β -hidroksiskābes koncentrāciju plazmā attiecīgi par 34% un 46%. Vienlaicīgi lietotais simvastatīns neietekmēja bosentāna koncentrāciju plazmā. Jāapsver holesterīna līmeņa kontrole un sekojoša devas koriģēšana.

Ketokonazols: vienlaicīga bosentāna 62,5 mg devas lietošana divas reizes dienā 6 dienu laikā ar ketokonazolu, spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, palielināja bosentāna koncentrāciju plazmā apmēram 2 reizes. Tracleer devas koriģēšana nav uzskatāma par nepieciešamu. Lai gan *in vivo* pētījumos tas nav pierādīts, ir paredzams līdzīgs bosentāna koncentrācijas pieaugums plazmā, vienlaicīgi lietojot citus spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (piemēram, itraconazolu vai ritonavīru). Tomēr pacientiem, kuriem CYP2C9 metabolizācija norit lēni, vienlaicīgi lietojot CYP3A4 inhibitoru, pastāv lielāks bosentāna plazmas koncentrācijas pieauguma risks, kas var izraisīt potenciāli bīstamas, nevēlamas blakusparādības.

Epoprostenols: pieejamie ierobežotie dati no pētījuma (AC-052-356, BREATHE-3), kurā 10 pediatrijas pacienti saņēma bosentāna un epoprostenola kombināciju, norāda, ka gan pēc vienreizējas devas, gan vairāku devu lietošanas bosentāna C_{max} un AUC rādītāji bija līdzīgi pacientiem, kuriem veica nepārtrauktu epoprostenola infūziju un kuriem to neveica (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sildenafilis: vienlaicīga 6 dienas ilga bosentāna 125 mg divas reizes dienā (līdzsvara koncentrācija) un sildenafilīna 80 mg trīs reizes dienā lietošana (līdzsvara koncentrācija) veseliem brīvprātīgajiem izraisīja sildenafilīna AUC samazināšanos par 63% un bosentāna AUC palielināšanos par 50%. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicams ievērot piesardzību.

Tadalafils: pēc vairāku devu vienlaicīgas lietošanas bosentāns (125 mg divas reizes dienā) samazināja tadalafila (40 mg reizi dienā) sistēmisko iedarbību par 42% un C_{max} par 27%. Tadalafils neietekmēja bosentāna vai tā metabolītu iedarbību (AUC un C_{max}).

Digoksīns: vienlaicīga 7 dienas ilga bosentāna 500 mg devas lietošana divas reizes dienā kopā ar digoksīnu pazemināja digoksīna AUC, C_{max} un C_{min} attiecīgi par 12%, 9% un 23%. Šis mijiedarbības mehānisms varētu būt P-glikoproteīna stimulācija. Šādi mijiedarbībai visticamāk nav klīniskas nozīmes.

Pediatriiskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (teratogēnu iedarbību, embriotoksicitāti; skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav pārlicinošu datu par Tracleer lietošanu grūtniecības laikā. Potenciālais risks cilvēkam vēl aizvien nav zināms. Grūtniecības laikā Tracleer ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā

Pirms uzsākt ārstēšanu ar Tracleer sievietēm reproduktīvā vecumā, jāpārliecinās, vai nav iestājusies grūtniecība, jāinformē paciente par drošas kontracepcijas metožu lietošanu un jāuzsāk drošas kontracepcijas pielietošana. Pacienti un ārstiem jābūt informētiem, ka iespējamās farmakokinētiskās mijiedarbības dēļ Tracleer var padarīt hormonālās kontracepcijas līdzekļus neefektīvus (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tādēļ sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst izmantot hormonālos kontracepcijas līdzekļus (ieskaitot perorālos, injicējamus, transdermālos vai implantējamus) kā vienīgo metodi, bet viņām ir jālieto arī papildu kontracepcijas metode vai droša alternatīva kontracepcijas metode. Šaubu gadījumā par kontracepcijas lietošanu konkrētai pacientei ir ieteicama ginekologa konsultācija. Sakarā ar iespējamo hormonālās kontracepcijas neefektivitāti ārstēšanas laikā ar Tracleer, kā arī ņemot vērā risku, ka plaušu hipertensija nopietni pasliktinās grūtniecības periodā, Tracleer terapijas laikā ir ieteicams veikt ikmēneša grūtniecības testus agrīnai grūtniecības noteikšanai.

Barošana ar krūti

Ziņojumā par klīnisko gadījumu ir minēta bosentāna klātbūtne cilvēka pienā zemā koncentrācijā. Informācija par bosentāna ietekmi ar krūti barotam zīdainim nav pietiekama. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim. Barošana ar krūti nav ieteicama ārstēšanas laikā ar Tracleer.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda ietekmi uz sēkliniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Klīniskajā pētījumā, kurā tika pētīta bosentāna ietekme uz sēklinieku funkciju vīriešiem ar PAH, sešiem no 24 pacientiem (25%) pēc 6 ārstēšanas mēnešiem spermas koncentrācija bija samazinājusies par vismaz 50% salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Pamatojoties uz šo atradi un preklīniskajiem datiem, nevar izslēgt bosentāna iespējamo kaitīgo ietekmi uz spermatogēnēzi vīriešiem. Vīriešu kārtas bērniem pēc ārstēšanas ar bosentānu nevar izslēgt ilgstošu ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti īpaši pētījumi, lai novērtētu Tracleer ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr Tracleer var izraisīt hipotensiju, kas izpaužas ar reiboni, neskaidru redzi vai gīboni, kas varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

20 placebo kontrolētos pētījumos, kuri ietvēra vairākas terapeitiskas indikācijas, kopumā 2486 pacienti tika ārstēti ar bosentānu, lietojot dienas devu no 100 mg līdz 2000 mg, bet 1838 pacienti saņēma placebo. Vidējais ārstēšanas laiks bija 45 nedēļas. Nevēlamās blakusparādības, kuras tika definētas kā gadījumi, radās vismaz 1% pacientu, kas lietoja bosentānu, un rašanās biežums bija vismaz par 0,5% lielāks, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma placebo. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (11,5%), tūska/šķidruma aizture (13,2%), normām neatbilstoši rādītāji aknu funkciju testos (10,9%) un anēmija/hemoglobīna līmeņa pazemināšanās (9,9%).

Ārstēšana ar bosentānu bija saistīta ar no devas atkarīgu aknu aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanos un hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamās blakusparādības, kuras novēroja 20 placebo kontrolētos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē ar bosentānu, klasificētas, izmantojot sekojošo biežuma iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Netika konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības starp vispārēji iegūtajiem datiem un datiem, kas iegūti par apstiprinātajām indikācijām.

Orgānu sistēma	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Anēmija, hemoglobīna līmeņa pazemināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)
	Nav zināmi	Anēmija vai hemoglobīna līmeņa pazemināšanās, kad nepieciešama eritrocītu transfūzija ¹
	Retāk	Trombocitopēnija ¹
	Retāk	Neitropēnija, leikopēnija ¹
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot dermatītu, niezi un izsitumus) ²
	Reti	Anafilakse un/vai angioedēma ¹
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes ³
	Bieži	Sinkope ^{1, 4}
Acu bojājumi	Nav zināmi	Neskaidra redze ¹
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Sirdsklauves ^{1, 4}
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Pietvīkums
	Bieži	Hipotensija ^{1, 4}
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Aizlikts deguns ¹
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Gastroezofageālā atvīļņa slimība Caureja
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Novirzes no normas aknu funkciju testos (skatīt 4.4. apakšpunktu)
	Retāk	Ar hepatītu saistīta aminotransferāžu līmeņa palielināšanās (tai skaitā esoša hepatīta iespējama paasināšanās) un/vai dzelte ¹ (skatīt 4.4. apakšpunktu)
	Reti	Aknu ciroze, aknu mazspēja ¹
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Eritēma
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Tūska, šķidruma aizture ⁵

¹ Dati ir iegūti no pēcreģistrācijas pieredzes, nosakot biežumu pēc placebo kontrolēto klīnisko pētījumu datu statistiskās modelēšanas.

² Par paaugstinātas jutības reakcijām ziņoja 9,9% pacientu, kas lietoja bosentānu, un 9,1% pacientu, kas saņēma placebo.

³ Par galvassāpēm ziņots 11,5% pacientu, kas lietoja bosentānu un 9,8% pacientu, kas saņēma placebo.

⁴ Šāda veida reakcijas var būt saistītas arī ar pamatslimību.

⁵ Par tūska vai šķidruma aizturi ziņoja 13,2% pacientu, kas lietoja bosentānu un 10,9% pacientu, kas saņēma placebo.

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par retiem neizskaidrotas ģenēzes aknu cirozes gadījumiem pacientiem, kuri ilgstoši ārstēti ar Tracleer un kuriem bija vairākas blakusslimības, tādējādi terapijā lietojot vairākas zāles. Saņemti arī ziņojumi par retiem aknu mazspējas gadījumiem. Šie gadījumi atkārtoti apstiprina rūpīgas ikmēneša aknu funkcijas pārbaudes nepieciešamību Tracleer terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Nekontrolēti klīniskie pētījumi pediatriem pacientiem

Drošuma profils pirmajā pediatrikajā nekontrolētajā pētījumā, kurā izmantotas apvalkotās tabletes (BREATHE-3: n = 19, vecuma mediāna 10 gadi [diapazons 3-15 gadi], atklāta tipa, bosentāns 2 mg/kg divas reizes dienā; terapijas ilgums 12 nedēļas), bija līdzīgs rādītājiem, kas tika novēroti galvenajos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar PAH. BREATHE-3 pētījumā visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija pietvīkums (21%), galvassāpes un normām neatbilstoši rādītāji aknu funkciju testos (katra 16%).

Nekontrolētu pediatriko pētījumu, kuros piedalījās bērni ar PAH, kas lietoja 32 mg bosentāna disperģējamās tabletes zāļu formu (FUTURE 1/2, FUTURE 3/pagarinājums), apkopotajā analizē tika iekļauti kopumā 100 bērni, kuri ārstēti ar bosentānu 2 mg/kg divas reizes dienā (n = 33), 2 mg/kg trīs reizes dienā (n = 31) vai 4 mg/kg divas reizes dienā (n = 36). Iekļaušanas brīdī seši pacienti bija vecumā no 3 mēnešiem līdz 1 gadam, 15 bērni bija vecumā no 1 līdz 2 gadiem un 79 bērni bija vecumā no 2 līdz 12 gadiem. Terapijas ilguma mediāna bija 71,8 nedēļas (diapazons 0,4-258 nedēļas).

Šajā nekontrolēto pediatriko pacientu pētījumu apkopotajā analizē iegūtie drošuma profila rādītāji bija līdzīgi rādītājiem, kas tika iegūti galvenajos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar PAH, izņēmums bija infekcijas, par kurām ziņoja biežāk nekā pieaugušajiem (69,0% salīdzinājumā ar 41,3%). Šis atšķirīgais infekciju sastopamības rādītājs daļēji varētu būt izskaidrojams ar lielāku ārstēšanas ilguma mediānu pediatriko pacientu populācijā (mediāna 71,8 nedēļas) salīdzinājumā ar pieaugušo populāciju (mediāna 17,4 nedēļas). Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija augšējo elpceļu infekcijas (25%), plaušu (arteriālā) hipertensija (20%), nazofaringīts (17%), pireksija (15%), vemšana (13%), bronhīts (10%), sāpes vēderā (10%) un caureja (10%). Netika novērotas būtiskas nevēlamo blakusparādību sastopamības atšķirības pacientiem vecumā līdz 2 gadiem un pacientiem, kas vecāki par 2 gadiem; tomēr šie dati ir iegūti tikai 21 bērnam vecumā līdz 2 gadiem, tai skaitā 6 pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz 1 gadam. Aknu funkcionālo testu novirzes no normas un anēmiju/hemoglobīna koncentrācijas samazināšanos novēroja attiecīgi 9% un 5% pacientu.

Randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā, ko veica pacientiem ar JPPH (FUTURE-4), kopumā 13 jaundzimušo ārstēšanā lietoja bosentāna disperģējamo tablešu zāļu formu devā 2 mg/kg divas reizes dienā (8 pacienti lietoja placebo). Bosentāna un placebo terapijas ilguma mediāna bija attiecīgi 4,5 dienas (diapazons 0,5-10,0 dienas) un 4,0 dienas (diapazons 2,5-6,5 dienas). Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bosentāna un placebo terapijas grupā bija attiecīgi anēmija vai hemoglobīna koncentrācijas samazināšanās (7 un 2 pacienti), ģeneralizēta tūska (3 un 0 pacienti) un vemšana (2 un 0 pacienti).

Laboratorijas testu novirzes no normas

Aknu testu novirzes no normas

Klīniskajā programmā no devas atkarīga aknu aminotransferāžu rādītāju paaugstināšanās kopumā bija novērojama pirmajās 26 ārstēšanas nedēļās, tā parasti attīstījās pakāpeniski un galvenokārt bija asimptomātiska. Pēc reģistrācijas periodā bija ziņots par retiem aknu cirozes un aknu mazspējas gadījumiem.

Šīs nevēlamās blakusparādības mehānisms nav skaidrs. Šīs aminotransferāžu līmeņa pieaugums var izzust spontāni, turpinot ārstēšanu ar Tracleer uzturošo devu vai pēc devas samazināšanas, tomēr var būt nepieciešams arī pārtraukums ārstēšanā vai ārstēšanas izbeigšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

20 integrētos, placebo kontrolētos pētījumos aknu aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās, kas $\geq 3 \times$ pārsniedza ANR, tika novērota 11,2% gadījumu ar bosentānu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar 2,4% placebo grupas pacientu. Rādītāju palielināšanos, kas bija $\geq 8 \times$ ANR novēroja 3,6% ar bosentānu ārstētiem pacientiem un 0,4% pacientu placebo grupā. Aminotransferāžu līmeņa

paaugstināšanās bija saistīta ar bilirubīna rādītāju palielināšanos ($\geq 2 \times \text{ANR}$) bez pierādījumiem par žultsvadu obstrukciju 0,2% gadījumu (5 pacientiem), kas lietoja bosentānu, un 0,3% (6 pacientiem) placebo grupā.

Nekontrolētu pediatriko pētījumu FUTURE 1/2 un FUTURE 3/pagarinājums apkopotā analizē, kurā iekļāva 100 bērnus ar PAH, 2% pacientu konstatēja aknu aminotransferāžu koncentrācijas palielināšanos $\geq 3 \times \text{ANR}$.

FUTURE-4 pētījumā, kurā piedalījās 13 jaundzimušie ar JPPH, kurus ārstēja ar bosentānu 2 mg/kg divas reizes dienā mazāk nekā 10 dienas (diapazons 0,5-10,0 dienas), ārstēšanas laikā netika konstatēts neviens aknu aminotransferāžu koncentrācijas palielināšanās gadījums $\geq 3 \times \text{ANR}$, bet vienam pacientam 3 dienas pēc bosentāna terapijas pārtraukšanas attīstījās hepatīts.

Hemoglobīns

Pieaugušo ar placebo kontrolētos pētījumos ziņojumi par hemoglobīna koncentrācijas samazināšanos no sākuma rādītājiem līdz līmenim, kas zemāks par 10 g/dl, tika saņemti par 8,0% ar bosentānu ārstētu pacientu un 3,9% placebo saņēmušo pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nekontrolētu pediatriko pētījumu FUTURE 1/2 un FUTURE 3/pagarinājums apkopotā analizē, kurā iekļāva 100 bērnus ar PAH, 10,0% pacientu konstatēja hemoglobīna koncentrācijas samazināšanos zem 10 g/dl salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Nevienam pacientam netika konstatēta koncentrācijas samazināšanās zem 8 g/dl.

Pētījumā FUTURE-4 6 no 13 jaundzimušajiem ar JPPH, kurus ārstēja ar bosentānu, hemoglobīna koncentrācija ārstēšanas laikā samazinājās no references rādītāja, kas sākuma stāvoklī bija normas diapazonā, līdz rādītājam, kas zemāks par normas diapazona apakšējo robežu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Bosentāns ir lietots kā vienreizēja deva līdz 2400 mg veseliem cilvēkiem un līdz 2000 mg/dienā 2 mēnešus ilgi pacientiem ar citu slimību, nevis plaušu arteriālo hipertensiju. Visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija vieglas līdz vidējas intensitātes galvassāpes.

Smaga pārdozēšana var izraisīt izteiktu hipotensiju, kam nepieciešama aktīva sirds un asinsvadu sistēmas balstterapija. Pēc reģistrācijas periodā bija viens ziņojums par 10 000 mg Tracleer pārdozēšanu pusaudžu vecuma, vīriešu dzimuma pacientam. Viņa simptomi bija slikta dūša, vemšana, hipotensija, reibonis, svīšana un neskaidra redze. Šis pacients pilnībā atveseļojās 24 stundu laikā, izmantojot asinsspiedienu uzturošu terapiju. Piezīme: bosentānu nevar izvadīt ar dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi arteriālo spiedienu pazeminoši līdzekļi, ATĶ kods: C02KX01

Darbības mehānisms

Bosentāns ir divkāršs endotelīna receptora antagonists (ERA) ar piesaistes spēju endotelīna A un B (ET_A un ET_B) receptoriem. Bosentāns samazina gan plaušu, gan sistēmisko asinsvadu pretestību, izraisot sirds minūtes tilpuma palielināšanos, nepalielinot sirdsdarbības ātrumu.

Neirohormons endotelīns-1 (ET-1) ir viens no spēcīgākajiem zināmajiem asinsvadu sašaurinātājiem, un tas var veicināt arī fibrozi, šūnu proliferāciju, sirds hipertrofiju un remodelāciju, un tam ir iekaisumu veicinoša iedarbība. Šo iedarbību nodrošina endotelīna piesaistīšana ET_A un ET_B receptoriem, kas atrodas endotēlijā un asinsvadu gludās muskulatūras šūnās. ET-1 koncentrācija audos un plazmā ir palielināta dažu sirds un asinsvadu slimību un saistaudu slimību gadījumos, to skaitā PAH, sklerodermijas, akūtas un hroniskas sirds mazspējas, miokarda išēmijas, sistēmiskas hipertensijas un aterosklerozes gadījumā, norādot uz iespējamu ET-1 lomu šo slimību patoģenēzē. PAH un sirds mazspējas gadījumā endotelīnu receptoru antagonisma trūkuma dēļ paaugstinātais ET-1 līmenis izteikti korelē ar slimības smagumu un prognozi.

Bosentāns konkurē ar ET-1 un citiem ET peptīdiem, piesaistoties ET_A un ET_B receptoriem, ar nedaudz augstāku afinitāti pret ET_A receptoriem ($K_i = 4,1\text{--}43$ nanomolāri) nekā pret ET_B receptoriem ($K_i = 38\text{--}730$ nanomolāri). Bosentāns ir specifisks ET receptoru antagonists un nesaistās pie citiem receptoriem.

Efektivitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem

Plaušu hipertensijas pētījumos dzīvniekiem regulāra iekšķīga bosentāna lietošana mazināja plaušu asinsvadu pretestību un plaušu asinsvadu un labā sirds kambara hipertrofiju. Dzīvnieku plaušu fibrozes gadījumā bosentāns mazināja kolagēna uzkrāšanos plaušās.

Efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar plaušu arteriālo hipertensiju

Divos randomizētos, dubultmaskētos, daudzcentru placebo kontrolētos pētījumos 32 (pētījums AC-052-351) un 213 (pētījums AC-052-352, BREATHE-1) pieaugušiem pacientiem ar III-IV funkcionālās klases PAH pēc PVO klasifikācijas (primāru plaušu hipertensiju vai sekundāru plaušu hipertensiju galvenokārt pacientiem ar sklerodermiju) 4 nedēļas tika lietots bosentāns 62,5 mg divas reizes dienā, šajos pētījumos pētītās uzturošās devas bija 125 mg divas reizes dienā AC-052-351 gadījumā, un 125 mg divas reizes dienā un 250 mg divas reizes dienā AC-052-352 gadījumā.

Bosentāns tika pievienots pacientu esošajai terapijai, kas varēja ietvert antikoagulantus, vazodilatatorus (piemēram, kalcija kanālu blokatorus), diurētiskos līdzekļus, skābekli un digoksīnu, bet ne epoprostenolu. Kontrolgrupa lietoja placebo plus esošo terapiju.

Primārais katra pētījuma mērķa kritērijs bija izmaiņas 6 minūšu iešanas distancē 12. nedēļā pirmajā pētījumā un 16. nedēļā otrajā pētījumā. Abos pētījumos ārstēšana, izmantojot bosentānu, ievērojami palielināja slodzes panesību. Ar placebo koriģētais iešanas distances pieaugums salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli katrā pētījumā primārajā mērķa kritērijā bija attiecīgi 76 metri ($p = 0,02$; t-tests) un 44 metri ($p = 0,0002$; *Mann-Whitney U tests*). Atšķirība starp grupām ar 125 mg devu divas reizes dienā un 250 mg devu divas reizes dienā nebija statistiski nozīmīga, taču grupā, kas tika ārstēta ar 250 mg devu divas reizes dienā, bija vērojama lielāka slodzes panesības uzlabošanās tendence.

Uzlabošanās iešanas distancē bija novērojama pēc 4 nedēļu ārstēšanas, skaidri pamanāma tā bija pēc 8 nedēļu ārstēšanas un saglabājās līdz 28 nedēļām dubultmaskētās terapijas pacientu apakšgrupā.

Veicot retrospektīvu analīzi pacientiem ar atbildes reakciju, kas pamatojās uz izmaiņām iešanas distancē, tika konstatēts, ka no 95 pacientiem, kas tika randomizēti bosentāna grupā, kura lietoja 125 mg devu divas reizes dienā placebo kontrolētos pētījumos, 8. nedēļā funkcionālā klase pēc PVO klasifikācijas un aizdusas simptomi bija uzlabojušies 66 pacientiem, 22 pacientiem stāvoklis bija

stabils, bet 7 pacientiem bija novērojama pasliktināšanās. Salīdzinot ar sākuma līmeni, 6 no 22 pacientiem, kam rādītāji bija stabili 8. nedēļā, novēroja uzlabošanos 12./16. nedēļā, bet 4 pacientiem bija vērojama pasliktināšanās. Salīdzinot ar sākuma līmeni, 3 no 7 pacientiem, kuriem novēroja pasliktināšanos 8. nedēļā, stāvoklis uzlabojās 12./16. nedēļā, bet 4 pacientiem bija vērojama pasliktināšanās.

Invazīvie hemodinamikas rādītāji tika izvērtēti tikai pirmajā pētījumā. Ārstēšana ar bosentānu izraisīja ievērojamu sirds indeksa paaugstināšanos kopā ar būtisku plaušu artērijas spiediena, plaušu asinsvadu rezistences un vidējā labā priekškambara spiediena pazemināšanos.

Izmantojot bosentāna terapiju, tika novērota PAH simptomu mazināšanās. Aizdusas rādītāji iešanas testu laikā ar bosentānu ārstētiem pacientiem liecināja par uzlabošanos. AC-052-352 pētījuma sākumā 92% no 213 pacientiem tika klasificēti kā III funkcionālās klases pacienti pēc PVO klasifikācijas, bet 8% - kā IV klases pacienti. Bosentāna terapijas izmantošana uzlaboja PVO funkcionālo klasi 42,4% pacientu (placebo 30,4%). Kopumā PVO funkcionālās klases izmaiņas abu pētījumu laikā bija ievērojami labākas pacientiem, kas tika ārstēti ar bosentānu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Ārstēšana ar bosentānu 28 nedēļu laikā bija saistīta ar ievērojamu klīniskās pasliktināšanās gadījumu skaita samazināšanos, salīdzinot ar placebo (attiecīgi 10,7% pret 37,1%; $p = 0,0015$).

Randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, placebo kontrolētā pētījumā (AC-052-364 [EARLY]), 185 II funkcionālās klases plaušu arteriālās hipertensijas pacienti pēc PVO klasifikācijas (vidējais 6 minūšu iešanas distances attālums 435 metri, uzsākot pētījumu) saņēma bosentānu 62,5 mg divas reizes dienā 4 nedēļas un pēc tam 125 mg divas reizes dienā ($n = 93$), vai 6 mēnešus placebo ($n = 92$). Iesaistītajiem pacientiem PAH vai nu nebija iepriekš ārstēta ($n = 156$), vai arī viņi saņēma stabilu sildenafilu devu ($n = 29$). Saistītie primārie mērķa kritēriji bija procentuālās izmaiņas plaušu asinsvadu rezistences (PAR) rādītājos un 6 minūšu iešanas distances attāluma rādītāju izmaiņas no pētījuma uzsākšanas 6 mēnešu laikā, salīdzinot ar placebo. Turpmāk sniegtā tabula ilustrē protokolā iepriekš noteiktās analīzes.

	Plaušu asinsvadu rezistence (PAR) (din.s/cm ⁵)		6 minūšu iešanas distance (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentāns (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentāns (n=86)
Sākuma stāvoklis (SS); vidējā standartnovirze (SN)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
SS izmaiņas; vidējā SN	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Ārstēšanas iedarbība	-22,6%		19	
95% TL	-34, -10		-4, 42	
P-vērtība	< 0,0001		0,0758	

TI = ticamības intervāls; PAR = plaušu asinsvadu rezistence; SN = standartnovirze

Ārstēšana ar bosentānu bija saistīta ar klīniskās pasliktināšanās gadījumu, kuri tika definēti kā simptomu progresēšanas, hospitalizācijas sakarā ar PAH un nāves gadījumu kopums, skaita samazināšanos, salīdzinot ar placebo (proporcionālā riska samazināšanās 77%, 95% ticamības intervāls [TI] 20–94%, $p = 0,0114$). Vadošais ārstēšanas efektivitātes rādītājs bija simptomu progresēšanas uzlabošanās. Bosentāna grupā bija viens hospitalizācijas gadījums un placebo grupā trīs hospitalizācijas gadījumi saistībā ar PAH pasliktināšanos. Katrā dubultmaskētā 6 mēnešus ilgā pētījuma grupā bija tikai viens nāves gadījums, tādējādi nebija iespējams izdarīt secinājumus par dzīvildzes rādītājiem.

Ilgtermiņa lietošanas dati tika iegūti no 173 pacientiem, kurus ar bosentānu ārstēja EARLY pētījuma kontrolētajā fāzē un/vai kuriem placebo tika noņemts uz bosentānu atklātajā pagarinājuma fāzē. Vidējais bosentāna lietošanas ilgums bija $3,6 \pm 1,8$ gadi (maksimāli 6,1 gads), 73% pacienti tika ārstēti vismaz 3 gadus, bet 62% vismaz 4 gadus. Atklātajā pētījuma pagarinājuma fāzē pacienti varēja saņemt papildu PAH ārstēšanu pēc nepieciešamības. Lielākajai daļai pacientu (61%) bija diagnosticēta idiopātiska vai pārmantota PAH. Kopumā 78% pacientu palika PVO klasifikācijas II funkcionālajā

klasē. Pacientu dzīvildzes rādītājs, izmantojot Kaplāna-Meijera metodi, 3 un 4 gadus pēc ārstēšanas uzsākšanas bija attiecīgi 90% un 85%. Tajos pašos laika punktos 88% un 79% pacientu PAH nepasliktinājās (pasliktināšanās tika definēta kā visu veidu nāve, plaušu transplantācija, priekškambaru septostomija un intravenoza vai subkutāna prostanoīdu terapija). Nav zināma relatīvā ietekme no iepriekšējās ārstēšanas ar placebo dubultmaskētajā fāzē un ar citām zālēm, kuru lietošana tika uzsākta atklātajā pagarinājuma fāzē.

Prospektīvā, daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā placebo kontrolētā pētījumā (AC-052-405 [BREATHE-5]) pacienti ar III funkcionālās klases PAH pēc PVO klasifikācijas un iedzimtu sirds slimību ar Eizenmengeru (*Eisenmenger*) fizioloģiju 4 nedēļas saņēma bosentānu 62,5 mg divas reizes dienā, pēc tam turpmākās 12 nedēļas divas reizes dienā 125 mg ($n = 37$, no kuriem 31 bija šunts, galvenokārt, no labās uz kreiso pusi, divpusējs šunts). Primārais mērķis bija pierādīt, ka bosentāna lietošana nepasliktina hipoksēmiju. Pēc 16 nedēļām bosentāna grupā salīdzinājumā ar placebo grupu ($n = 17$) vidējais skābekļa piesātinājums palielinājās par 1,0% (95% TI – no $-0,7$ līdz $2,8\%$), pierādot, ka bosentāns nepasliktina hipoksēmiju. Bosentāna grupā izteikti samazinājās vidējā plaušu asinsvadu rezistence (efekts pārsvarā tika novērots pacientu apakšgrupā ar divpusēju intrakardiālu šuntu). Pēc 16 nedēļām placebo koriģētā vidējā 6 minūšu iešanas distance palielinājās par 53 metriem ($p = 0,0079$), atspoguļojot slodzes panesības pieaugumu. Atklātā pagarinājuma fāzē (AC-052-409) BREATHE-5 pētījumā divdesmit sešiem pacientiem, kas turpināja saņemt bosentānu vēl 24 nedēļas (vidējais ārstēšanas ilgums = $24,4 \pm 2,0$ nedēļas), efektivitāte pārsvarā saglabājās.

16 pacientiem ar III funkcionālās klases PAH pēc PVO klasifikācijas un HIV tika veikts nesalīdzinošs atklāts pētījums (AC-052-362; [BREATHE-4]). Pacienti 4 nedēļas saņēma bosentānu 62,5 mg divas reizes dienā un pēc tam turpmākās 12 nedēļas – 125 mg divas reizes dienā. Pēc 16 ārstēšanas nedēļām novēroja būtisku slodzes panesības uzlabošanu salīdzinājumā ar stāvokli pētījuma sākumā: 6 minūšu iešanas distance vidēji palielinājās par 91,4 metriem no vidēji 332,6 metriem pētījuma sākumā ($p < 0,001$). Nav iespējams izdarīt oficiālus secinājumus par bosentāna ietekmi uz antiretrovirālo zāļu efektivitāti (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Nav pētījumu, kas parāda labvēlīgo Tracleer terapijas ietekmi uz dzīvildzi. Tomēr visiem 235 pacientiem, kas tika ārstēti ar bosentānu divos pivotālos placebo kontrolētos pētījumos (AC-052-351 un AC-052-352), un/vai divos nekontrolētos atklātos pētījuma pagarinājumos, tika reģistrēts ilgstošs vitalitātes stāvoklis. Vidējais bosentāna lietošanas ilgums bija 1,9 gadi $\pm 0,7$ gadi: [minimāli: 0,1 gads; maksimāli: 3,3 gadi], un pacienti tika novēroti vidēji $2,0 \pm 0,6$ gadus. Pacientu lielākai daļai bija diagnosticēta primārā plaušu hipertensija (PPH) (72%), un pacienti tika iedalīti III funkcionālajā klasē pēc PVO klasifikācijas (84%). Šajā kopējā populācijā pacientu dzīvildzes rādītājs, izmantojot Kaplāna-Meijera (*Kaplan-Meier*) metodi, 1 un 2 gadus pēc ārstēšanas uzsākšanas ar bosentānu bija attiecīgi 93% un 84%. Aplēstie dzīvildzes rādītāji bija zemāki pacientu apakšgrupā ar sekundāro plaušu arteriālo hipertensiju (PAH) sistēmiskās sklerodermijas gadījumos. Aplēstos rezultātus varēja ietekmēt 43/235 pacientiem uzsāktā ārstēšana ar epoprostenolu.

Pētījumi bērniem ar plaušu arteriālo hipertensiju

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentāna apvalkotās tabletes izvērtēja atklātā, nekontrolētā pētījumā 19 pediatrijas pacientiem ar PAH vecumā no 3 līdz 15 gadiem. Šis pētījums galvenokārt tika paredzēts kā farmakokinētisks pētījums (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem bija primāra plaušu hipertensija (10 pacientiem) vai ar iedzimtām sirds slimībām saistīta PAH (9 pacientiem), kura sākuma stāvoklī atbilda II funkcionālai klasei ($n = 15$, 79%) vai III funkcionālajai klasei ($n = 4$, 21%) pēc PVO klasifikācijas. Pētījums ilga 12 nedēļas, un pacienti tika sadalīti trīs grupās atbilstoši ķermeņa masai un lietoja bosentānu aptuveni 2 mg/kg divas reizes dienā. Puse pacientu katrā grupā jau bija ārstēti, intravenozi ievadot epoprostenolu, un epoprostenola deva pētījuma laikā palika nemainīga.

Hemodinamika tika noteikta 17 pacientiem. Vidējā sirds indeksa palielināšanās, salīdzinājumā ar stāvokli pētījuma sākumā, bija $0,5$ l/min/m², vidējā plaušu arteriālā asinsspiediena samazināšanās bija 8 mmHg un vidējā plaušu asinsvadu pretestības samazināšanās bija 389 din·sek·cm⁻⁵. Šī hemodinamikas uzlabošanās salīdzinājumā ar pētījuma sākumu bija līdzīga gan pacientiem, kas

vienlaicīgi saņēma epoprostenolu, gan pacientiem, kas to nesaņēma. Izmaiņas slodzes testa rādītājos 12. nedēļā salīdzinājumā ar stāvokli pētījuma sākumā bija ļoti atšķirīgas un nebija būtiskas.

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

FUTURE 1 bija atklāts, nekontrolēts pētījums, kurā izmantoja bosentāna disperģējamo tablešu zāļu formu, ko lietoja uzturošā devā 4 mg/kg divas reizes dienā 36 pacientiem vecumā no 2 līdz 11 gadiem. Šis pētījums galvenokārt tika paredzēts kā farmakokinētisks pētījums (skatīt 5.2. apakšpunktu). Sākuma stāvoklī pacientiem bija idiopātiska (31 pacients [86%]) vai pārmantota (5 pacienti [14%]) PAH, kas atbilda II funkcionālajai klasei (n = 23, 64%) vai III funkcionālajai klasei (n = 13, 36%) pēc PVO klasifikācijas. Pētījumā FUTURE 1 pētījuma terapijas ilguma mediāna bija 13,1 nedēļa (diapazons: no 8,4 līdz 21,1). 33 no šiem pacientiem turpināja bosentāna terapiju ar disperģejamām tabletēm devā 4 mg/kg divas reizes dienā FUTURE 2 nekontrolētā pagarinājuma fāzē, kuras kopējā terapijas ilguma mediāna bija 2,3 gadi (diapazons: no 0,2 līdz 5,0 gadiem). Pētījuma FUTURE 1 sākuma stāvoklī 9 pacienti lietoja epoprostenolu, 9 pacientiem pētījuma laikā pirmo reizi tika uzsākta PAH specifiska terapija. Pēc 2 gadiem ar Kaplāna-Meijera metodi aprēķinot pacientu attiecību, kurai neatbilstīgas notikumi, kas liecina par PAH pasliktināšanos (nāve, plaušu transplantācija vai hospitalizācija PAH pasliktināšanās dēļ), tika iegūts rādītājs 78,9%. Vispārējās dzīvildzes rādītājs, ko pēc 2 gadiem aprēķināja ar Kaplāna-Meijera metodi, bija 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

Šajā atklātajā, randomizētajā pētījumā ar bosentāna 32 mg disperģējamo tablešu zāļu formu 64 bērni ar stabilu PAH vecumā no 3 mēnešiem līdz 11 gadiem tika randomizēti grupās, kas 24 nedēļas saņēma ārstēšanu ar bosentānu 2 mg/kg divas reizes dienā (n = 33) vai 2 mg/kg trīs reizes dienā (n = 31). 43 (67,2%) bija vecumā no ≥ 2 gadiem līdz 11 gadiem, 15 (23,4%) bija vecumā no 1 līdz 2 gadiem un 6 (9,4%) bija vecumā no 3 mēnešiem līdz 1 gadam. Šis pētījums galvenokārt tika paredzēts kā farmakokinētisks pētījums (skatīt 5.2. apakšpunktu), un efektivitātes mērķa kritēriji bija tikai eksperimentāli. PAH etioloģija atbilstoši *Dana Point* klasifikācijai bija šāda: idiopātiska PAH (46%), pārmantota PAH (3%), PAH pēc koriģējošas sirds operācijas (38%), PAH un iedzimtas sirdskaites kombinācija, kas saistīta ar sistēmiskiem-pulmonāliem šuntiem, tai skaitā Eizenmenger (*Eisenmenger*) sindromu (13%). Uzsākot ārstēšanu pētījuma ietvaros, pacienti atbilda I funkcionālajai klasei (n = 19, 29%), II funkcionālajai klasei (n = 27, 42%) vai III funkcionālajai klasei (n = 18, 28%) pēc PVO klasifikācijas. Iekļaušanas brīdī pacienti ārstēšanā lietoja PAH terapiju (visbiežāk 5. tipa fosfodiesterāzes inhibitora [sildenafilā] monoterapiju [35,9%], bosentāna monoterapiju [10,9%] un [10,9%] – bosentāna, iloprosta un sildenafilā kombināciju) un turpināja šo PAH terapiju pētījuma laikā.

Pētījuma sākumā mazāk nekā puse iekļauto pacientu (45,3% [29/64]) lietoja bosentāna monoterapiju, nekombinējot to ar citām PAH zālēm. 40,6% (26/64) turpināja bosentāna monoterapiju 24 pētījuma nedēļas bez PAH pasliktināšanās. Veicot kopējās iekļautās populācijas analīzi (64 pacienti), tika konstatēts, ka vairumam pacientu ārstēšanas periodā stāvoklis bija vismaz stabils (t.i., bez pasliktināšanās), pamatojoties uz nepediatriko, specifisko PVO funkcionālo klašu klasifikāciju (97% divas reizes dienā, 100% trīs reizes dienā) un ārsta vispārējo klīnisko novērtējumu (94% divas reizes dienā, 93% trīs reizes dienā). Pēc 24 nedēļām ar Kaplāna-Meijera metodi aprēķinot pacientu attiecību, kurai neatbilstīgas notikumi, kas liecina par PAH pasliktināšanos (nāve, plaušu transplantācija vai hospitalizācija PAH pasliktināšanās dēļ), tika iegūts rādītājs 96,9% un 96,7% attiecīgi grupā, kas lietoja zāles divas reizes dienā, un grupā, kas lietoja zāles trīs reizes dienā.

Netika iegūti pierādījumi, kas apstiprinātu klīnisku ieguvumu, lietojot 2 mg/kg trīs reizes dienā salīdzinājumā ar 2 mg/kg divas reizes dienā.

Pētījums, kas veikts jaundzimušiem bērniem ar jaundzimušo persistējošu plaušu hipertensiju (JPPH):

FUTURE 4 (AC-052-391)

Šis bija dubultakls, placebo kontrolēts, randomizēts pētījums priekšlaicīgi dzimušiem vai iznēsātiem bērniem (gestācijas vecums 36-42 nedēļas) ar JPPH. Pacienti, kuriem novēroja nepietiekamu atbildes reakciju uz inhalējamu slāpekļa oksīdu (iNO), neskatoties uz vismaz 4 stundu nepārtrauktu ārstēšanu, tika ārstēti ar bosentāna disperģejamām tabletēm devā 2 mg/kg divas reizes dienā (N = 13) vai placebo

(N = 8), ko ievadīja caur nazogastrālo zondi, lietojot kā papildterapiju iNO, līdz bija iespējama pilnīga atteikšanās no iNO vai tika konstatēta terapijas neveiksme (definēta kā nepieciešamība pēc ekstrakorporālās membrānu oksigenācijas [*extra-corporeal membrane oxygenation* – ECMO] vai cita pulmonāla vazodilatatora); ārstēšanas ilgums nepārsniedza 14 dienas.

Mediānais pētījuma terapijas ilgums bija 4,5 (diapazons 0,5-10,0) dienas bosentāna grupā un 4,0 (diapazons: 2,5-6,5) dienas placebo grupā.

Rezultāti neliecināja par papildu ieguvumu, lietojot bosentānu šai populācijai:

- laika mediāna pilnīgai iNO atcelšanai bija 3,7 dienas (95% ticamības intervāls [TI] 1,17; 6,95) bosentāna grupā un 2,9 dienas (95% TI 1,26; 4,23) placebo grupā (p = 0,34);
- laika mediāna pilnīgai atradināšanai no mehāniskās ventilēšanas bija 10,8 dienas (95% TI 3,21; 12,21 diena) bosentāna grupā un 8,6 dienas (95% TI 3,71; 9,66 dienas) placebo grupā (p = 0,24);
- vienam pacientam bosentāna grupā terapija bija neveiksmīga (nepieciešamība pēc ECMO atbilstoši protokola definīcijai), pamatojoties uz oksigenācijas indeksa vērtību pieaugumu 8 stundu laikā pēc pirmās pētījuma zāļu devas. Šis pacients atlaba 60 dienu novērošanas perioda laikā.

Kombinācija ar epoprostenolu

Bosentāna kombinācija ar epoprostenolu ir pētīta divos pētījumos: AC-052-355 (BREATHE-2) un AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 bija daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts paralēlu grupu pētījums, lai salīdzinātu bosentānu ar placebo, 33 pacientiem ar smagu PAH, kuri vienlaicīgi saņēma epoprostenola terapiju. AC-052-356 bija nekontrolēts atklāts 12 nedēļu pētījums, kurā 10 no 19 pediatrijas pacientiem saņēma vienlaicīgi bosentānu un epoprostenola terapiju. Kombinācijas drošuma profils neatšķīrās no katra atsevišķā komponenta drošuma profila, un kombinēto terapiju labi panesa gan bērni, gan pieaugušie. Klīniskais ieguvums, lietojot kombinēto terapiju, netika konstatēts.

Sistēmiskā sklerodermija ar pirkstu čūlām

Divos randomizētos, dubultmaskētos, daudzcentru, ar placebo kontrolētos pētījumos 122 (pētījums AC-052-401, RAPIDS-1) un 190 (pētījums AC-052-331, RAPIDS-2) pieaugušiem pacientiem ar sistēmisko sklerodermiju un pirkstu čūlām (gan esošām pirkstu čūlām, gan arī pirkstu čūlām iepriekšējā gadā). Pētījumā AC-052-331 pacientiem bija vismaz viena nesena pirkstu čūla, un abos pētījumos 85% pacientu bija sākotnēji esošas pirkstu čūlas. Pēc četrus nedēļus 62,5 mg bosentāna devas lietošanas divas reizes dienā uzturošā pētītā deva abos pētījumos bija 125 mg divas reizes dienā. Dubultmaskētās ārstēšanas ilgums bija 16 nedēļas pētījumam AC-052-401 un 24 nedēļas - pētījumam AC-052-331.

Sistēmiskās sklerodermijas un pirkstu čūlu fona terapija tika atļauta, ja tā nebija mainīta vismaz mēnesi pirms ārstēšanas uzsākšanas, kā arī dubultmaskētā pētījuma laikā.

Jauno pirkstu čūlu veidošanās, salīdzinot rādītājus sākuma stāvoklī ar pētījuma rezultātiem bija primārais abu pētījumu mērķa kritērijs. Izmantojot bosentāna terapiju, tika novēroti retāki jaunu čūlu veidošanās gadījumi ārstēšanas laikā, salīdzinot ar placebo. Pētījumā AC-052-401, izmantojot 16 nedēļu ilgu dubultmaskētu terapiju, pacientiem bosentāna grupā veidojās vidēji 1,4 jaunas pirkstu čūlas, salīdzinot ar 2,7 jaunām pirkstu čūlām placebo grupā (p = 0,0042). Pētījumā AC-052-331, izmantojot 24 nedēļu ilgu dubultmaskētu terapiju, atbilstošie rezultāti bija 1,9, salīdzinot ar 2,7 jaunām pirkstu čūlām placebo grupā (p = 0,0351). Abos pētījumos ar bosentānu ārstētiem pacientiem novēroja mazāk jaunu pirkstu čūlu veidošanās gadījumu pētījuma laikā, kā arī pagāja ilgāks laiks, līdz radās jaunas pirkstu čūlas, salīdzinot ar placebo grupu. Bosentāna iedarbība attiecībā uz jaunu pirkstu čūlu skaita samazināšanu bija vairāk izteikta pacientiem ar daudzām pirkstu čūlām.

Nevienā pētījumā netika konstatēta bosentāna ietekme uz pirkstu čūlu sadzīšanas laiku.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Bosentāna farmakokinētiskās īpašības galvenokārt ir dokumentētas veseliem cilvēkiem. Ierobežoti pacientu dati norāda, ka bosentāna iedarbība uz pieaugušiem PAH pacientiem ir apmēram 2 reizes lielāka nekā uz veseliem pieaugušiem cilvēkiem.

Veseliem cilvēkiem bosentāna farmakokinētika ir atkarīga no devas un laika. Klīrenss un izkļiedes tilpums samazinās, palielinot intravenozo devu un pieaugot laikam. Pēc iekšķīgas lietošanas sistēmiskā iedarbība ir proporcionāla devai, ja deva ir līdz 500 mg. Ja iekšķīgi lietotās devas ir lielākas, C_{max} un AUC pieaug mazāk salīdzinājumā ar proporcionalitāti devai.

Uzsūkšanās

Veseliem cilvēkiem bosentāna absolūtā biopieejamība ir apmēram 50%, un to neietekmē uzturs. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3–5 stundu laikā.

Izkļiede

Bosentāns lielā mērā saistās (> 98%) ar plazmas proteīniem, galvenokārt albumīnu. Bosentāns neiekļūst eritrocītos.

Pēc 250 mg intravenozas devas ievadīšanas konstatētais izkļiedes tilpums bija apmēram 18 litri (V_{ss}).

Biotransformācija un eliminācija

Klīrenss pēc vienreizējas 250 mg intravenozas devas ievadīšanas bija 8,2 l/stundā. Beigu eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir 5,4 stundas.

Daudzkārtēju devu gadījumā bosentāna koncentrācija plazmā pakāpeniski samazinās līdz 50-65% no koncentrācijas, ko novēro pēc vienreizējas devas lietošanas. Šo samazināšanos, iespējams, izraisa metabolismā iesaistīto aknu enzīmu pašindukcija. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3-5 dienu laikā.

Pēc metabolizācijas aknās, piedaloties citohroma P450 izoenzīmiem, CYP2C9 un CYP3A4, bosentāns tiek eliminēts ar žults ekskrecijas palīdzību. Mazāk nekā 3% no iekšķīgi lietotās devas tiek izvadīti ar urīnu.

Bosentāns veido trīs metabolītus, un tikai viens no tiem ir farmakoloģiski aktīvs. Šis metabolīts galvenokārt tiek izvadīts ar žulti neizmainītā veidā. Pieaugušiem pacientiem aktīvā metabolīta iedarbība ir spēcīgāk izteikta nekā veseliem cilvēkiem. Pacientiem ar holestāzes pazīmēm var būt palielināta aktīvā metabolīta iedarbība.

Bosentāns ir CYP2C9, CYP3A4 un, iespējams, arī CYP2C19 un P-glikoproteīna inducētājs. *In vitro* bosentāns inhibē žults sāļu eksporta sūkņu darbību hepatocītu kultūrā.

In vitro dati parādīja, ka bosentānam nav nozīmīgas inhibējošas iedarbības uz pārbaudītajiem CYP izoenzīmiem (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Līdz ar to nav paredzams, ka bosentāns paaugstinās to zāļu koncentrāciju plazmā, kuras šie enzīmi metabolizē.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Pamatojoties uz katra rādītāja izpēti, nav paredzams, ka pieaugušiem pacientiem bosentāna farmakokinētiku jebkādā mērā ietekmē dzimums, ķermeņa masa, rase vai vecums.

Pediātriskā populācija

Pediātriskiem pacientiem farmakokinētika tika pētīta 4 klīniskajos pētījumos (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 un FUTURE-4, skatīt 5.1. apakšpunktu). Tā kā nav pietiekamu datu par bērniem vecumā līdz 2 gadiem, farmakokinētika šajā vecuma kategorijā joprojām nav pietiekami aprakstīta.

Pētījumā AC-052-356 (BREATHE-3) tika pētīta vienreizēju un daudzkārtēju iekšķīgi lietotu bosentāna devu apvalkotu tablešu veidā farmakokinētika 19 bērniem vecumā no 3 līdz 15 gadiem ar PAH, kuriem devas tika noteiktas atkarībā no ķermeņa masas, lietojot 2 mg/kg divas reizes dienā. Šajā pētījumā bosentāna iedarbība ar laiku samazinājās veidā, kas atbilst zināmajām bosentāna pašindukcijas īpašībām. Vidējās AUC (CV%) bosentāna vērtības pediātrijas pacientiem, kas tika ārstēti ar 31,25, 62,5 vai 125 mg devām divas reizes dienā, bija attiecīgi 3496 (49), 5428 (79) un 6124 (27) ng·h/ml un bija zemākas nekā 8149 (47) ng·h/ml, kas tika novērota pieaugušiem pacientiem ar PAH, kas saņēma 125 mg devu 2 reizes dienā. Līdzsvara koncentrācijā plazmā sistēmiskā iedarbība pediātrijas pacientiem ar ķermeņa masu 10–20, 20–40 un > 40 kg, bija attiecīgi 43%, 67% un 75% no pieaugušo sistēmiskās iedarbības.

Pētījumā AC-052-365 (FUTURE 1) 36 bērni ar PAH vecumā no 2 līdz 11 gadiem tika ārstēti ar disperģējamām tabletēm. Netika novērots rādītāju pieaugums proporcionāli devai, tā kā bosentāna plazmas līdzsvara koncentrācijas un AUC bija līdzīgas, lietojot perorāli 2 un 4 mg/kg devas (AUC_τ: 3577 ng·h/ml un 3371 ng·h/ml attiecīgi devai 2 mg/kg divas reizes dienā un 4 mg/kg divas reizes dienā). Vidējā bosentāna iedarbības efektivitāte šiem pediātriskiem pacientiem bija apmēram puse no iedarbības efektivitātes pieaugušiem pacientiem, kas saņēma 125 mg uzturošo devu divas reizes dienā, bet rezultātos bija ievērojama sakritība, salīdzinot ar pieaugušiem.

Pētījumā AC-052-373 (FUTURE 3), kurā tika lietotas disperģējamās tabletes, bosentāna iedarbība pacientiem, kuri lietoja 2 mg/kg divas reizes dienā, bija līdzīga iedarbībai pētījumā FUTURE 1. Visai populācijai (n = 31) deva 2 mg/kg divas reizes dienā radīja ikdienas iedarbību 8535 ng·h/ml; AUC_τ bija 4268 ng·h/ml (CV: 61%). Pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz 2 gadiem ikdienas iedarbība bija 7879 ng·h/ml; AUC_τ bija 3939 ng·h/ml (CV: 72%). Pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz 1 gadam (n = 2) AUC_τ bija 5914 ng·h/ml (CV: 85%), bet pacientiem vecumā no 1 līdz 2 gadiem (n = 7) AUC_τ bija 3507 ng·h/ml (CV: 70%). Pacientiem, kas vecāki par 2 gadiem (n = 22), ikdienas iedarbība bija 8820 ng·h/ml; AUC_τ bija 4 410 ng·h/ml (CV: 58%). Lietojot bosentāna devu 2 mg/kg trīs reizes dienā, iedarbība nepalielinājās; ikdienas iedarbība bija 7275 ng·h/ml (CV: 83%, n = 27).

Pamatojoties uz BREATHE-3, FUTURE 1 un FUTURE-3 pētījumu rezultātiem, bosentāna iedarbība sasniedz līdzsvara koncentrāciju, lietojot zemākas devas pediātriskiem pacientiem salīdzinājumā ar pieaugušiem, un devas, kas lielākas par 2 mg/kg divas reizes dienā (4 mg/kg divas reizes dienā vai 2 mg/kg trīs reizes dienā), neradīs lielāku bosentāna terapijas iedarbību pediātriskiem pacientiem.

Pētījumā AC-052-391 (FUTURE 4), kas tika veikts jaundzimušajiem, pirmās devas intervāla laikā bosentāna koncentrācija palielinājās nepārtraukti, bet lēnām, nodrošinot nelielu iedarbību (AUC₀₋₁₂ asinīs: 164 ng·h/ml, n = 11). Līdzsvara koncentrācijā, AUC_τ bija 6165 ng·h/ml (CV: 133%, n = 7), kas ir līdzīgs iedarbībai, ko novēroja pieaugušiem pacientiem ar PAH, kas lietoja 125 mg divas reizes dienā, ņemot vērā asins/plazmas izkliedes koeficientu 0,6.

Nav zināma šī atklājuma ietekme uz hepatotoksiskumu. Dzimums un intravenoza epoprostenola vienlaicīga lietošana būtiski neietekmēja bosentāna farmakokinētiku.

Aknu darbības traucējumi

Nav novērotas būtiskas izmaiņas farmakokinētikā pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* A klase). Bosentāna līdzsvara koncentrācijas AUC bija par 9% augstāka un aktīvā metabolīta Ro 48-5033 AUC bija par 33% augstāka pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem.

Vidēji smagu aknu darbības traucējumu (*Child-Pugh* B klase) ietekme uz bosentāna farmakokinētiku un tā primāro metabolītu Ro 48-5033 tika izmeklēta pētījumā, kurā piedalījās 5 pacienti ar plaušu hipertensiju, kas saistīta ar portālo hipertensiju un *Child-Pugh* B klases aknu darbības traucējumiem un 3 pacienti ar PAH citu cēloņu dēļ un normālu aknu funkciju. Pacientiem ar *Child-Pugh* B klases aknu darbības traucējumiem vidējais (95% TI) bosentāna līdzsvara koncentrācijas AUC bija 360 (212-613) ng·h/ml, t.i., 4,7 reizes augstāks, un vidējais (95% TI) aktīvā metabolīta Ro 48-5033 AUC bija 106 (58,4-192) ng·h/ml, t.i., 12,4 reizes augstāks nekā pacientiem ar normālu aknu funkciju (bosentāns: vidējais [95% TI] AUC: 76,1 [9,07-638] ng·h/ml; Ro 48-5033: vidējais [95% TI] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng·h/ml). Lai arī iekļauto pacientu skaits bija ierobežots un ar augstu variabilitāti, dati liecina par ievērojamu bosentāna un tā primārā metabolīta Ro 48-5033 iedarbības pieaugumu pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* B klase).

Nav pētīta bosentāna farmakokinētika pacientiem ar *Child-Pugh* C klases aknu darbības traucējumiem, un Tracleer ir kontrindicēts pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, t.i. *Child-Pugh* B vai C klase (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15–30 ml/min) bosentāna koncentrācija plazmā pazeminājās par apmēram 10%. Salīdzinot ar cilvēkiem, kuriem ir normāla nieru darbība, bosentāna metabolītu koncentrācija plazmā šiem pacientiem palielinājās apmēram 2 reizes. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas koriģēšana nav nepieciešama. Nav īpašas pieredzes ar pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze. Pamatojoties uz fizikāli ķīmiskām īpašībām un augsto saistīšanās spēju ar proteīniem, nav paredzams, ka bosentāns tiks būtiskā daudzumā izdalīts no cirkulācijas dialīzes laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Divus gadus ilgais kancerogenitātes pētījums ar pelēm liecināja, ka bosentāna koncentrācija plazmā, kas 2-4 reizes pārsniedz terapeitiskās devas radītu koncentrāciju cilvēkiem, pelu tēviņiem, bet ne mātītēm, palielinās kombinētu aknu šūnu adenomu un karcinomu sastopamības biežums. Žurku tēviņiem, bet ne mātītēm, 2 gadus ilga iekšķīga bosentāna lietošana radīja nelielu, bet nozīmīgu kombinētu vairogdziedzera folikulāro šūnu adenomu un karcinomu sastopamības biežuma palielināšanos, ja bosentāna koncentrācija plazmā apmēram 9 līdz 14 reizes pārsniedza terapeitisko devu radītu koncentrāciju cilvēkiem. Bosentāna genotoksicitātes testi bija negatīvi. Žurkām bosentāns izraisīja nelielus vairogdziedzera hormonu līdzsvara traucējumus. Tomēr nav pierādījumu par bosentāna ietekmi uz vairogdziedzera funkciju (tiroksīnu, TSH) cilvēkiem.

Nav zināma bosentāna ietekme uz mitohondriju funkciju.

Bosentāns ir teratogēnisks žurkām, ja plazmas koncentrācija vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedz terapeitiskās devas koncentrāciju cilvēkiem. Teratogēniskā iedarbība, ieskaitot galvas, sejas un galveno asinsvadu defektus, ir atkarīga no devas. Līdzīgie defekti, kas novēroti lietojot citus ET receptora antagonistus un ET lielās devās pelēm, norāda uz zāļu klases iedarbību. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāievēro atbilstoša piesardzība (skatīt 4.3., 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Grauzējiem ilgstoša endotelīna receptora antagonistu lietošana ir saistīta ar sēklinieku kanāliņu atrofiju un fertilitātes traucējumiem.

Fertilitātes pētījumos žurku tēviņiem un mātītēm netika novērota ietekme uz spermatozoīdu skaitu, kustīgumu un dzīvotspēju, vai arī uz pārošanās aktivitāti vai fertilitāti pie iedarbības, kas attiecīgi 21 un 43 reizes pārsniedza paredzamo terapeitisko koncentrāciju cilvēkiem, kā arī nebija vērojama negatīva ietekme uz embrija attīstību pirms implantācijas vai implantāciju.

Žurkām, kuras perorāli divus gadus saņēma bosentānu devā, kas nepārsniedza 125 mg/kg dienā (aptuveni 4 reizes lielāka deva, nekā maksimālā ieteicamā deva cilvēkam [MIDC] un zemākā testētā deva), novēroja neredzamu biežāku sēklinieku kanāliņu atrofiju, taču to nenovēroja, 6 mēnešus lietojot

devas, kas nepārsniedza 1500 mg/kg/dienā (aptuveni 50 reizes pārsniedz MIDC). Juvenīlo žurku toksicitātes pētījumā, kurā žurkas ārstēja no 4. dienas pēc piedzimšanas līdz pieaugušo vecumam, pēc zīdīšanas perioda beigām tika konstatēts samazināts sēklinieku un sēklinieku piedēkļu absolūtais svars, kā arī samazināts spermatozoīdu skaits sēklinieku piedēkļos. NOAEL (*no-observed-adverse-effect-level* – iedarbības līmenis, pie kura nenovēro nevēlamās blakusparādības) bija attiecīgi 21 reizi (21. dienā pēc piedzimšanas) un 2,3 reizes (69. dienā pēc piedzimšanas) lielāks nekā terapeitiskā iedarbība cilvēkam.

Tomēr, 21. dienā pēc piedzimšanas, sasniedzot iedarbību, kas 7 reizes (tēviņiem) un 19 reizes (mātītēm) pārsniedza terapeitisko iedarbību cilvēkam, netika novērota ietekme uz vispārējo attīstību, augšanu, jušanas, kognitīvo funkciju un reproduktīvo funkciju. Pieaugušo vecumā (69. dienā pēc piedzimšanas) netika novērota bosentāna ietekme pie iedarbības, kas 1,3 reizes (tēviņi) un 2,6 reizes (mātītes) pārsniedza terapeitisko iedarbību bērniem ar PAH.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Kukurūzas ciete
Preželatinizēta ciete
Cietes nātrija glikolāts (A tips)
Povidons
Glicerīna dibehenāts
Magnija stearāts

Apvalks:

Hipromeloze
Glicerīna triacetāts
Talks
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Etilceluloze

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Baltās augsta blīvuma polietilēna pudeles izlietot 30 dienu laikā pēc pirmās atvēršanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

PVH/PE/PVDH/alumīnija blisteri:
uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Baltās augsta blīvuma polietilēna pudeles:

šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Tracleer 62,5 mg apvalkotās tabletes

PVH/PE/PVDH/alumīnija blisteri, kas satur 14 apvalkotās tabletes.
Kastītē ir 14, 56 vai 112 apvalkotās tabletes.

Baltas augsta blīvuma polietilēna pudeles ar silīcija dioksīda granulu desikantu, kas satur 56 apvalkotās tabletes. Kastītes satur 56 apvalkotās tabletes.

Tracleer 125 mg apvalkotās tabletes

PVH/PE/PVDH/alumīnija blisteri, kas satur 14 apvalkotās tabletes.
Kastītē ir 56 vai 112 apvalkotās tabletes.

Baltas augsta blīvuma polietilēna pudeles ar silīcija dioksīda granulu desikantu, kas satur 56 apvalkotās tabletes. Kastītes satur 56 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Tracleer 62,5 mg apvalkotās tabletes

EU/1/02/220/001
EU/1/02/220/002
EU/1/02/220/003
EU/1/02/220/007

Tracleer 125 mg apvalkotās tabletes

EU/1/02/220/004
EU/1/02/220/005
EU/1/02/220/008

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2002. gada 15. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 20. aprīlis.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

Sistēmiskā sklerodermija ar esošu pirkstu čūlas slimību

Terapiju drīkst uzsākt un kontrolēt vienīgi ārsts ar pieredzi sistēmiskās sklerodermijas ārstēšanā. Iepakojumā ir iekļauta pacienta brīdinājuma kartīte ar svarīgu drošuma informāciju, kas pacientiem ir jāzina pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Tracleer un tās laikā.

Pieaugušie

Ārstēšana ar Tracleer jāuzsāk, izmantojot devu 62,5 mg divas reizes dienā 4 nedēļas, un tad deva jāpalielina līdz uzturošajai devai 125 mg divas reizes dienā. Šīs rekomendācijas attiecas arī uz Tracleer lietošanas atsākšanu pēc terapijas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kontrolētu klīnisko pētījumu pieredze šai indikācijai ir ierobežota līdz 6 mēnešiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nepieciešams regulāri un atkārtoti izvērtēt pacienta reakciju uz ārstēšanu, kā arī ārstēšanas turpināšanas nepieciešamību. Jāveic rūpīga ieguvuma/riska analīze, ņemot vērā bosentāna hepatotoksisko ietekmi (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Nav datu par drošumu un efektivitāti pacientiem, kas jaunāki par 18 gadiem. Nav datu par Tracleer farmakokinētiku maziem bērniem, kas slimo ar šo slimību.

Īpašas populācijas

Aknu darbības traucējumiem

Tracleer ir kontrindicēts pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (piemēram, *Child-Pugh* A klase) devas koriģēšana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas koriģēšana nav nepieciešama. Devas koriģēšana nav nepieciešama pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, devas koriģēšana nav nepieciešama.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Vidēji smagi vai smagi aknu darbības traucējumi, t.i., B vai C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (skatīt 5.2. apakšpunktu).
- Aknu aminotransferāžu, t.i., aspartātaminotransferāzes (ASAT) un/vai alanīnaminotransferāzes (ALAT), rādītāji sākumposmā vairāk nekā 3 × pārsniedz augšējo normas robežu (ANR; skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Vienlaicīga ciklosporīna A lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Grūtniecība (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Sievietes reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto drošas kontracepcijas metodes (skatīt 4.4., 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nav noteikta Tracleer efektivitāte pacientiem ar smagu PAH. Gadījumā, ja klīniskais stāvoklis pasliktinās, ir jāizvērtē pāreja uz ārstēšanu, kas ieteicama smagā slimības stadijā (piem., ar epoprostenolu) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nav noteikta bosentāna ieguvuma/riska attiecība pacientiem ar I funkcionālās klases PAH pēc PVO klasifikācijas.

Tracleer lietošanu var uzsākt tikai tad, ja sistēmiskais sistoliskais asinsspiediens ir augstāks par 85 mmHg.

Tracleer nav uzrādījis labvēlīgu efektu esošu pirkstu čūlu sadzīšanā.

Aknu darbība

Aknu aminotransferāžu, t.i., aspartāt- un alanīnaminotransferāzes (ASAT un/vai ALAT), paaugstināšanās, kas saistīta ar bosentānu, ir atkarīga no devas. Aknu enzīmu izmaiņas parasti rodas ārstēšanas pirmajās 26 nedēļās, bet var parādīties arī vēlāk ārstēšanas gaitā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šī paaugstināšanās daļēji var rasties konkurējošā žults sāļu eliminācijas no hepatocītiem nomākuma rezultātā, taču, iespējams, aknu disfunkcijā ir iesaistīti arī citi mehānismi, kas nav precīzi noteikti. Nevar izslēgt bosentāna uzkrāšanos hepatocītos, kas izraisa citolīzi ar iespējami smagiem aknu un imunoloģiskā mehānisma bojājumiem. Aknu darbības traucējumu risks var palielināties arī tad, ja vienlaicīgi ar bosentānu tiek lietoti žults sāļu izvadīšanas sūkņa inhibitori, piem., rifampicīns, glībenklamīds un ciklosporīns A (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu), taču dati par to ir ierobežoti.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas un pēc tam reizi mēnesī Tracleer terapijas laikā jānosaka aknu aminotransferāžu līmenis. Turklāt aminotransferāžu rādītāji ir jānosaka 2 nedēļas pēc jebkādas devas palielināšanas.

Ieteikumi ALAT/ASAT paaugstināšanās gadījumā

ALAT/ASAT rādītāji Ieteikumi ārstēšanai un novērošanai

- > 3 un ≤ 5 × ANR Rezultāts jāapstiprina ar otru aknu rādītāju testu; ja rādītāji tiek apstiprināti, katrā atsevišķā gadījumā jāpieņem lēmums, vai turpināt Tracleer lietošanu, iespējams, samazinot devu, vai pārtraukt ārstēšanu ar Tracleer (skatīt 4.2. apakšpunktu). Aminotransferāžu līmeņa noteikšana jāturpina vismaz reizi 2 nedēļās. Ja aminotransferāžu līmenis atgriežas pirmsārstēšanas līmenī, jāapsver Tracleer lietošanas turpināšana vai lietošanas atsākšana saskaņā ar turpmāk aprakstītajiem nosacījumiem.
- > 5 un ≤ 8 × ANR Rezultāts jāapstiprina ar otru aknu rādītāju testu; ja rādītāji tiek apstiprināti, ārstēšana jāpārtrauc un aminotransferāžu rādītāji jānosaka vismaz reizi 2 nedēļās. Ja tie atgriežas pirmsārstēšanas līmenī, jāapsver Tracleer lietošanas atsākšanu saskaņā ar turpmāk aprakstītajiem nosacījumiem.
- > 8 × ANR Ārstēšana jāpārtrauc, un nav apsverama Tracleer lietošanas atsākšana.

Ja novēro ar aknu darbības traucējumiem saistītos klīniskos simptomus, piem., sliktu dūšu, vemšanu, drudzi, sāpes vēderā, dzelti, neparastu miegainību vai nogurumu, gripai līdzīgus simptomus (locītavu sāpes, muskuļu sāpes, drudzi), ārstēšana ir jāpārtrauc, un nav apsverama Tracleer lietošanas atsākšana.

Ārstēšanas atsākšana

Ārstēšanas atsākšana ar Tracleer jāapsver tikai tad, ja Tracleer terapijas iespējamie ieguvumi pārspēj iespējamos riskus un ja aknu aminotransferāžu rādītāji ir tādā līmenī kā pirms ārstēšanas uzsākšanas. Ieteicams konsultēties ar hepatologu. Ārstēšanas atsākšanas gadījumā jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītie norādījumi. **Aminotransferāžu rādītāji ir jāpārbauda 3 dienu laikā pēc ārstēšanas atsākšanas, tad = pēc 2 nedēļām un pēc tam - saskaņā ar iepriekšminētajiem ieteikumiem.**

ANR = augšējā normas robeža

Hemoglobīna koncentrācija

Ārstēšana ar bosentānu tika saistīta ar hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu), kas atkarīga no devas. Placebo kontrolētos pētījumos ar bosentānu saistītā hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanās neprogresēja un stabilizējās pēc pirmajām 4–12 ārstēšanas nedēļām. Ir ieteicams veikt hemoglobīna koncentrācijas pārbaudi pirms ārstēšanas sākšanas, reizi mēnesī pirmo 4 mēnešu laikā un pēc tam ik ceturksni. Ja rodas klīniski nozīmīga hemoglobīna koncentrācijas samazināšanās, jāveic tālāka novērtēšana un izmeklēšana, lai noteiktu iemeslu un specifiskas ārstēšanas nepieciešamību. Pēc reģistrācijas periodā tika ziņots par anēmijas gadījumiem, kad bija nepieciešama eritrocītu transfūzija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā

Ņemot vērā, ka Tracleer var padarīt hormonālās kontracepcijas līdzekļus neefektīvus, arī ka grūtniecības laikā pastāv plaušu arteriālās hipertensijas simptomu pasliktināšanās risks un ka dzīvniekiem novērota zāļu teratogēniskā darbība, jāievēro šādi norādījumi:

- ārstēšanu ar Tracleer nedrīkst sākt sievietēm reproduktīvā vecumā, izņemot gadījumus, kad viņas lieto drošu kontracepciju un ja viņām pirms ārstēšanas veiktā grūtniecības testa rezultāts ir negatīvs;
- hormonālā kontracepcija nevar būt vienīgā kontracepcijas metode Tracleer lietošanas laikā;
- ārstēšanas laikā ieteicams veikt ikmēneša grūtniecības testus agrīnai grūtniecības noteikšanai.

Sīkāku informāciju skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktā.

Plaušu vēnu okluzīva sasilšana

Ir ziņots par plaušu tūskas gadījumiem pacientiem ar plaušu vēnu okluzīvu sasilšanu, lietojot vazodilatatorus (galvenokārt prostaciklīnus). Tātad, ja Tracleer terapijas laikā pacientiem ar PAH novēro plaušu tūskas pazīmes, jāapsver plaušu vēnu okluzīvas slimības iespējamība. Pēc reģistrācijas periodā retos gadījumos ir saņemti ziņojumi par plaušu tūska pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Tracleer un kuriem bija aizdomas par plaušu vēnu okluzīvu sasilšanu.

Plaušu arteriālās hipertensijas pacienti ar kreisā kambara mazspēju

Nav veikti specifiski pētījumi pacientiem ar plaušu hipertensiju un vienlaicīgu kreisā kambara mazspēju. Tomēr placebo kontrolētā pētījumā (pētījums AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]) caurmērā 1,5 gadus tika ārstēti 1611 (804 ar bosentānu un 807 ar placebo) pacienti ar smagu hronisku sirds mazspēju (HSM). Šajā pētījumā pirmo 4-8 ārstēšanas nedēļu laikā ar bosentānu pieauga hospitalizācijas gadījumu skaits HSM dēļ, iespējams, to izraisīja šķidrums aizture. Šajā pētījumā šķidrums aizture izpaudās kā agrīns ķermeņa masas pieaugums, pazemināta hemoglobīna koncentrācija un biežāk novērojama kāju tūska. Pētījuma beigās nebija vērojama atšķirība ne kopējo hospitalizāciju skaita ziņā sirds mazspējas dēļ, ne mirstības ziņā starp bosentāna un placebo pacientu grupām. Tādēļ ieteicams novērot, vai pacientiem neparādās šķidrums aiztures pazīmes (piemēram, ķermeņa masas pieaugumu), īpaši tad, ja viņiem vienlaicīgi ir smaga sistoliskā disfunkcija. Šādā gadījumā ieteicams sākt ārstēšanu ar diurētiskiem līdzekļiem vai palielināt jau izmantoto diurētisko līdzekļu devu. Pacientiem, kuriem novēro šķidrums aiztures pazīmes, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Tracleer jāapsver ārstēšana ar diurētiskiem līdzekļiem.

Ar HIV infekciju saistīta plaušu arteriālā hipertensija

Klīniskajos pētījumos pieredze ar Tracleer lietošanu pacientiem, kuriem ir ar HIV infekciju saistīta PAH un kurus ārstē ar antiretrovirālām zālēm, ir ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Mijiedarbības pētījums par bosentāna lietošanu kopā ar lopinavīru+ritonavīru veselīgiem pacientiem uzrādīja palielinātu bosentāna koncentrāciju plazmā, kas sasniedza maksimālo līmeni pirmo 4 ārstēšanas dienu laikā (skatīt 4.5. apakšpunktu). Uzsākot ārstēšanu ar Tracleer pacientiem, kam nepieciešami ar ritonavīru pastiprināti proteāžu inhibitori, pacients ir rūpīgi jānovēro attiecībā uz Tracleer panesību,

īpašu uzmanību pievēršot hipotensijas riskam un aknu funkciju testiem sākotnējā fāzē. Lietojot bosentānu kombinācijā ar antiretrovirālajām zālēm, nevar izslēgt ilgtermiņa lietošanas izraisītu hepatotoksicitātes risku un nevēlamu hematoloģisku blakusparādību attīstību. Tā kā ir iespējama šāda mijiedarbība, saistīta ar bosentāna izraisītu CYP450 indukciju (skatīt 4.5. apakšpunktu), kas varētu ietekmēt antiretrovirālās terapijas efektivitāti, ir jāveic arī rūpīga šo pacientu HIV infekcijas novērošana.

Plaušu arteriālā hipertensija kā sekundāra parādība hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) gadījumā

Bosentāna drošums un panesamība tika pētīta eksploratīvā, nekontrolētā, 12 nedēļu ilgā pētījumā 11 plaušu arteriālās hipertensijas pacientiem, kuriem tā bija smagas hroniskas obstruktīvas plaušu slimības (HOPS) (III stadija pēc GOLD klasifikācijas) sekundāra izpausme. Tika novērots palielināts elpošanas minūtes tilpums un samazināts asiņu piesātinājums ar skābekli, kā arī visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija aizdusa, kas tika novērsta, pārtraucot bosentāna lietošanu.

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

Vienlaicīga Tracleer un ciklosporīna A lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga Tracleer un glibenklamīda, flukonazola un rifampicīna lietošana nav ieteicama. Sīkāku informāciju skatīt 4.5. apakšpunktā.

Jāizvairās no vienlaicīgas CYP3A4 inhibitoru un CYP2C9 inhibitoru lietošanas ar Tracleer (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgviela

Tracleer 32 mg disperģējamās tabletes satur fenilalanīna avotu (aspartāmu – E951). Tas var būt kaitīgs pacientiem, kuriem ir fenilketonūrija. Nav pieejami neklīniskie un klīniskie dati, lai novērtētu aspartāma lietošanu zīdaiņiem līdz 12 nedēļu vecumam.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Bosentāns ir citohroma P450 (CYP) izoenzīmu CYP2C9 un CYP3A4 induktors. *In vitro* dati norāda arī uz CYP2C19 indukciju. Tātad, vienlaicīgi lietojot Tracleer, šo izoenzīmu metabolizēto vielu koncentrācija plazmā samazinās. Jāņem vērā iespēja, ka var izmainīties ar šiem izoenzīmiem metabolizēto zāļu iedarbība. Var būt nepieciešams koriģēt šo zāļu devas pēc Tracleer lietošanas sākšanas, devas maiņas vai pārtraucot ārstēšanu ar Tracleer.

Bosentānu metabolizē CYP2C9 un CYP3A4. Šo izoenzīmu inhibīcija var palielināt bosentāna koncentrāciju plazmā (skatīt par ketokonazolu). CYP2C9 inhibitoru ietekme uz bosentāna koncentrāciju nav pētīta. Šī kombinācija jālieto piesardzīgi.

Flukonazols un citi CYP2C9 un CYP3A4 inhibitori: vienlaicīga lietošana ar flukonazolu, kas galvenokārt inhibē CYP2C9 un daļēji arī CYP3A4, var radīt izteiktu bosentāna koncentrācijas palielināšanos plazmā. Šī kombinācija nav ieteicama. Šī paša iemesla dēļ nav ieteicama vienlaicīga spēcīga CYP3A4 inhibitora (piemēram, ketokonazola, itrakonazola un ritonavīra) vai CYP2C9 inhibitora (piemēram, vorikonazola) un Tracleer lietošana.

Ciklosporīns A: Tracleer un ciklosporīna A (kalcineirīna inhibitors) vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lietojot vienlaicīgi, bosentāna sākotnējā koncentrācija pirms nākamās devas lietošanas bija apmēram 30 reizes lielāka nekā gadījumos, kad bosentāns tika lietots viens pats. Līdzsvara koncentrācijā bosentāna koncentrācija plazmā bija 3 līdz 4 reizes augstāka, nekā lietojot tikai bosentānu. Šīs mijiedarbības mehānisma pamatā, visticamāk, ir ciklosporīna izraisīta bosentāna uzsūkšanas inhibīcija hepatocītos, kas notiek ar transporta olbaltumvielu starpniecību.

Ciklosporīna A (CYP3A4 substrāts) koncentrācija asinīs samazinājās par apmēram 50%. Tas visticamāk notiek bosentāna izraisītās CYP3A4 indukcijas dēļ.

Takrolīms, sirolīms: takrolīma vai sirolīma un Tracleer vienlaicīga lietošana cilvēkiem nav pētīta, bet takrolīma vai sirolīma un Tracleer vienlaicīgas lietošanas rezultātā var palielināties bosentāna koncentrācija plazmā līdzīgi, kā vienlaicīgi lietojot ciklosporīnu A. Vienlaicīga Tracleer lietošana var samazināt takrolīma un sirolīma koncentrāciju plazmā. Tāpēc Tracleer un sirolīma vai takrolīma vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Ja pacientam nepieciešams tos lietot kopā, šis pacients ir rūpīgi jānovēro, vai nerodas ar Tracleer lietošanu saistītas nevēlamas blakusparādības, un jākontrolē takrolīma un sirolīma koncentrācija asinīs.

Glibenklamīds: vienlaicīga bosentāna 125 mg devas lietošana divas reizes dienā 5 dienas ilgi samazināja glibenklamīda (CYP3A4 substrāts) koncentrāciju plazmā par 40% ar potenciālu ievērojamu hipoglikēmiskās iedarbības samazināšanos. Samazinājās arī bosentāna koncentrācija plazmā par 29%. Turklāt pacientiem, kas saņēma vienlaicīgu abu zāļu terapiju, biežāk tika novērots paaugstināts aminotransferāžu līmenis. Gan glibenklamīds, gan bosentāns inhibē žults sāļu izvades sūkni, un ar to var izskaidrot aminotransferāžu koncentrācijas paaugstināšanos. Nedrīkst lietot šādu kombināciju Nav pieejami dati par zāļu mijiedarbību ar citiem sulfonilurīnvielas atvasinājumiem.

Rifampicīns: vienlaicīga 7 dienas ilga bosentāna 125 mg divas reizes dienā lietošana ar rifampicīnu, spēcīgu CYP2C9 un CYP3A4 inducētāju, 9 veselām pētāmām personām pazemināja bosentāna koncentrāciju plazmā par 58%, un šī pazemināšanās atsevišķos gadījumos sasniedza gandrīz 90%. Vienlaicīgas bosentāna un rifampicīna lietošanas rezultātā ir paredzama nozīmīga bosentāna efektivitātes samazināšanās. Tracleer vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu nav ieteicama. Trūkst datu par citiem CYP3A4 inducētājiem, piem., karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu un asinszāli, bet ir gaidāms, ka to vienlaicīga lietošana ar bosentānu izraisīs samazinātu bosentāna sistēmisko iedarbību. Nevar izslēgt klīniski nozīmīgu efektivitātes samazināšanos.

Lopinavīrs+ritonavīrs (un citi proteāžu inhibitori, kuru iedarbība tiek pastiprināta ar ritonavīru): vienlaicīga bosentāna 125 mg divas reizes dienā un lopinavīra+ritonavīra 400+100 mg divas reizes dienā lietošana 9,5 dienas ilgi veselīgiem brīvprātīgajiem izraisīja sākotnējās bosentāna koncentrācijas plazmā pirms nākamās devas ievades paaugstināšanos apmēram 48 reizes, salīdzinot ar pacientiem, kuriem mērījumus veica pēc tikai bosentāna lietošanas. 9. dienā bosentāna koncentrācija plazmā bija apmēram 5 reizes augstāka, nekā saņemot tikai bosentānu. Šo mijiedarbību visticamāk izraisa ritonavīrs, inhibējot zāļu uzņemšanu hepatocītos, kas notiek ar transporta olbaltumvielu starpniecību, kā arī nomācot CYP3A4 aktivitāti, tādējādi samazinot bosentāna klīrensu. Lietojot Tracleer vienlaicīgi ar lopinavīru+ritonavīru vai citiem ar ritonavīru pastiprinātiem proteāžu inhibitoriem, jāveic pacientu novērošana attiecībā uz Tracleer panesību.

Lopinavīra un ritonavīra ekspozīcija plazmā pēc vienlaicīgas lietošanas ar bosentānu 9,5 dienas samazinājās klīniski nenozīmīgā apjomā (attiecīgi par apmēram 14% un 17%). Ir iespējams tomēr, ka netika sasniegta pilnīga bosentāna izraisīta indukcija, un nevar izslēgt turpmāku proteāžu inhibitoru līmeņa samazināšanos. Ir ieteicams veikt atbilstošu HIV terapijas novērošanu. Līdzīga iedarbība sagaidāma, lietojot citus ar ritonavīru pastiprinātus proteāžu inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citi antiretrovirālie līdzekļi: informācijas trūkuma dēļ nav īpašu ieteikumu, kas attiecas uz citiem pieejamiem antiretrovirāliem līdzekļiem. Ievērojamās nevirapīna hepatotoksicitātes dēļ, kas var pastiprināt bosentāna toksisko iedarbību uz aknām, šo zāļu kombinācija nav ieteicama.

Hormonālie kontraceptīvie līdzekļi: vienlaicīga bosentāna 125 mg divas reizes dienā lietošana 7 dienas kopā ar vienreizēju perorālās kontracepcijas līdzekļa devu, kas satur 1 mg noretisterona + 35 mikrogramus etinilestradiola, samazināja noretisterona un etinilestradiola AUC par attiecīgi 14% un 31%. Tomēr atsevišķiem pacientiem zāļu koncentrācijas samazinājums bija attiecīgi 56% un 66%. Tādējādi tikai hormonālā kontracepcija neatkarīgi no ievadīšanas veida (piemēram, iekšķīgi, injekciju, transdermālā vai implantu veidā) nav uzskatāma par drošu kontracepcijas metodi (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Varfarīns: vienlaicīga bosentāna 500 mg devas lietošana divas reizes dienā 6 dienas, samazināja gan S-varfarīna (CYP2C9 substrāts), gan R-varfarīna (CYP3A4 substrāts) koncentrāciju plazmā par attiecīgi 29% un 38%. Klīniskā pieredze par vienlaicīgu bosentāna un varfarīna lietošanu pacientiem ar PAH neliecina par klīniski nozīmīgām pārmaiņām starptautiskajā standartizētajā koeficientā (International normalised ratio, INR) vai varfarīna devā (sākotnējie rādītāji attiecībā pret klīnisko pētījumu beigu rādītājiem). Turklāt, varfarīna devas izmaiņu biežums pētījumu laikā INR izmaiņu vai nevēlamu notikumu dēļ bija līdzīgs ar bosentānu un placebo ārstēto pacientu grupā. Uzsākot bosentāna lietošanu, nav nepieciešams koriģēt varfarīna un līdzīgu perorālu antikoagulantu devu, tomēr ieteicama pastiprināta INR kontrole, īpaši uzsākot bosentāna lietošanu un devas palielināšanas periodā.

Simvastatīns: vienlaicīga bosentāna 125 mg devas lietošana divas reizes dienā, 5 dienu laikā, samazināja simvastatīna (CYP3A4 substrāta) un tā aktīvā metabolīta β -hidroksiskābes koncentrāciju plazmā attiecīgi par 34% un 46%. Vienlaicīgi lietotais simvastatīns neietekmēja bosentāna koncentrāciju plazmā. Jāapsver holesterīna līmeņa kontrole un sekojoša devas koriģēšana.

Ketokonazols: vienlaicīga bosentāna 62,5 mg devas lietošana divas reizes dienā, 6 dienu laikā ar ketokonazolu, - spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, palielināja bosentāna koncentrāciju plazmā apmēram 2 reizes. Tracleer devas koriģēšana nav uzskatāma par nepieciešamu. Lai gan *in vivo* pētījumos tas nav pierādīts, ir paredzams līdzīgs bosentāna koncentrācijas pieaugums plazmā, vienlaicīgi lietojot citus spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (piemēram, itrakonazolu vai ritonavīru). Tomēr pacientiem, kuriem CYP2C9 metabolizācija norit lēni, vienlaicīgi lietojot CYP3A4 inhibitoru, pastāv lielāks bosentāna plazmas koncentrācijas pieauguma risks, kas var izraisīt potenciāli bīstamas, nevēlamas blakusparādības.

Epoprostenols: pieejamie ierobežotie dati no pētījuma (AC-052-356, BREATHE-3), kurā 10 pediatrijas pacienti saņēma bosentāna un epoprostenola kombināciju, norāda, ka gan pēc vienreizējas devas, gan vairāku devu lietošanas bosentāna C_{max} un AUC rādītāji bija līdzīgi pacientiem, kuriem veica nepārtrauktu epoprostenola infūziju un kuriem to neveica (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sildenafilis: vienlaicīga 6 dienas ilga bosentāna 125 mg divas reizes dienā (līdzsvara koncentrācija) un sildenafilā 80 mg trīs reizes dienā lietošana (līdzsvara koncentrācija) veseliem brīvprātīgajiem izraisīja sildenafilā AUC samazināšanos par 63% un bosentāna AUC palielināšanos par 50%. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicams ievērot piesardzību.

Tadalafils: pēc vairāku devu vienlaicīgas lietošanas bosentāns (125 mg divas reizes dienā) samazināja tadalafila (40 mg reizi dienā) sistēmisko iedarbību par 42% un C_{max} par 27%. Tadalafils neietekmēja bosentāna vai tā metabolītu iedarbību (AUC un C_{max}).

Digoksīns: vienlaicīga 7 dienas ilga bosentāna 500 mg devas lietošana divas reizes dienā kopā ar digoksīnu pazemināja digoksīna AUC, C_{max} un C_{min} attiecīgi par 12%, 9% un 23%. Šīs mijiedarbības mehānisms varētu būt P-glikoproteīna stimulācija. Šādai mijiedarbībai visticamāk nav klīniskas nozīmes.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (teratogēnu iedarbību, embriotoksicitāti - skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav pārlicinošu datu par Tracleer lietošanu grūtniecības laikā. Potenciālais risks cilvēkam vēl aizvien nav zināms. Grūtniecības laikā Tracleer ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā

Pirms uzsākt ārstēšanu ar Tracleer sievietēm reproduktīvā vecumā, jāpārlicinās, vai nav iestājusies grūtniecība, jāinformē paciente par drošas kontracepcijas metožu lietošanu un jāuzsāk drošas kontracepcijas pielietošana. Pacienti un ārstiem jābūt informētiem, ka iespējamās farmakokinētiskās mijiedarbības dēļ Tracleer var padarīt hormonālās kontracepcijas līdzekļus neefektīvus (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tādēļ sievietes reproduktīvā vecumā nedrīkst izmantot hormonālos kontracepcijas līdzekļus (ieskaitot perorālos, injicējamus, transdermālos vai implantējamus) kā vienīgo metodi, bet viņām ir jālieto arī papildu kontracepcijas metode vai droša alternatīva kontracepcijas metode. Šaubu gadījumā par kontracepcijas lietošanu konkrētai pacientei ir ieteicama ginekologa konsultācija. Sakarā ar iespējamo hormonālās kontracepcijas neefektivitāti ārstēšanas laikā ar Tracleer, kā arī ņemot vērā risku, ka plaušu hipertensija nopietni pasliktinās grūtniecības periodā, Tracleer terapijas laikā ir ieteicams veikt ikmēneša grūtniecības testus agrīnai grūtniecības noteikšanai.

Barošana ar krūti

Ziņojumā par klīnisko gadījumu ir minēta bosentāna klātbūtne cilvēka pienā zemā koncentrācijā. Informācija par bosentāna ietekmi ar krūti barotam zīdainim nav pietiekama. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdainim. Barošana ar krūti nav ieteicama ārstēšanas laikā ar Tracleer.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda ietekmi uz sēkliniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Klīniskajā pētījumā, kurā tika pētīta bosentāna ietekme uz sēklinieku funkciju vīriešiem ar PAH, sešiem no 24 pacientiem (25%) pēc 6 ārstēšanas mēnešiem spermas koncentrācija bija samazinājusies par vismaz 50% salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Pamatojoties uz šo atradi un preklīniskajiem datiem nevar izslēgt, bosentāna iespējamo kaitīgo ietekmi uz spermatogēnēzi vīriešiem. Vīriešu kārtas bērniem pēc ārstēšanas ar bosentānu nevar izslēgt ilgstošu ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti īpaši pētījumi, lai novērtētu Tracleer ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr Tracleer var izraisīt hipotensiju, kas izpaužas ar reiboni, neskaidru redzi vai ģīboni, kas varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

20 placebo kontrolētos pētījumos, kuri ietvēra vairākas terapeitiskas indikācijas, kopumā 2486 pacienti tika ārstēti ar bosentānu, lietojot dienas devu no 100 mg līdz 2000 mg, bet 1838 pacienti saņēma placebo. Vidējais ārstēšanas laiks bija 45 nedēļas. Nevēlamās blakusparādības, kuras tika definētas kā gadījumi, radās vismaz 1% pacientu, kas lietoja bosentānu, un rašanās biežums bija vismaz par 0,5% lielāks, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma placebo. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija galvassāpes (11,5%), tūska/šķidruma aizture (13,2%), normām neatbilstoši rādītāji aknu funkciju testos (10,9%) un anēmija/hemoglobīna līmeņa pazemināšanās (9,9%).

Ārstēšana ar bosentānu bija saistīta ar no devas atkarīgu aknu aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanos un hemoglobīna koncentrācijas pazemināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamās blakusparādības, kuras novēroja 20 placebo kontrolētos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē ar bosentānu, klasificētas, izmantojot sekojošo biežuma iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Netika konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības starp vispārēji iegūtajiem datiem un datiem, kas iegūti par apstiprinātajām indikācijām.

Orgānu sistēma	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Anēmija, hemoglobīna līmeņa pazemināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu)
	Nav zināmi	Anēmija vai hemoglobīna līmeņa pazemināšanās, kad nepieciešama eritrocītu transfūzija ¹
	Retāk	Trombocitopēnija ¹
	Retāk	Neitropēnija, leukopēnija ¹
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot dermatītu, niezi un izsitumus) ²
	Reti	Anafilakse un/vai angioedēma ¹
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes ³
	Bieži	Sinkope ^{1, 4}
Acu bojājumi	Nav zināmi	Neskaidra redze ¹
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Sirdsklauves ^{1, 4}
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Pietvīkums
	Bieži	Hipotensija ^{1, 4}
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības	Bieži	Aizlikts deguns ¹
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Gastroezofageālā atvīļņa slimība Caureja
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Novirzes no normas aknu funkciju testos (skatīt 4.4. apakšpunktu)
	Retāk	Ar hepatītu saistīta aminotransferāžu līmeņa palielināšanās (tai skaitā iespējama esoša hepatīta paasināšanās) un/vai dzelte ¹ (skatīt 4.4. apakšpunktu)
	Reti	Aknu ciroze, aknu mazspēja ¹
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Eritēma
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Tūska ² , šķidrums aizture ⁵

¹ Dati ir iegūti no pēcreģistrācijas pieredzes, nosakot biežumu pēc placebo kontrolēto klīnisko pētījumu datu statistiskās modelēšanas.

² Par paaugstinātas jutības reakcijām ziņoja 9,9% pacientu, kas lietoja bosentānu, un 9,1% pacientu, kas saņēma placebo.

³ Par galvassāpēm ziņots 11,5% pacientu, kas lietoja bosentānu un 9,8% pacientu, kas saņēma placebo.

⁴ Šāda veida reakcijas var būt saistītas arī ar pamatslimību.

⁵ Par tūska vai šķidrums aizturi ziņoja 13,2% pacientu, kas lietoja bosentānu un 10,9% pacientu, kas saņēma placebo.

Pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par retiem neizskaidrotas ģenēzes aknu cirozes gadījumiem pacientiem, kuri ilgstoši ārstēti ar Tracleer un kuriem bija vairākas blakusslimības, tādējādi terapijā lietojot vairākas zāles. Saņemti arī ziņojumi par retiem aknu mazspējas gadījumiem. Šie gadījumi atkārtoti apstiprina rūpīgas ikmēneša aknu funkcijas pārbaudes nepieciešamību Tracleer terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Nekontrolēti klīniskie pētījumi pediātriskiem pacientiem

Drošuma profils pirmajā pediātriskajā nekontrolētajā pētījumā, kurā izmantotas apvilkotās tabletes (BREATHE-3: n = 19, vecuma mediāna 10 gadi [diapazons 3-15 gadi], atklāta tipa, bosentāns 2 mg/kg divas reizes dienā; terapijas ilgums 12 nedēļas), bija līdzīgs rādītājiem, kas tika novēroti galvenajos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar PAH. BREATHE-3 pētījumā, visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija pietvīkums (21%), galvassāpes un normām neatbilstoši rādītāji aknu funkciju testos (katra 16%).

Nekontrolētu pediātrisko pētījumu, kuros piedalījās bērni ar PAH, kas lietoja 32 mg bosentāna disperģējamās tabletes zāļu formu (FUTURE 1/2, FUTURE 3/pagarinājums), apkopotajā analizē tika iekļauti kopumā 100 bērni, kuri ārstēti ar bosentānu 2 mg/kg divas reizes dienā (n = 33), 2 mg/kg trīs reizes dienā (n = 31) vai 4 mg/kg divas reizes dienā (n = 36). Iekļaušanas brīdī seši pacienti bija vecumā no 3 mēnešiem līdz 1 gadam, 15 bērni bija vecumā no 1 līdz 2 gadiem un 79 bērni bija vecumā no 2 līdz 12 gadiem. Terapijas ilguma mediāna bija 71,8 nedēļas (diapazons 0,4-258 nedēļas).

Šajā nekontrolēto pediātrisko pacientu pētījumu apkopotajā analizē iegūtie drošuma profila rādītāji bija līdzīgi rādītājiem, kas tika iegūti galvenajos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar PAH, izņēmums bija infekcijas, par kurām ziņoja biežāk nekā pieaugušajiem (69,0% salīdzinājumā ar 41,3%). Šis atšķirīgais infekciju sastopamības rādītājs daļēji varētu būt izskaidrojams ar lielāku ārstēšanas ilguma mediānu pediātrisko pacientu populācijā (mediāna 71,8 nedēļas) salīdzinājumā ar pieaugušo populāciju (mediāna 17,4 nedēļas). Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija augšējo elpceļu infekcijas (25%), plaušu (arteriālā) hipertensija (20%), nazofaringīts (17%), pireksija (15%), vemšana (13%), bronhīts (10%), sāpes vēderā (10%) un caureja (10%). Netika novērotas būtiskas nevēlamo blakusparādību sastopamības atšķirības pacientiem vecumā līdz 2 gadiem un pacientiem, kas vecāki par 2 gadiem; tomēr šie dati ir iegūti tikai 21 bērnam vecumā līdz 2 gadiem, tai skaitā 6 pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz 1 gadam. Aknu funkcionālo testu novirzes no normas un anēmiju/hemoglobīna koncentrācijas samazināšanos novēroja attiecīgi 9% un 5% pacientu.

Randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā, ko veica pacientiem ar JPPH (FUTURE-4), kopumā 13 jaundzimušo ārstēšanā lietoja bosentāna disperģējamo tablešu zāļu formu devā 2 mg/kg divas reizes dienā (8 pacienti lietoja placebo). Bosentāna un placebo terapijas ilguma mediāna bija attiecīgi 4,5 dienas (diapazons 0,5-10,0 dienas) un 4,0 dienas (diapazons 2,5-6,5 dienas). Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bosentāna un placebo terapijas grupā bija attiecīgi anēmija vai hemoglobīna koncentrācijas samazināšanās (7 un 2 pacientiem), ģeneralizēta tūska (3 un 0 pacientiem) un vemšana (2 un 0 pacientiem).

Laboratorijas testu novirzes no normas

Aknu testu novirzes no normas

Klīniskajā programmā no devas atkarīga aknu aminotransferāžu rādītāju paaugstināšanās kopumā bija novērojama pirmajās 26 ārstēšanas nedēļās, tā parasti attīstījās pakāpeniski un galvenokārt bija asimptomātiska. Pēcreģistrācijas periodā bija ziņots par retiem aknu cirozes un aknu mazspējas gadījumiem.

Šīs nevēlamās blakusparādības mehānisms nav skaidrs. Šīs aminotransferāžu līmeņa pieaugums var izzust spontāni, turpinot ārstēšanu ar Tracleer uzturošo devu vai pēc devas samazināšanas, tomēr var būt nepieciešams arī pārtraukums ārstēšanā vai ārstēšanas izbeigšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

20 integrētos, placebo kontrolētos pētījumos aknu aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās, kas $\geq 3 \times$ pārsniedza ANR, tika novērota 11,2% gadījumu ar bosentānu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar 2,4% placebo grupas pacientu. Rādītāju palielināšanos, kas bija $\geq 8 \times$ ANR novēroja 3,6% ar bosentānu ārstētiem pacientiem un 0,4% pacientu placebo grupā. Aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās bija saistīta ar bilirubīna rādītāju palielināšanos ($\geq 2 \times$ ANR) bez pierādījumiem par žultsvadu obstrukciju 0,2% gadījumu (5 pacientiem), kas lietoja bosentānu, un 0,3% (6 pacientiem) placebo grupā.

Nekontrolētu pediatriko pētījumu FUTURE 1/2 un FUTURE 3/pagarinājums apkopotā analīzē, kurā iekļāva 100 bērnus ar PAH, 2% pacientu konstatēja aknu aminotransferāžu koncentrācijas palielināšanos $\geq 3 \times$ ANR.

FUTURE-4 pētījumā, kurā piedalījās 13 jaundzimušie ar JPPH, kurus ārstēja ar bosentānu 2 mg/kg divas reizes dienā mazāk nekā 10 dienas (diapazons 0,5-10,0 dienas), ārstēšanas laikā netika konstatēti neviens aknu aminotransferāžu koncentrācijas palielināšanās gadījums $\geq 3 \times$ ANR, bet vienam pacientam 3 dienas pēc bosentāna terapijas pārtraukšanas attīstījās hepatīts.

Hemoglobīns

Pieaugušo ar placebo kontrolētos pētījumos ziņojumi par hemoglobīna koncentrācijas samazināšanos no sākuma rādītājiem līdz līmenim, kas zemāks par 10 g/dl, tika saņemti par 8,0% ar bosentānu ārstētu pacientu un 3,9% placebo saņēmušo pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nekontrolētu pediatriko pētījumu FUTURE 1/2 un FUTURE 3/pagarinājums apkopotā analīzē, kurā iekļāva 100 bērnus ar PAH, 10,0% pacientu konstatēja hemoglobīna koncentrācijas samazināšanos zem 10 g/dl salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Nevienam pacientam netika konstatēta koncentrācijas samazināšanās zem 8 g/dl.

Pētījumā FUTURE-4 6 no 13 jaundzimušajiem ar JPPH, kurus ārstēja ar bosentānu, hemoglobīna koncentrācija ārstēšanas laikā samazinājās no references rādītāja, kas sākuma stāvoklī bija normas diapazonā, līdz rādītājam, kas zemāks par normas diapazona apakšējo robežu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Bosentāns ir lietots kā vienreizēja deva līdz 2400 mg veseliem cilvēkiem un līdz 2000 mg/dienā 2 mēnešus ilgi pacientiem ar citu slimību, nevis plaušu arteriālo hipertensiju. Visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija vieglas līdz vidējas intensitātes galvassāpes.

Smaga pārdozēšana var izraisīt izteiktu hipotensiju, kam nepieciešama aktīva sirds un asinsvadu sistēmas balstterapija. Pēc reģistrācijas periodā bija viens ziņojums par 10 000 mg Tracleer pārdozēšanu pusaudžu vecuma, vīriešu dzimuma pacientam. Viņa simptomi bija slikta dūša, vemšana, hipotensija, reibonis, svīšana un neskaidra redze. Šis pacients pilnībā izveseļojās 24 stundu laikā, izmantojot asinsspiedienu uzturošu terapiju. Piezīme: bosentānu nevar izvadīt ar dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi arteriālo spiedienu pazeminoši līdzekļi, ATĶ kods: C02KX01

Darbības mehānisms

Bosentāns ir divkāršs endotelīna receptora antagonists (ERA) ar piesaistes spēju endotelīna A un B (ET_A un ET_B) receptoriem. Bosentāns samazina gan plaušu, gan sistēmisko asinsvadu pretestību, izraisot sirds minūtes tilpuma palielināšanos, nepalielinot sirdsdarbības ātrumu.

Neirohormons endotelīns-1 (ET-1) ir viens no spēcīgākajiem zināmajiem asinsvadu sašaurinātājiem, un tas var veicināt arī fibrozi, šūnu proliferāciju, sirds hipertrofiju un remodelāciju, un tam ir iekaisumu veicinoša iedarbība. Šo iedarbību nodrošina endotelīna piesaistīšana ET_A un ET_B receptoriem, kas atrodas endotēlija un asinsvadu gludās muskulatūras šūnās. ET-1 koncentrācija audos un plazmā ir palielināta dažu sirds un asinsvadu slimību un saistaudu slimību gadījumos, to skaitā PAH, sklerodermijas, akūtas un hroniskas sirds mazspējas, miokarda išēmijas, sistēmiskas hipertensijas un aterosklerozes gadījumā, norādot uz iespējamu ET-1 lomu šo slimību patoģenēzē. PAH un sirds mazspējas gadījumā endotelīnu receptoru antagonisma trūkuma dēļ paaugstinātais ET-1 līmenis izteikti korelē ar slimības smagumu un prognozi.

Bosentāns konkurē ar ET-1 un citiem ET peptīdiem, piesaistoties ET_A un ET_B receptoriem, ar nedaudz augstāku afinitāti pret ET_A receptoriem ($K_i = 4,1\text{--}43$ nanomolāri) nekā pret ET_B receptoriem ($K_i = 38\text{--}730$ nanomolāri). Bosentāns ir specifisks ET receptoru antagonists un nesaistās pie citiem receptoriem.

Efektivitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem

Plaušu hipertensijas pētījumos dzīvniekiem regulāra iekšķīga bosentāna lietošana mazināja plaušu asinsvadu pretestību un plaušu asinsvadu un labā sirds kambara hipertrofiju. Dzīvnieku plaušu fibrozes gadījumā bosentāns mazināja kolagēna uzkrāšanos plaušās.

Efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar plaušu arteriālo hipertensiju

Divos randomizētos, dubultmaskētos, daudzcentru placebo kontrolētos pētījumos 32 (pētījums AC-052-351) un 213 (pētījums AC-052-352, BREATHE-1) pieaugušiem pacientiem ar III-IV funkcionālās klases PAH pēc PVO klasifikācijas (primāru plaušu hipertensiju vai sekundāru plaušu hipertensiju galvenokārt pacientiem ar sklerodermiju) 4 nedēļas tika lietots bosentāns 62,5 mg divas reizes dienā, šajos pētījumos pētītās uzturošās devas bija 125 mg divas reizes dienā AC-052-351 gadījumā, un 125 mg divas reizes dienā un 250 mg divas reizes dienā AC-052-352 gadījumā.

Bosentāns tika pievienots pacientu esošajai terapijai, kas varēja ietvert antikoagulantus, vazodilatatorus (piemēram, kalcija kanālu blokatorus), diurētiskos līdzekļus, skābekli un digoksīnu, bet ne epoprostenolu. Kontrolgrupa lietoja placebo plus esošo terapiju.

Primārais katra pētījuma mērķa kritērijs bija izmaiņas 6 minūšu iešanas distancē 12. nedēļā pirmajā pētījumā, un 16. nedēļā otrajā pētījumā. Abos pētījumos ārstēšana, izmantojot bosentānu, ievērojami palielināja slodzes toleranci. Ar placebo koriģētais iešanas distances pieaugums salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli katrā pētījumā primārajā mērķa kritērijā bija attiecīgi 76 metri ($p = 0,02$; t-tests) un 44 metri ($p = 0,0002$; *Mann-Whitney U tests*). Atšķirība starp grupām ar 125 mg devu divas reizes dienā un 250 mg devu divas reizes dienā, nebija statistiski nozīmīga, taču grupā, kas tika ārstēta ar 250 mg devu divas reizes dienā, bija vērojama lielāka slodzes panesības uzlabošanās tendence.

Uzlabošanās iešanas distancē bija novērojama pēc 4 nedēļu ārstēšanas, skaidri pamanāma tā bija pēc 8 nedēļu ārstēšanas un saglabājās līdz 28 nedēļām, dubultmaskētās terapijas pacientu apakšgrupā.

Veicot retrospektīvu analīzi pacientiem ar atbildes reakciju, kas pamatojās uz izmaiņām iešanas distancē, tika konstatēts, ka no 95 pacientiem, kas tika randomizēti bosentāna grupā, kura lietoja 125 mg devu divas reizes dienā placebo kontrolētos pētījumos, 8. nedēļā funkcionālā klase pēc PVO klasifikācijas un aizdusas simptomi bija uzlabojušies 66 pacientiem, 22 pacientiem stāvoklis bija

stabils, bet 7 pacientiem bija novērojama pasliktināšanās. Salīdzinot ar sākuma līmeni, 6 no 22 pacientiem, kam rādītāji bija stabili 8. nedēļā, novēroja uzlabošanos 12./16. nedēļā, bet 4 pacientiem bija vērojama pasliktināšanās. Salīdzinot ar sākuma līmeni, 3 no 7 pacientiem, kuriem novēroja pasliktināšanos 8. nedēļā, stāvoklis uzlabojās 12./16. nedēļā, bet 4 pacientiem bija vērojama pasliktināšanās.

Invazīvie hemodinamikas rādītāji tika izvērtēti tikai pirmajā pētījumā. Ārstēšana ar bosentānu izraisīja ievērojamu sirds indeksa paaugstināšanos kopā ar būtisku plaušu artērijas spiediena, plaušu asinsvadu rezistences un vidējā labā priekškambara spiediena pazemināšanos.

Izmantojot bosentāna terapiju, tika novērota PAH simptomu mazināšanās. Aizdusas rādītāji iešanas testu laikā ar bosentānu ārstētiem pacientiem liecināja par uzlabošanos. AC-052-352 pētījuma sākumā 92% no 213 pacientiem tika klasificēti kā III funkcionālās klases pacienti pēc PVO klasifikācijas, bet 8% - kā IV klases pacienti. Bosentāna terapijas izmantošana uzlaboja PVO funkcionālo klasi 42,4% pacientu (placebo 30,4%). Kopumā izmaiņas PVO funkcionālajā klasē abu pētījumu laikā bija ievērojami labākas pacientiem, kas tika ārstēti ar bosentānu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Ārstēšana ar bosentānu 28 nedēļu laikā bija saistīta ar ievērojamu klīniskās pasliktināšanās gadījumu skaita samazināšanos, salīdzinot ar placebo (attiecīgi 10,7% pret 37,1%; $p = 0,0015$).

Randomizētā, dubultmaskētā, daudzcentru, placebo kontrolētā pētījumā (AC-052-364; [EARLY]), 185 II funkcionālās klases plaušu arteriālās hipertensijas pacienti pēc PVO klasifikācijas (vidējais 6 minūšu iešanas distances attālums 435 metri, uzsākot pētījumu) saņēma bosentānu 62,5 mg divas reizes dienā 4 nedēļas un pēc tam 125 mg divas reizes dienā ($n = 93$), vai 6 mēnešus placebo ($n = 92$). Iesaistītajiem pacientiem PAH vai nu nebija iepriekš ārstēta ($n = 156$) vai arī viņi saņēma stabilu sildenafilu devu ($n = 29$). Saistītie primārie mērķa kritēriji bija procentuālās izmaiņas plaušu asinsvadu rezistences (PAR) rādītājos un 6 minūšu iešanas distances attāluma rādītāju izmaiņas no pētījuma uzsākšanas 6 mēnešu laikā, salīdzinot ar placebo. Turpmāk sniegtā tabula ilustrē protokolā iepriekš noteiktās analīzes.

	Plaušu asinsvadu rezistence (PAR) (din.s/cm ⁵)		6 minūšu iešanas distance (m)	
	Placebo (n =88)	Bosentāns (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentāns (n=86)
Sākuma stāvoklis (SS); vidējā standartnovirze (SN)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Izmaiņas no SS; vidējā SN	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Ārstēšanas efekts	-22,6%		19	
95% TI	-34, -10		-4, 42	
P-vērtība	< 0,0001		0,0758	

TI = ticamības intervāls; PAR = plaušu asinsvadu rezistence; SN = standartnovirze

Ārstēšana ar bosentānu bija saistīta ar klīniskās pasliktināšanās gadījumu, kuri tika definēti kā simptomu progresēšanas, hospitalizācijas sakarā ar PAH un nāves gadījumu kopums, skaita samazināšanos, salīdzinot ar placebo (proporcionālā riska samazināšanās 77%, 95% ticamības intervāls [TI] 20%–94%, $p = 0,0114$). Vadošais ārstēšanas efektivitātes rādītājs bija simptomu progresēšanas uzlabošanās. Bosentāna grupā bija viens hospitalizācijas gadījums un placebo grupā - 3 hospitalizācijas gadījumi saistībā ar PAH pasliktināšanos. Katrā dubultmaskētā 6 mēnešus ilgā pētījuma grupā bija tikai viens nāves gadījums, tādējādi nebija iespējams izdarīt secinājumus par dzīvildzes rādītājiem.

Ilgtermiņa lietošanas dati tika iegūti no 173 pacientiem, kurus ar bosentānu ārstēja EARLY pētījuma kontrolētajā fāzē un/vai kuriem placebo tika nomainīts uz bosentānu atklātajā pagarinājuma fāzē. Vidējais bosentāna lietošanas ilgums bija $3,6 \pm 1,8$ gadi (maksimāli 6,1 gads), 73% pacienti tika ārstēti vismaz 3 gadus, bet 62% vismaz 4 gadus. Atklātajā pētījuma pagarinājuma fāzē pacienti varēja saņemt papildu PAH ārstēšanu pēc nepieciešamības. Lielākajai daļai pacientu (61%) bija diagnosticēta idiopātiska vai pārmantota PAH. Kopumā 78% pacientu palika PVO klasifikācijas II funkcionālajā

klasē. Pacientu dzīvildzes rādītājs, izmantojot Kaplāna-Meijera metodi, 3 un 4 gadus pēc ārstēšanas uzsākšanas bija attiecīgi 90% un 85%. Tajos pašos laika punktos 88% un 79% pacientu PAH nepasliktinājās (pasliktināšanās tika definēta kā visu veidu nāve, plaušu transplantācija, priekškambaru septostomija un intravenoza vai subkutāna prostanoīdu terapija). Nav zināma relatīvā ietekme no iepriekšējās ārstēšanas ar placebo dubultmaskētajā fāzē un ar citām zālēm, kuru lietošana tika uzsākta atklātajā pagarinājuma fāzē.

Prospektīvā, daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā placebo kontrolētā pētījumā (AC-052-405 [BREATHE-5]) pacienti ar III funkcionālās klases PAH pēc PVO klasifikācijas un iedzimtu sirds slimību ar Eizenmenger (*Eisenmenger*) fizioloģiju 4 nedēļas saņēma bosentānu 62,5 mg divas reizes dienā un pēc tam turpmākās 12 nedēļas 125 mg ($n = 37$, no kuriem 31 bija šunts, galvenokārt, no labās uz kreiso pusi, divpusējs šunts) divas reizes dienā. Galvenais mērķis bija pierādīt, ka bosentāna lietošana nepasliktina hipoksēmiju. Pēc 16 nedēļām bosentāna grupā salīdzinājumā ar placebo grupu ($n = 17$) vidējais skābekļa piesātinājums palielinājās par 1,0% (95% TI – no 0,7 līdz 2,8%), pierādot, ka bosentāns nepasliktina hipoksēmiju. Bosentāna grupā izteikti samazinājās vidējā plaušu asinsvadu rezistence (efekts pārsvarā tika novērots pacientu apakšgrupā ar divpusēju intrakardiālu šuntu). Pēc 16 nedēļām placebo koriģētā vidējā 6 minūšu iešanas distance palielinājās par 53 metriem ($p = 0,0079$), atspoguļojot slodzes panesības pieaugumu. Atklātā pagarinājuma fāzē (AC-052-409) BREATHE-5 pētījumā divdesmit sešiem pacientiem, kas turpināja saņemt bosentānu vēl 24 ārstniecības nedēļas (vidējais ārstēšanas ilgums = $24,4 \pm 2,0$ nedēļas) efektivitāte pārsvarā saglabājās.

16 pacientiem ar III funkcionālās klases PAH pēc PVO klasifikācijas un HIV tika veikts nesalīdzinošs atklāts pētījums (AC-052-362; [BREATHE-4]). Pacienti ārstēšanā 4 nedēļas saņēma bosentānu 62,5 mg divas reizes dienā un pēc tam turpmākās 12 nedēļas – 125 mg divas reizes dienā. Pēc 16 ārstēšanas nedēļām novēroja būtisku slodzes panesības uzlabošanos salīdzinājumā ar stāvokli pētījuma sākumā: 6 minūšu iešanas testa distance vidēji palielinājās par 91,4 metriem no vidēji 332,6 metriem pētījuma sākumā ($p < 0,001$). Nav iespējams izdarīt oficiālus secinājumus par bosentāna ietekmi uz antiretrovirālo zāļu efektivitāti (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Nav pētījumu, kas parāda labvēlīgo Tracleer terapijas ietekmi uz dzīvildzi. Tomēr visiem 235 pacientiem, kas tika ārstēti ar bosentānu divos pivotālos placebo kontrolētos pētījumos (AC-052-351 un AC-052-352) un/vai divos nekontrolētos atklātos pētījuma pagarinājumos, tika reģistrēts ilgstošs vitalitātes stāvoklis. Vidējais bosentāna lietošanas ilgums bija 1,9 gadi \pm 0,7 gadi: [minimāli: 0,1 gads; maksimāli: 3,3 gadi], un pacienti tika novēroti vidēji $2,0 \pm 0,6$ gadus. Pacientu lielākai daļai tika diagnosticēta primārā plaušu hipertensija (PPH) (72%), un pacienti tika iedalīti III funkcionālajā klasē pēc PVO klasifikācijas (84%). Šajā kopējā populācijā pacientu dzīvildzes rādītājs, izmantojot Kaplāna-Meijera (*Kaplan-Meier*) metodi, 1 un 2 gadus pēc ārstēšanas uzsākšanas ar bosentānu bija attiecīgi 93% un 84%. Aplēstie dzīvildzes rādītāji bija zemāki pacientu apakšgrupā ar sekundāro plaušu arteriālo hipertensiju (PAH) sistēmiskās sklerodermijas gadījumos. Aplēstos rezultātus varēja ietekmēt 43/235 pacientiem uzsāktā ārstēšana ar epoprostenolu.

Pētījumi bērniem ar plaušu arteriālo hipertensiju

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentāna apvalkotās tabletes izvērtēja atklātā, nekontrolētā pētījumā 19 pediatrijas pacientiem ar PAH vecumā no 3 līdz 15 gadiem. Šis pētījums galvenokārt tika paredzēts kā farmakokinētisks pētījums (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem bija primāra plaušu hipertensija (10 pacientiem) vai ar iedzimtām sirds slimībām saistīta PAH (9 pacientiem), kura sākuma stāvoklī atbilda II funkcionālai klasei ($n = 15$, 79%) vai III funkcionālajai klasei ($n = 4$, 21%) pēc PVO klasifikācijas. Pētījums ilga 12 nedēļas, un pacienti tika sadalīti trīs grupās atbilstoši ķermeņa masai un lietoja bosentānu aptuveni 2 mg/kg divas reizes dienā. Puse pacientu katrā grupā jau bija ārstēti, intravenozi ievadot epoprostenolu, un epoprostenola deva pētījuma laikā palika nemainīga.

Hemodinamika tika noteikta 17 pacientiem. Vidējā sirds indeksa palielināšanās, salīdzinājumā ar stāvokli pētījuma sākumā, bija 0,5 l/min/m², vidējā plaušu arteriālā asinsspiediena samazināšanās bija 8 mmHg un vidējā plaušu asinsvadu pretestības samazināšanās bija 389 din·sek·cm⁻⁵. Šī hemodinamikas uzlabošanās salīdzinājumā ar pētījuma sākumu bija līdzīga gan pacientiem, kas

vienlaicīgi saņēma epoprostenolu, gan pacientiem, kas to nesaņēma. Izmaiņas slodzes testa rādītājos 12. nedēļā salīdzinājumā ar stāvokli pētījuma sākumā, bija ļoti atšķirīgas un nebūtiskas.

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

FUTURE 1 bija atklāts, nekontrolēts pētījums, kurā izmantoja bosentāna disperģējamo tablešu zāļu formu, ko lietoja uzturošā devā 4 mg/kg divas reizes dienā 36 pacientiem vecumā no 2 līdz 11 gadiem. Šis pētījums galvenokārt tika paredzēts kā farmakokinētisks pētījums (skatīt 5.2. apakšpunktu). Sākuma stāvoklī pacientiem bija idiopātiska (31 pacients [86%]) vai pārmantota (5 pacienti [14%]) PAH, kas atbilda II funkcionālajai klasei (n = 23, 64%) vai III funkcionālajai klasei (n = 13, 36%) pēc PVO klasifikācijas. Pētījumā FUTURE 1 pētījuma terapijas ilguma mediāna bija 13,1 nedēļa (diapazons: no 8,4 līdz 21,1). 33 no šiem pacientiem turpināja bosentāna terapiju ar disperģejamām tabletēm devā 4 mg/kg divas reizes dienā FUTURE 2 nekontrolētā pagarinājuma fāzē, kuras kopējā terapijas ilguma mediāna bija 2,3 gadi (diapazons: no 0,2 līdz 5,0 gadiem). Pētījuma FUTURE 1 sākuma stāvoklī 9 pacienti lietoja epoprostenolu, 9 pacientiem pētījuma laikā pirmo reizi tika uzsākta PAH specifiska terapija. Pēc 2 gadiem ar Kaplāna-Meijera metodi aprēķinot pacientu attiecību, kurai neattīstījās notikumi, kas liecina par PAH pasliktināšanos (nāve, plaušu transplantācija vai hospitalizācija PAH pasliktināšanās dēļ), tika iegūts rādītājs 78,9%. Vispārējās dzīvildzes rādītājs, ko pēc 2 gadiem aprēķināja ar Kaplāna-Meijera metodi, bija 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

Šajā atklātajā, randomizētajā pētījumā ar bosentāna 32 mg disperģējamo tablešu zāļu formu 64 bērni ar stabilu PAH vecumā no 3 mēnešiem līdz 11 gadiem tika randomizēti grupās, kas 24 nedēļas saņēma ārstēšanu ar bosentānu 2 mg/kg divas reizes dienā (n = 33) vai 2 mg/kg trīs reizes dienā (n = 31). 43 (67,2%) bija vecumā no ≥ 2 gadiem līdz 11 gadiem, 15 (23,4%) bija vecumā no 1 līdz 2 gadiem un 6 (9,4%) bija vecumā no 3 mēnešiem līdz 1 gadam. Šis pētījums galvenokārt tika paredzēts kā farmakokinētisks pētījums (skatīt 5.2. apakšpunktu), un efektivitātes mērķa kritēriji bija tikai eksperimentāli. PAH etioloģija atbilstoši *Dana Point* klasifikācijai bija šāda: idiopātiska PAH (46%), pārmantota PAH (3%), PAH pēc koriģējošas sirds operācijas (38%), PAH un iedzimtas sirdskaites kombinācija, kas saistīta ar sistēmiskiem-pulmonāliem šuntiem, tai skaitā Eizenmenger (*Eisenmenger*) sindromu (13%). Uzsākot ārstēšanu pētījuma ietvaros, pacienti atbilda I funkcionālajai klasei (n = 19, 29%), II funkcionālajai klasei (n = 27, 42%) vai III funkcionālajai klasei (n = 18, 28%) pēc PVO klasifikācijas. Iekļaušanas brīdī pacienti ārstēšanā lietoja PAH terapiju (visbiežāk 5. tipa fosfodiesterāzes inhibitora [sildenafilā] monoterapiju [35,9%], bosentāna monoterapiju [10,9%] un [10,9%] – bosentāna, iloprosta un sildenafilā kombināciju) un turpināja šo PAH terapiju pētījuma laikā.

Pētījuma sākumā mazāk nekā puse iekļauto pacientu (45,3% [29/64]) lietoja bosentāna monoterapiju, nekombinējot to ar citām PAH zālēm. 40,6% (26/64) turpināja bosentāna monoterapiju 24 pētījuma nedēļas bez PAH pasliktināšanās. Veicot kopējās iekļautās populācijas analīzi (64 pacienti), tika konstatēts, ka vairumam pacientu ārstēšanas periodā stāvoklis bija vismaz stabils (t.i., bez pasliktināšanās), pamatojoties uz nepediatriko, specifisko PVO funkcionālo klašu klasifikāciju (97% divas reizes dienā, 100% trīs reizes dienā) un ārsta vispārējo klīnisko novērtējumu (94% divas reizes dienā, 93% trīs reizes dienā). Pēc 24 nedēļām ar Kaplāna-Meijera metodi aprēķinot pacientu attiecību, kurai neattīstījās notikumi, kas liecina par PAH pasliktināšanos (nāve, plaušu transplantācija vai hospitalizācija PAH pasliktināšanās dēļ), tika iegūts rādītājs 96,9% un 96,7% attiecīgi grupā, kas lietoja zāles divas reizes dienā, un grupā, kas lietoja zāles trīs reizes dienā.

Netika iegūti pierādījumi, kas apstiprinātu klīnisku ieguvumu, lietojot 2 mg/kg trīs reizes dienā salīdzinājumā ar 2 mg/kg divas reizes dienā.

Pētījums, kas veikts jaundzimušiem bērniem ar jaundzimušo persistējošu plaušu hipertensiju (JPPH):

FUTURE 4 (AC-052-391)

Šis bija dubultakls, placebo kontrolēts, randomizēts pētījums priekšlaicīgi dzimušiem vai iznēsātiem bērniem (gestācijas vecums 36-42 nedēļas) ar JPPH. Pacienti, kuriem novēroja nepietiekamu atbildes reakciju uz inhalējamu slāpekļa oksīdu (iNO), neskatoties uz vismaz 4 stundu nepārtrauktu ārstēšanu, tika ārstēti ar bosentāna disperģejamām tabletēm devā 2 mg/kg divas reizes dienā (N = 13) vai placebo

(N = 8), ko ievadīja caur nazogastrālo zondi, lietojot kā papildterapiju iNO, līdz bija iespējama pilnīga atteikšanās no iNO vai tika konstatēta terapijas neveiksme (definēta kā nepieciešamība pēc ekstrakorporālās membrānu oksigenācijas [*extra-corporeal membrane oxygenation* – ECMO] vai cita pulmonāla vazodilatatora); ārstēšanas ilgums nepārsniedza 14 dienas.

Mediānais pētījuma terapijas ilgums bija 4,5 (diapazons 0,5-10,0) dienas bosentāna grupā un 4,0 (diapazons: 2,5-6,5) dienas placebo grupā.

Rezultāti neliecināja par papildu ieguvumu, lietojot bosentānu šai populācijai:

- laika mediāna pilnīgai iNO atcelšanai bija 3,7 dienas (95% ticamības intervāls [TI] 1,17; 6,95) bosentāna grupā un 2,9 dienas (95% TI 1,26; 4,23) placebo grupā (p = 0,34);
- laika mediāna pilnīgai atradināšanai no mehāniskās ventilēšanas bija 10,8 dienas (95% TI 3,21; 12,21 diena) bosentāna grupā un 8,6 dienas (95% TI 3,71; 9,66 dienas) placebo grupā (p = 0,24);
- vienam pacientam bosentāna grupā terapija bija neveiksmīga (nepieciešamība pēc ECMO atbilstoši protokola definīcijai), pamatojoties uz oksigenācijas indeksa vērtību pieaugumu 8 stundu laikā pēc pirmās pētījuma zāļu devas. Šis pacients atlaba 60 dienu novērošanas perioda laikā.

Kombinācija ar epoprostenolu

Bosentāna kombinācija ar epoprostenolu ir pētīta divos pētījumos: AC-052-355 (BREATHE-2) un AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 bija daudzcentru, randomizēts, dubultmaskēts paralēlu grupu pētījums, lai salīdzinātu bosentānu ar placebo 33 pacientiem ar smagu PAH, kuri vienlaicīgi saņēma epoprostenola terapiju. AC-052-356 bija nekontrolēts atklāts 12 nedēļu pētījums, kurā 10 no 19 pediatrijas pacientiem saņēma vienlaicīgi bosentānu un epoprostenola terapiju. Kombinācijas drošuma profils neatšķīrās no katra atsevišķā komponenta drošuma profila, un kombinēto terapiju labi panesa gan bērni, gan pieaugušie. Klīniskais ieguvums, lietojot kombinēto terapiju, netika konstatēts.

Sistēmiskā sklerodermija ar pirkstu čūlām

Divos randomizētos, dubultmaskētos, daudzcentru, ar placebo kontrolētos pētījumos 122 (pētījums AC-052-401, RAPIDS-1) un 190 (pētījums AC-052-331, RAPIDS-2) pieaugušiem pacientiem ar sistēmisko sklerodermiju un pirkstu čūlām (gan esošām pirkstu čūlām, gan arī pirkstu čūlām iepriekšējā gada laikā). Pētījumā AC-052-331, pacientiem bija vismaz viena nesena pirkstu čūla, un abos pētījumos 85% pacientu bija sākotnēji esošas pirkstu čūlas. Pēc četrus nedēļus bosentāna 62,5 mg devas izmantošanas divas reizes dienā uzturošā pētītā deva abos pētījumos bija 125 mg divas reizes dienā. Dubultmaskētās ārstēšanas ilgums bija 16 nedēļas pētījumam AC-052-401 un 24 nedēļas - pētījumam AC-052-331.

Sistēmiskās sklerodermijas un pirkstu čūlu fona terapija tika atļauta, ja tā nebija mainīta vismaz mēnesi pirms ārstēšanas uzsākšanas, kā arī dubultmaskētā pētījuma laikā.

Jauno pirkstu čūlu veidošanās, salīdzinot rādītājus sākuma stāvoklī ar pētījuma rezultātiem bija primārais abu pētījumu mērķa kritērijs. Izmantojot bosentāna terapiju, tika novēroti retāki jaunu čūlu veidošanās gadījumi ārstēšanas laikā, salīdzinot ar placebo. Pētījumā AC-052-401, izmantojot 16 nedēļu ilgu dubultmaskētu terapiju, pacientiem bosentāna grupā veidojās vidēji 1,4 jaunas pirkstu čūlas, salīdzinot ar 2,7 jaunām pirkstu čūlām placebo grupā (p = 0,0042). Pētījumā AC-052-331, izmantojot 24 nedēļu ilgu dubultmaskētu terapiju, atbilstošie rezultāti bija 1,9, salīdzinot ar 2,7 jaunām čūlām placebo grupā (p = 0,0351). Abos pētījumos ar bosentānu ārstētiem pacientiem novēroja mazāk jaunu pirkstu čūlu veidošanās gadījumu pētījuma laikā, kā arī pagāja ilgāks laiks, līdz radās jaunas pirkstu čūlas, salīdzinot ar placebo grupu. Bosentāna iedarbība attiecībā uz jaunu pirkstu čūlu skaita samazināšanu bija vairāk izteikta pacientiem ar daudzām pirkstu čūlām.

Nevienā pētījumā netika konstatēta bosentāna ietekme uz pirkstu čūlu sadzīšanas laiku.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Bosentāna farmakokinētiskās īpašības galvenokārt ir dokumentētas veseliem cilvēkiem. Ierobežoti pacientu dati norāda, ka bosentāna iedarbība uz pieaugušiem PAH pacientiem ir apmēram 2 reizes lielāka nekā uz veseliem pieaugušiem cilvēkiem.

Veseliem cilvēkiem bosentāna farmakokinētika ir atkarīga no devas un laika. Klīrenss un izkļiedes tilpums samazinās, palielinot intravenozo devu un pieaugot laikam. Pēc iekšķīgas lietošanas sistēmiskā iedarbība ir proporcionāla devai, ja deva ir līdz 500 mg. Ja iekšķīgi lietotās devas ir lielākas, C_{max} un AUC pieaug mazāk salīdzinājumā ar proporcionalitāti devai.

Uzsūkšanās

Veseliem cilvēkiem bosentāna absolūtā biopieejamība ir apmēram 50%, un to neietekmē uzturs. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3–5 stundu laikā.

Izkļiede

Bosentāns lielā mērā saistās (> 98%) ar plazmas proteīniem, galvenokārt albumīnu. Bosentāns neiekļūst eritrocītos.

Pēc 250 mg intravenozas devas ievadīšanas noteiktais sadalījuma tilpums bija apmēram 18 litri (V_{ss}).

Biotransformācija un eliminācija

Klīrenss pēc vienreizējas 250 mg intravenozas devas ievadīšanas bija 8,2 l/stundā. Beigu eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) ir 5,4 stundas.

Daudzkārtēju devu gadījumā bosentāna koncentrācija plazmā pakāpeniski samazinās līdz 50-65% no koncentrācijas, ko novēro pēc vienreizējas devas lietošanas. Šo samazināšanos, iespējams, izraisa metabolismā iesaistīto aknu enzīmu pašindukcija. Līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3-5 dienu laikā.

Pēc metabolizācijas aknās, piedaloties citohroma P450 izoenzīmiem CYP2C9 un CYP3A4, bosentāns tiek eliminēts ar žults ekskrecijas palīdzību. Mazāk nekā 3% no iekšķīgi lietotās devas tiek izvadīti ar urīnu.

Bosentāns veido trīs metabolītus, un tikai viens no tiem ir farmakoloģiski aktīvs. Šis metabolīts galvenokārt tiek izvadīts ar žulti neizmainītā veidā. Pieaugušiem pacientiem aktīvā metabolīta iedarbība ir spēcīgāk izteikta nekā veseliem cilvēkiem. Pacientiem ar holestāzes pazīmēm var būt palielināta aktīvā metabolīta iedarbība.

Bosentāns ir CYP2C9, CYP3A4 un, iespējams, arī CYP2C19 un P-glikoproteīna inducētājs. *In vitro* bosentāns inhibē žults sāļu eksporta sūkņu darbību hepatocītu kultūrā.

In vitro dati parādīja, ka bosentānam nav nozīmīgas inhibējošas iedarbības uz pārbaudītajiem CYP izoenzīmiem (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Līdz ar to nav paredzams, ka bosentāns paaugstinās to zāļu koncentrāciju plazmā, kuras šie enzīmi metabolizē.

Dažādu zāļu veidu salīdzinājums

Krusteniskā farmakokinētikas pētījumā (AC-052-116), 16 veseli pieaugušie pacienti saņēma 62,5 mg bosentāna 62,5 mg apvalkotu tablešu veidā vai 64 mg bosentāna 32 mg disperģējamu tablešu veidā. Pēc disperģējamo tablešu lietošanas bosentāna iedarbība bija zemāka nekā pēc apvalkoto tablešu lietošanas (AUC_{0-∞} ģeometrisko vidējo attiecība bija 0,87 [90% CI: 0,78, 0,97]). Bosentāna T_{max} un $t_{1/2}$ nenovēroja būtiskas atšķirības starp zāļu veidiem.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Pamatojoties uz katra rādītāja izpēti, nav paredzams, ka pieaugušiem pacientiem bosentāna farmakokinētiku jebkādā mērā ietekmē dzimums, ķermeņa masa, rase vai vecums.

Pediātriskā populācija

Pediātriskiem pacientiem farmakokinētika tika pētīta 4 klīniskajos pētījumos (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 un FUTURE-4, skatīt 5.1. apakšpunktu). Tā kā nav pietiekamu datu par bērniem vecumā līdz 2 gadiem, farmakokinētika šajā vecuma kategorijā joprojām nav pietiekami aprakstīta.

Pētījumā AC-052-356 (BREATHE-3) tika pētīta vienreizēju un daudzkārtēju iekšķīgi lietotu bosentāna devu apvalkotu tablešu veidā farmakokinētika 19 bērniem vecumā no 3 līdz 15 gadiem ar PAH, kuriem devas tika noteiktas atkarībā no ķermeņa masas, lietojot 2 mg/kg divas reizes dienā. Šajā pētījumā bosentāna iedarbība ar laiku samazinājās veidā, kas atbilst zināmajām bosentāna pašindukcijas īpašībām. Vidējās AUC (CV%) bosentāna vērtības pediātrijas pacientiem, kas tika ārstēti ar 31,25, 62,5 vai 125 mg devām divas reizes dienā, bija attiecīgi 3496 (49), 5428 (79) un 6124 (27) ng/h/ml un bija zemākas nekā 8149 (47) ng/h/ml, kas tika novērota pieaugušiem pacientiem ar PAH, kas saņēma 125 mg devu 2 reizes dienā. Līdzsvara koncentrācijā plazmā sistēmiskā iedarbība pediātrijas pacientiem ar ķermeņa masu 10–20, 20–40 un > 40 kg, bija attiecīgi 43%, 67% un 75% no pieaugušo sistēmiskās iedarbības.

Pētījumā AC-052-365 (FUTURE 1) 36 bērni ar PAH vecumā no 2 līdz 11 gadiem tika ārstēti ar disperģējamām tabletēm. Netika novērots rādītāju pieaugums proporcionāli devai, tā kā bosentāna plazmas līdzsvara koncentrācijas un AUC bija līdzīgas, lietojot perorāli 2 un 4 mg/kg devas (AUC_τ: 3577 ng·h/ml un 3371 ng·h/ml attiecīgi devai 2 mg/kg divas reizes dienā un 4 mg/kg divas reizes dienā). Vidējā bosentāna iedarbības efektivitāte šiem pediātriskiem pacientiem bija apmēram puse no iedarbības efektivitātes pieaugušiem pacientiem, kas saņēma 125 mg uzturošo devu divas reizes dienā, bet rezultātos bija ievērojama sakritība, salīdzinot ar pieaugušiem.

Pētījumā AC-052-373 (FUTURE 3), kurā tika lietotas disperģējamās tabletes, bosentāna iedarbība pacientiem, kuri lietoja 2 mg/kg divas reizes dienā, bija līdzīga iedarbībai pētījumā FUTURE 1. Visai populācijai (n = 31) deva 2 mg/kg divas reizes dienā radīja ikdienas iedarbību 8535 ng h/ml; AUC_τ bija 4268 ng·h/ml (CV: 61%). Pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz 2 gadiem ikdienas iedarbība bija 7879 ng·h/ml; AUC_τ bija 3939 ng·h/ml (CV: 72%). Pacientiem vecumā no 3 mēnešiem līdz 1 gadam (n = 2) AUC_τ bija 5914 ng·h/ml (CV: 85%), bet pacientiem vecumā no 1 līdz 2 gadiem (n = 7) AUC_τ bija 3507 ng·h/ml (CV: 70%). Pacientiem, kas vecāki par 2 gadiem (n = 22), ikdienas iedarbība bija 8820 ng·h/ml; AUC_τ bija 4410 ng·h/ml (CV: 58%). Lietojot bosentāna devu 2 mg/kg trīs reizes dienā, iedarbība nepalielinājās; ikdienas iedarbība bija 7275 ng·h/ml (CV: 83%, n = 27).

Pamatojoties uz BREATHE-3, FUTURE 1 un FUTURE-3 pētījumu rezultātiem, bosentāna iedarbība sasniedz līdzsvara koncentrāciju, lietojot zemākas devas pediātriskiem pacientiem salīdzinājumā ar pieaugušiem, un devas, kas lielākas par 2 mg/kg divas reizes dienā (4 mg/kg divas reizes dienā vai 2 mg/kg trīs reizes dienā), neradīs lielāku bosentāna terapijas iedarbību pediātriskiem pacientiem.

Pētījumā AC-052-391 (FUTURE 4), kas tika veikts jaundzimušajiem, pirmās devas intervāla laikā bosentāna koncentrācija palielinājās nepārtraukti, bet lēnām, nodrošinot nelielu iedarbību (AUC₀₋₁₂ asinīs: 164 ng·h/ml, n = 11). Līdzsvara koncentrācijā, AUC_τ bija 6165 ng·h/ml (CV: 133%, n = 7), kas ir līdzīgs iedarbībai, ko novēroja pieaugušiem pacientiem ar PAH, kas lietoja 125 mg divas reizes dienā, ņemot vērā asins/plazmas izkliedes koeficientu 0,6.

Nav zināma šī atklājuma ietekme uz hepatotoksiskumu. Dzimums un intravenoza epoprostenola vienlaicīga lietošana būtiski neietekmēja bosentāna farmakokinētiku.

Aknu darbības traucējumi

Nav novērotas būtiskas izmaiņas farmakokinētikā pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* A klase). Bosentāna līdzsvara koncentrācijas AUC bija par 9% augstāka un aktīvā metabolīta Ro 48-5033 AUC bija par 33% augstāka pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselīgiem brīvprātīgajiem.

Vidēji smagu aknu darbības traucējumu (*Child-Pugh* B klase) ietekme uz bosentāna farmakokinētiku un tā primāro metabolītu Ro 48-5033 tika izmeklēta pētījumā, kurā piedalījās 5 pacienti ar plaušu hipertensiju, kas saistīta ar portālo hipertensiju un *Child-Pugh* B klases aknu darbības traucējumiem un 3 pacienti ar plaušu arteriālo hipertensiju citu cēloņu dēļ un normālu aknu funkciju. Pacientiem ar *Child-Pugh* B klases aknu darbības traucējumiem vidējais (95% TI) bosentāna līdzsvara koncentrācijas AUC bija 360 (212-613) ng·h/ml, t.i., 4,7 reizes augstāks, un vidējais (95% TI) aktīvā metabolīta Ro 48-5033 AUC bija 106 (58,4-192) ng·h/ml, t.i., 12,4 reizes augstāks nekā pacientiem ar normālu aknu funkciju (bosentāns: vidējais [95%TI] AUC: 76,1 [9,07-638] ng·h/ml; Ro 48-5033: vidējais [95% TI] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng·h/ml). Lai arī iekļauto pacientu skaits bija ierobežots un ar augstu variabilitāti, dati liecina par ievērojamu bosentāna un tā primārā metabolīta Ro 48-5033 iedarbības pieaugumu pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* B klase).

Nav pētīta bosentāna farmakokinētika pacientiem ar *Child-Pugh* C klases aknu darbības traucējumiem, un Tracleer ir kontrindicēts pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem, t.i. *Child-Pugh* B vai C klase (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 15–30 ml/min) bosentāna koncentrācija plazmā pazeminājās par apmēram 10%. Salīdzinot ar cilvēkiem, kuriem ir normāla nieru darbība, bosentāna metabolītu koncentrācija plazmā šiem pacientiem palielinājās apmēram 2 reizes. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas koriģēšana nav nepieciešama. Nav īpašas pieredzes ar pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze. Pamatojoties uz fizikāli ķīmiskām īpašībām un augsto saistīšanās spēju ar proteīniem, nav paredzams, ka bosentāns tiks būtiskā daudzumā izdalīts no cirkulācijas dialīzes laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Divus gadus ilgais kancerogenitātes pētījums ar pelēm liecināja, ka bosentāna koncentrācija plazmā, kas 2-4 reizes pārsniedz terapeitiskās devas radītu koncentrāciju cilvēkiem, peļu tēviņiem, bet ne mātītēm, palielinās kombinētu aknu šūnu adenomu un karcinomu sastopamības biežums. Žurku tēviņiem, bet ne mātītēm, 2 gadus ilga iekšķīga bosentāna lietošana radīja nelielu, bet nozīmīgu kombinētu vairogdziedzera folikulāro šūnu adenomu un karcinomu sastopamības biežuma palielināšanos, ja bosentāna koncentrācija plazmā apmēram 9 līdz 14 reizes pārsniedza terapeitisko devu radīto koncentrāciju cilvēkiem. Bosentāna genotoksicitātes testi bija negatīvi. Žurkām bosentāns izraisīja nelielus vairogdziedzera hormonu līdzsvara traucējumus. Tomēr nav pierādījumu par bosentāna ietekmi uz vairogdziedzera funkciju (tiroksīnu, TSH) cilvēkiem.

Nav zināma bosentāna ietekme uz mitohondriju funkciju.

Bosentāns ir teratogēns žurkām, ja plazmas koncentrācijā vairāk nekā 1,5 reizes pārsniedz terapeitiskās devas koncentrāciju cilvēkiem. Teratogēniskā iedarbība, ieskaitot galvas, sejas un galveno asinsvadu defektus, ir atkarīga no devas. Līdzīgi defekti, kas novēroti, lietojot citus ET receptora antagonistus un ET lielās devās pelēm, norāda uz zāļu klases iedarbību. Sievietēm reproduktīvā vecumā jāievēro atbilstoša piesardzība (skatīt 4.3., 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Grauzējiem ilgstoša endotelīna receptoru antagonistu lietošana ir saistīta ar sēklinieku kanāliņu atrofiju un fertilitātes traucējumiem.

Fertilitātes pētījumos žurku tēviņiem un mātītēm netika novērota ietekme uz spermatozoīdu skaitu, kustīgumu un dzīvotspēju, vai arī uz pārošanās aktivitāti vai fertilitāti pie iedarbības, kas attiecīgi 21 un 43 reizes pārsniedza paredzamo terapeitisko koncentrāciju cilvēkiem, kā arī nebija vērojama negatīva ietekme uz embrija attīstību pirms implantācijas vai implantāciju.

Žurkām, kuras perorāli divus gadus saņēma bosentānu devā, kas nepārsniedza 125 mg/kg dienā (aptuveni 4 reizes lielāka deva, nekā maksimālā ieteicamā deva cilvēkam [MIDC] un zemākā testētā deva), novēroja nedaudz biežāku sēklinieku kanāliņu atrofiju, taču to nenovēroja, 6 mēnešus lietojot devas, kas nepārsniedza 1500 mg/kg/dienā (aptuveni 50 reizes pārsniedz MIDC). Juvenīlo žurku toksicitātes pētījumā, kurā žurkas ārstēja no 4. dienas pēc piedzimšanas līdz pieaugušo vecumam, pēc zīdīšanas perioda beigām tika konstatēts samazināts sēklinieku un sēklinieku piedēkļu absolūtais svars, kā arī samazināts spermatozoīdu skaits sēklinieku piedēkļos. NOAEL (*no-observed-adverse-effect-level* – iedarbības līmenis, pie kura nenovēro nevēlamās blakusparādības) bija attiecīgi 21 reizi (21. dienā pēc piedzimšanas) un 2,3 reizes (69. dienā pēc piedzimšanas) lielāks nekā terapeitiskā iedarbība cilvēkam.

Tomēr, 21. dienā pēc piedzimšanas, sasniedzot iedarbību, kas 7 reizes (tēviņiem) un 19 reizes (mātītēm) pārsniedza terapeitisko iedarbību cilvēkam, netika novērota ietekme uz vispārējo attīstību, augšanu, jušanas, kognitīvo funkciju un reproduktīvo funkciju. Pieaugušo vecumā (69. dienā pēc piedzimšanas) netika novērota bosentāna ietekme pie iedarbības, kas 1,3 reizes (tēviņi) un 2,6 reizes (mātītes) pārsniedza terapeitisko iedarbību bērniem ar PAH.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze
Bezūdens kalcija hidrogēfosfāts
Kroskarmelozes nātrija sāls
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Vīnskābe
Tutti frutti aromātviela
Aspartāms (E951)
Kālija acesulfāms
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi

Pārdalītās disperģējamās tabletes atlikušās daļas var uzglabāt istabas temperatūrā, un tās jāizmanto 7 dienu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija /alumīnija atlobāmie-izspiežamie blisteri, kas satur 14 disperģējamās tabletes.
Kastīte satur 56 disperģējamās tabletes.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Katra disperģējamā tablete ir ievietota bērniem neatveramā blisterī.

Katru disperģējamo tableti var izšķīdināt ūdenī, lai veidotos šķidra zāļu forma, ieliekot tableti karotē ar nelielu ūdens daudzumu, tomēr tam jābūt pietiekamam, lai ūdens pārklātu tableti. Kad tablete ir pilnīgi izšķīdusi, dodiet šķīdumu pacientam.

Ja nepieciešams, disperģējamo tableti var sadalīt, pārdalot to pa dalījuma līnijām tabletes virsmā. Turiet tableti starp īkšķi un rādītājpirkstu vienā līnijas pusē, kas vērsta uz augšu, un pārdaliet tableti pa līniju (skatiet attēlu).



Pārdalītās disperģējamās tabletes atlikušās daļas var uzglabāt istabas temperatūrā, un tās ir jāizlieto 7 dienu laikā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/220/006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2002. gada 15. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2012. gada 20. aprīlis.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu PSUR, ieskaitot ziņojumus par aknām, iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Izglītojošā programma sastāv no pacienta brīdinājuma kartītes, kas atrodas pacienta rīcībā. Pacienta brīdinājuma kartītes vispārējais mērķis ir izglītēt pacientus par svarīgu drošuma informāciju, kas pacientiem ir jāzina pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Tracleer un tās laikā.

Pacienta brīdinājuma kartītes, kas ir iepakojuma sastāvdaļa, konkrētais mērķis ir:

- veicināt pacientu izpratni par nepieciešamību regulāri veikt asins analīzes aknu darbības pārbaudei;
- informēt pacientus par nepieciešamību izvairīties no grūtniecības un nodrošināt efektīvas kontracepcijas metodes izmantošanu.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTES AR 14, 56 UN 112 TABLETĒM**

KASTĪTE/BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tracleer 62,5 mg apvalkotās tabletes

bosentanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 62,5 mg bosentāna (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

112 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tracleer 62,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTES AR 56 UN 112 TABLETĒM**

KASTĪTE/BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tracleer 125 mg apvalkotās tabletes

bosentanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 125 mg bosentāna (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 apvalkotās tabletes

112 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tracleer 125 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTE AR 56 TABLETĒM**

KASTĪTE/BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tracleer 32 mg disperģējamās tabletes

bosentanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra disperģējamā tablete satur 32 mg bosentāna (monohidrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Aspartāms (E951), sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

Aspartāms (E951) var būt kaitīgs cilvēkiem, kuriem ir fenilketonūrija.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 disperģējamās tabletes (14 x 4)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/220/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Tracleer 32 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ
IEPAKOJUMA
KASTĪTE AR 56 TABLETĒM**

MARKĒJUMS UZ KASTĪTES UN PUDELES/ PUDELĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tracleer 62,5 mg apvalkotās tabletes

bosentanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 62,5 mg bosentāna (monohidrāta veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

Izlietot 30 dienu laikā pēc pirmās atvēršanas

Atvēršanas datums:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/220/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ (SPĒKĀ TIKAI KASTĪTĒM)

Tracleer 62,5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS (SPĒKĀ TIKAI KASTĪTĒM)

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA (SPĒKĀ TIKAI KASTĪTĒM)

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ
IEPAKOJUMA
KASTĪTE AR 56 TABLETĒM**

MARKĒJUMS UZ KASTĪTES UN PUDELES/ PUDELĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tracleer 125 mg apvalkotās tabletes

bosentanum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 125 mg bosentāna (monohidrāta veidā)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

56 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Nenorīt desikantu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

Izlietot 30 dienu laikā pēc pirmās atvēršanas

Atvēršanas datums:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/02/220/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ (SPĒKĀ TIKAI KASTĪTĒM)

Tracleer 125 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS (SPĒKĀ TIKAI KASTĪTĒM)

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA (SPĒKĀ TIKAI KASTĪTĒM)

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tracleer 62,5 mg apvalkotās tabletes

bosentanum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag Int

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tracleer 125 mg apvalkotās tabletes

bosentanum

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag Int

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tracleer 32 mg disperģejamās tabletes

bosentanum

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Janssen-Cilag Int

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP {MM/GGGG}

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

**BRĪDINĀJUMA KARTĪTE
PACIENTAM**

((Pirmais vāks))

Svarīgi drošuma brīdinājumi pacientiem, kas lieto

Tracleer (bosentanu)

Šī kartīte satur svarīgu informāciju par Tracleer. Lūdzu, rūpīgi izlasiet šo kartīti pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Tracleer.

Jūsu vārds: _____

Ārsts, kas izrakstījis zāles: _____

Ja rodas jautājumi par Tracleer, vaicājiet ārstam.

Janssen-Cilag International NV

((Aizmugures vāks))

Kontracepcija

Vai Jūs pašlaik lietojat kontracepcijas līdzekļus?

Jā

Nē

Ja „Jā”, tad uzrakstiet šo kontracepcijas līdzekļu nosaukumus:

Parādiet šo kartīti savam ārstam vai ginekologam nākamā apmeklējumā laikā, un viņš/viņa Jūs informēs, vai nav nepieciešams izmantot papildu vai alternatīvas kontracepcijas metodes.

((1. iekšējā lappuse))

Rūpīgi izlasiet šo lappusi, ja esat sieviete reproduktīvā vecumā

Grūtniecība

Tracleer var nodarīt kaitējumu augļa attīstībai. Tādēļ Tracleer nedrīkst lietot grūtniecības laikā, un Jūs nedrīkstat palikt stāvoklī Tracleer lietošanas laikā.

Turklāt, ja Jums tiek ārstēta plaušu hipertensijas slimība, grūtniecība var ievērojami pasliktināt Jūsu slimības simptomus. Ja Jums liekas, ka iestājusies grūtniecība, pastāstiet par to savam ārstam vai ginekologam.

Kontracepcija

Hormonālie kontracepcijas līdzekļi, piemēram, perorālie vai kontracepcijas tabletes, injekciju preparāti, implantīti vai plāksteri nespēj droši aizsargāt no grūtniecības iestāšanās laikā ar Tracleer. Jums nepieciešams izmantot barjerveida kontracepciju – prezervatīvu, diafragmu vai vaginālo sūkli papildus jebkurai hormonālās kontracepcijas metodei. Noteikti apspriediet ar savu ārstu vai ginekologu visus nepieciešamos jautājumus – aizpildiet šīs kartītes aizmugurējo daļu un aiznesiet to savam ārstam vai ginekologam nākamā apmeklējuma laikā.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Tracleer un tās laikā ik mēnesi nepieciešams veikt grūtniecības testu, pat ja Jūs uzskatāt, ka Jums nav iestājusies grūtniecība.

Pirmā ikmēneša grūtniecības testa datums: _____

((2. iekšējā lappuse))

Asins analīze aknu funkciju pārbaudei

Dažiem pacientiem, kas saņēma Tracleer, tika konstatētas novirzes aknu funkciju testos. Ārstēšanas laikā ar Tracleer, ārsts nozīmēs Jums regulāras asins analīzes, lai pārbaudītu izmaiņas Jūsu aknu darbībā.

**Neaizmirstiet katru mēnesi veikt asins analīzi aknu funkcijas pārbaudei.
Papildu tests tiks veikts 2 nedēļas pēc devas palielināšanas.**

Pirmās ikmēneša pārbaudes datums: _____

Aknu asins analīzes ikmēneša pārbaudes grafiks

Jan. _____

Maijs _____

Sept. _____

Feb. _____

Jūn. _____

Okt. _____

Mar. _____

Jūl. _____

Nov. _____

Apr. _____

Aug. _____

Dec. _____

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Tracleer 62,5 mg apvalkotās tabletes

Tracleer 125 mg apvalkotās tabletes

bosentanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tracleer un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Tracleer lietošanas
3. Kā lietot Tracleer
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tracleer
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tracleer un kādam nolūkam tās lieto

Tracleer tabletes satur bosentanu, kas bloķē dabīgo hormonu endotelīnu-1 (ET-1), kas izraisa asinsvadu sašaurināšanos. Tracleer izraisa asinsvadu paplašināšanos un pieder zāļu grupai, kuru sauc par endotelīna receptoru antagonistiem.

Tracleer lieto, lai ārstētu:

- **plaušu arteriālo hipertensiju (PAH):** PAH ir slimība, kas izpaužas ar izteiktu asinsvadu sašaurināšanos plaušās, izraisot augstu asinsspiedienu asinsvados (plaušu artērijās), pa kuriem asinis plūst no sirds uz plaušām. Šis spiediens asinsvados samazina skābekļa daudzumu, kas var nokļūt asinīs plaušās, apgrūtinot fiziskās aktivitātes. Tracleer paplašina plaušu artērijas, atvieglojot sirdij sūknēt asinis caur tām. Tādējādi tiek pazemināts asinsspiediens un atviegloti simptomi.

Tracleer lieto, lai ārstētu pacientus ar III funkcionālās klases PAH, uzlabotu slodzes panesamību (spēju veikt fiziskās aktivitātes) un mazinātu simptomus. „Funkcionālā klase” atspoguļo slimības smaguma pakāpi: „III funkcionālā klase” nozīmē ievērojamus fiziskās aktivitātes ierobežojumus. Pozitīva iedarbība novērota arī pacientiem ar „II funkcionālās klases” PAH. „II funkcionālā klase” nozīmē vieglus fiziskās aktivitātes ierobežojumus. Tracleer lietošana indicēta šādu PAH formu gadījumā:

- primāra (bez noteikta cēloņa vai pārmantota);
- sklerodermijas izraisīta (sklerodermija jeb sistēmiskā sklerodermija ir slimība, kas izpaužas ar patoloģisku ādu un citus orgānus balstošo saistaudu augšanu);
- pārmantotu (iedzimtu) sirdskaišu ar šuntiēm (patoloģiski savienojumi) izraisītu patoloģisku asins plūsmu sirdī un plaušās.
- **roku un kāju pirkstu čūlas:** pieaugušajiem pacientiem, kuriem novēro sklerodermiju. Tracleer mazina jaunizveidojušos roku pirkstu un kāju pirkstu čūlu skaitu.

2. Kas jāzina pirms Tracleer lietošanas

Nelietojiet Tracleer šādos gadījumos

- **ja Jums ir alerģija pret bosentanu** vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;

- **ja Jums ir aknu darbības traucējumi** (jautājiet ārstam);
- **ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai grūtniecība var iestāties** nedrošas kontraceptīvās metodes lietošanas rezultātā. Lūdzu izlasiet informāciju sadaļā „Kontraceptīvie līdzekļi” un „Citas zāles un Tracleer”;
- **ja Jūs lietojat ciklosporīnu A** (zāles, kas tiek lietotas pēc transplantācijas vai psoriāzes ārstēšanai).

Ja kāds no iepriekšminētajiem attiecas uz Jums, ziņojiet ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pārbaudes, kuras ārsts veiks pirms ārstēšanas sākšanas:

- asins analīzes aknu darbības pārbaudei;
- asins analīzes, lai noteiktu anēmiju (zems hemoglobīna līmenis);
- grūtniecības testus sievietēm reproduktīvā vecumā.

Dažiem pacientiem, kas lietoja Tracleer, tika konstatētas novirzes aknu funkcijas testos un anēmija (zems hemoglobīna līmenis).

Pārbaudes, kuras ārsts veiks ārstēšanas laikā

Tracleer lietošanas laikā ārsts nozīmēs Jums regulāras asins analīzes, lai noteiktu izmaiņas Jūsu aknu darbībā un hemoglobīna līmenī.

Lūdzu, skatiet „Pacienta brīdinājuma kartīti” (tā ietverta Tracleer tablešu iepakojumā), kurā sniegta informācija par šiem testiem. Ir ļoti svarīgi, lai Jūs veiktu regulāras asins analīzes Tracleer lietošanas laikā. Mēs iesakām pierakstīt Jūsu pēdējās un arī nākamās analīzes datumu (lūdziet, lai ārsts pasaka datumu) „Pacienta brīdinājuma kartītē”, kas Jums palīdzēs atcerēties, kad veicama nākamā analīze.

Asins analīzes aknu darbības pārbaudei

Tās tiks veiktas katru mēnesi Tracleer terapijas laikā. Divas nedēļas pēc devas palielināšanas tiks veikts papildu tests.

Asins analīzes anēmijas pārbaudei

Tās tiks veiktas katru mēnesi pirmajos četros ārstēšanas mēnešos, pēc tam ik pēc 3 mēnešiem, jo pacientiem, kas lieto Tracleer, var attīstīties anēmija.

Ja šo analīžu rezultāti liecinās par kādām izmaiņām, ārsts var nolemt samazināt devu vai pārtraukt ārstēšanu ar Tracleer un veikt sīkāku izmeklēšanu, lai konstatētu iemeslu.

Bērni un pusaudži

Tracleer lietošana pediatrijas pacientiem ar sistēmisko sklerodermiju un esošām pirkstu čūlām nav ieteicama. Lūdzu, skatīt arī 3. punktu „Kā lietot Tracleer”.

Citas zāles un Tracleer

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja Jūs lietojat:

- ciklosporīnu A (zāles, kuras izmantojamas pēc transplantācijas, kā arī psoriāzes ārstēšanai), jo tās nedrīkst lietot kopā ar Tracleer;
- sirolīmu vai takrolīmu, zāles kuras izmantojamas pēc transplantācijas, jo lietošana vienlaicīgi ar Tracleer nav ieteicama;
- glibenklamīdu (diabēta ārstēšanai), rifampicīnu (tuberkulozes ārstēšanai), flukonazolu (sēnīšu infekciju ārstēšanai), ketokonazolu (zāles, ko lieto Kušinga sindroma ārstēšanai), vai nevirapīnu (HIV infekcijas ārstēšanai), jo lietošana vienlaicīgi ar Tracleer nav ieteicama;
- citas zāles HIV infekcijas ārstēšanai, jo var būt nepieciešama īpaša novērošana, lietojot vienlaicīgi ar Tracleer;
- hormonālos kontracepcijas līdzekļus, kas nav efektīvi kā vienīgā kontracepcijas metode, ja Jūs lietojat Tracleer. Tracleer tablešu iepakojumā Jūs atradīsiet „Pacienta brīdinājuma kartīti”, kas Jums rūpīgi jāizlasa. Ārsts un/vai ginekologs noteiks Jums piemērotu kontracepcijas metodi;

- citas zāles plaušu hipertensijas ārstēšanai: sildenafilu un tadalafilu;
- varfarīnu (antikoagulants);
- simvastatīnu (lieto hiperholesterinēmijas ārstēšanai).

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Tracleer neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr Tracleer var izraisīt hipotensiju (asinsspiediena samazināšanos), kas var izsaukt reiboni, ietekmēt Jūsu redzi un ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tādēļ, ja jūtat reiboni vai Jums ir neskaidra redze, lietojot Tracleer, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiat iekārtas un mehānismus.

Sievietes reproduktīvā vecumā

NELIETOJIET Tracleer, ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību.

Grūtniecības testi

Tracleer var kaitēt nedzimušam bērnam, kas ieņemts pirms terapijas sākuma vai tās laikā. Ja esat sieviete, kurai varētu iestāties grūtniecība, ārsts lūgs jums veikt grūtniecības testu pirms Tracleer lietošanas uzsākšanas un regulāri Tracleer lietošanas laikā.

Kontraceptīvie līdzekļi

Ja esat sieviete vecumā, kad iespējama grūtniecības iestāšanās, lietojiet drošu pretapaugļošanās līdzekli (kontracepciju) Tracleer lietošanas laikā. Jūsu ārsts vai ginekologs Jums ieteiks drošas kontraceptīvās metodes laikā, kamēr lietojat Tracleer. Tā kā Tracleer var padarīt neefektīvu hormonālo kontracepciju (piem., perorālo, injicējamo, implantējamo vai ādas plāksterus), izolēta, tikai šīs metodes izmantošana, nav droša. Tādējādi, ja Jūs lietojat hormonālās kontracepcijas līdzekļus, jāizmanto arī barjermetode (piemēram, sievietes prezervatīvs, diafragma, kontraceptīvais sūklis vai arī Jūsu partnerim jālieto prezervatīvs). Tracleer tablešu iepakojumā Jūs atradīsiet „Pacienta brīdinājuma kartīti”. Jums ir jāaizpilda šī kartīte un jāiedod tā ārstam nākamā ārsta vai ginekologa apmeklējuma laikā, lai varētu novērtēt, vai nav nepieciešams izmantot papildu vai alternatīvu drošu kontracepcijas metodi. Lietojot Tracleer, ieteicams veikt ikmēneša grūtniecības testus, ja esat sieviete vecumā, kad iespējama grūtniecības iestāšanās.

Ja Jums Tracleer lietošanas laikā ir iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību tuvākajā nākotnē, nekavējoties informējiet par to ārstu.

Barošana ar krūti

Tracleer izdalās krūts pienā. Ja Jums ir izrakstīts Tracleer, ieteicams pārtraukt barošanu ar krūti, jo nav zināms, vai Tracleer pienā var kaitēt bērnam. Aprunājieties par to ar savu ārstu.

Fertilitāte

Ja esat vīrietis, kas lieto Tracleer, pastāv iespēja, ka šīs zāles var samazināt spermatozoīdu skaitu spermā. Nevar izslēgt iespēju, ka tas var ietekmēt Jūsu spēju radīt bērnus. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir kādi jautājumi vai bažas par to.

Tracleer satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Tracleer

Ārstēšanu ar Tracleer drīkst uzsākt un uzraudzīt tikai ārsts, kam ir pieredze PAH ārstēšanā vai sistēmiskās sklerodermijas ārstēšanā. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Tracleer kopā ar uzturu un dzērienu

Tracleer var lietot gan kopā ar uzturu vai bez tā.

Ieteicamā deva

Pieaugušajiem

Ārstēšana pieaugušajiem parasti tiek uzsākta ar 62,5 mg divas reizes dienā (no rīta un vakarā) pirmās 4 nedēļas, pēc tam ārsts parasti izraksta 125 mg tabletes lietošanai divas reizes dienā, atkarībā no tā, kāda ir Jūsu reakcija uz Tracleer.

Bērniem un pusaudžiem

Ieteicamā deva ir tikai bērniem ar PAH. Bērniem vecumā no 1 gada ārstēšanu ar Tracleer parasti uzsāk ar 2 mg uz kg ķermeņa masas divas reizes dienā (no rīta un vakarā). Devu Jums noteiks ārsts.

Lūdzu, atcerieties, ka Tracleer ir pieejams arī kā disperģējama 32 mg tablete, kas varētu atvieglot dozēšanu bērniem un pacientiem ar samazinātu ķermeņa masu vai grūtībām norīt apvalkotas tabletes.

Ja Jums liekas, ka Tracleer iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu, lai uzzinātu, vai devu nevajag mainīt.

Kā lietot Tracleer

Tabletes (no rīta un vakarā) ir jālieto, uzdzerot ūdeni. Tabletes var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

Ja esat lietojis Tracleer vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Tracleer

Ja esat aizmirsis lietot Tracleer, lietojiet attiecīgo devu, tikko esat par to atcerējies, pēc tam turpiniet lietot tabletes parastā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās tabletes.

Ja pārtraucat lietot Tracleer

Pēkšņi pārtraucot ārstēšanos ar Tracleer, Jūsu simptomi var pasliktināties. Nepārtrauciet Tracleer lietošanu, kamēr ārsts Jums to nenorāda. Pirms pilnīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas Jūsu ārsts var ieteikt Jums dažas dienas samazināt devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnākās Tracleer blakusparādības ir:

- aknu darbības traucējumi, kas var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem;
- anēmija (samazināts sarkano asinsķermenīšu skaits), kas var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem.
Anēmijas gadījumā var būt nepieciešama asins pārlišana.

Tracleer lietošanas laikā tiks noteikti aknu funkciju rādītāji un veiktas asins analīzes (skatīt 2. punktu). Ir svarīgi veikt šīs pārbaudes saskaņā ar ārsta norādījumiem.

Pazīmes, kas liecina, par aknu darbības traucējumiem, ietver:

- nelabumu (sliktu dūšu);
- vemšanu;
- drudzi (augstu temperatūru);
- sāpes kuņģī (vēderā);
- dzelti (ādas vai acu baltumu dzeltēšanu);
- tumšas krāsas urīnu;
- ādas niezi;
- miegainību vai nespēku (neparastu nogurumu vai spēku izsīkumu);
- gripai līdzīgu sindromu (muskulu un locītavu sāpes ar drudzi).

Ja Jūs pamanāt kādu no šīm pazīmēm, **nekavējoties informējiet ārstu.**

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var novērot **vairāk nekā vienam no 10** cilvēkiem):

- Galvassāpes
- Tūska (kāju un potīšu pietūkums vai citas šķidrums aiztures pazīmes)

Bieži (var novērot **līdz vienam no 10** cilvēkiem):

- Pietvīkums vai ādas apsārtums
- Paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot ādas iekaisumu, niezi un izsitumus)
- Barības vada atviļņa slimība (skābes atvilkis)
- Caureja
- Ģībonis (samaņas zudums)
- Sirdsklauves (paātrināta vai nevienmērīga sirdsdarbība)
- Zems asinsspiediens
- Aizlikts deguns

Retāk (var novērot **līdz vienam no 100** cilvēkiem):

- Trombocitopēnija (samazināts trombocītu skaits)
- Neitropēnija/leikopēnija (samazināts balto asinsķermenīšu skaits)
- Paaugstināti aknu funkcionālo testu rezultāti ar hepatītu (aknu iekaisumu), tai skaitā iespējama esoša hepatīta paasināšanās, un/vai dzelte (ādas vai acu baltumu dzeltēšanu)

Reti (var novērot **līdz vienam no 1000** cilvēkiem):

- Anafilakse (vispārēja alerģiska reakcija), angioedēma (pietūkums, visbiežāk ap acīm, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums)
- Ciroze (rētu veidošanās aknās), aknu mazspēja (nopietni aknu funkciju traucējumi)

Ziņots arī par neskaidras redzes gadījumiem ar nezināmu biežumu (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Ziņots, ka blakusparādības bērniem, kuri tika ārstēti ar Tracleer, ir tādas pašas kā pieaugušajiem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tracleer

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „EXP”. Baltās augsta blīvuma polietilēna pudeles izlietot 30 dienu laikā pēc pirmās atvēršanas.

PVH/PE/PVDH/alumīnija blisteri:
uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Baltās augsta blīvuma polietilēna pudeles:
šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tracleer satur

- **Tracleer 62,5 mg apvalkotās tabletes:** aktīvā viela ir bosentāns monohidrāta veidā. Katra tablete satur 62,5 mg bosentāna (monohidrāta veidā).
- **Tracleer 125 mg apvalkotās tabletes:** aktīvā viela ir bosentāns monohidrāta veidā. Katra tablete satur 125 mg bosentāna (monohidrāta veidā).
- **Citas sastāvdaļas** tabletes kodolā ir kukurūzas ciete, preželatinizēta ciete, cietes nātrijs glikolāts (A tips), povidons, glicerīna dibehenāts un magnija stearāts. **Apvalks** satur hipromelozi, glicerīna triacetātu, talku, titāna dioksīdu (E171), dzelteni dzelzs oksīdu (E172), sarkano dzelzs oksīdu (E172) un etilcelulozi.

Tracleer ārējais izskats un iepakojums

Tracleer 62,5 mg apvalkotās tabletes:

Tracleer 62,5 mg apvalkotās tabletes ir oranži baltas, apaļas apvalkotas tabletes ar iegravētu uzrakstu „62,5” vienā pusē.

PVH/PE/PVDH alumīnija blisteri satur 14 apvalkotās tabletes. Kastītes satur 14, 56 vai 112 apvalkotās tabletes (Tracleer 62,5 mg apvalkotās tabletes).

Baltas augsta blīvuma polietilēna pudeles ar silīcija dioksīda granulu desikantu, kuras satur 56 apvalkotās tabletes. Kastītes satur 56 apvalkotās tabletes (Tracleer 62,5 mg apvalkotās tabletes). Nenorīt desikantu.

Tracleer 125 mg apvalkotās tabletes:

Tracleer 125 mg apvalkotās tabletes ir oranži baltas, ovālas apvalkotas tabletes ar iegravētu uzrakstu „125” vienā pusē.

PVH/PE/PVDH alumīnija blisteri satur 14 apvalkotās tabletes. Kastītes satur 56 vai 112 apvalkotās tabletes (Tracleer 125 mg apvalkotās tabletes).

Baltas augsta blīvuma polietilēna pudeles ar silīcija dioksīda granulu desikantu, kuras satur 56 apvalkotās tabletes. Kastītes satur 56 apvalkotās tabletes (Tracleer 125 mg apvalkotās tabletes). Nenorīt desikantu.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800
0

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Tracleer 32 mg disperģejamās tabletes bosentanum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tracleer un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Tracleer lietošanas
3. Kā lietot Tracleer
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tracleer
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tracleer un kādam nolūkam tās lieto

Tracleer tabletes satur bosentanu, kas bloķē dabīgo hormonu endotelīnu-1 (ET-1), kas izraisa asinsvadu sašaurināšanos. Tracleer izraisa asinsvadu paplašināšanos un pieder zāļu grupai, kuru sauc par endotelīna receptoru antagonistiem.

Tracleer lieto, lai ārstētu:

- **plaušu arteriālo hipertensiju (PAH):** PAH ir slimība, kas izpaužas ar izteiktu asinsvadu sašaurināšanos plaušās, izraisot augstu asinsspiedienu asinsvados (plaušu artērijās), pa kuriem asinis plūst no sirds uz plaušām. Šis spiediens asinsvados samazina skābekļa daudzumu, kas var nokļūt asinīs plaušās, apgrūtinot fiziskās aktivitātes. Tracleer paplašina plaušu artērijas, atvieglojot sirdij sūkņēt asinis caur tām. Tādējādi tiek pazemināts asinsspiediens un atviegloti simptomi.

Tracleer lieto, lai ārstētu pacientus ar III funkcionālās klases PAH, uzlabotu slodzes panesamību (spēju veikt fiziskās aktivitātes) un mazinātu simptomus. „Funkcionālā klase” atspoguļo slimības smaguma pakāpi: „III funkcionālā klase” nozīmē ievērojamus fiziskās aktivitātes ierobežojumus. Pozitīva iedarbība novērota arī pacientiem ar „II funkcionālās klases” PAH. „II funkcionālā klase” nozīmē vieglus fiziskās aktivitātes ierobežojumus. Tracleer lietošana indicēta šādu PAH formu gadījumā:

- primāra (bez noteikta cēloņa vai pārmantota);
- sklerodermijas izraisīta (sklerodermija jeb sistēmiskā sklerodermija ir slimība, kas izpaužas ar patoloģisku ādu un citus orgānus balstošo saistaudu augšanu);
- pārmantotu (iedzimtu) sirdskaišu ar šunti (patoloģiski savienojumi) izraisītu patoloģisku asins plūsmu sirdī un plaušās.
- **roku pirkstu un kāju pirkstu čūlas:** pieaugušajiem pacientiem, kuriem novēro sklerodermiju. Tracleer mazina jaunizveidojušos roku pirkstu un kāju pirkstu čūlu skaitu.

2. Kas jāzina pirms Tracleer lietošanas

Nelietojiet Tracleer šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija pret bosentanu** vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **aknu darbības traucējumi** (jautājiet ārstam);

- **ja Jums ir iestājusies grūtniecība, vai grūtniecība var iestāties** nedrošas kontraceptīvās metodes lietošanas rezultātā. Lūdzu izlasiet informāciju sadaļā „Kontraceptīvie līdzekļi” un „Citas zāles un Tracleer”;
- **ja Jūs lietojat ciklosporīnu A** (zāles, kas tiek lietotas pēc transplantācijas vai psoriāzes ārstēšanai).

Ja kāds no iepriekšminētajiem attiecas uz Jums, ziņojiet ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pārbaudes, kuras ārsts veiks pirms ārstēšanas sākšanas:

- asins analīzes aknu darbības pārbaudei;
- asins analīzes, lai noteiktu anēmiju (zems hemoglobīna līmenis);
- grūtniecības testus sievietēm reproduktīvā vecumā.

Dažiem pacientiem, kas lietoja Tracleer, tika konstatētas novirzes aknu funkcijas testos un anēmija (zems hemoglobīna līmenis).

Pārbaudes, kuras ārsts veiks ārstēšanas laikā

Tracleer lietošanas laikā ārsts nozīmēs Jums regulāras asins analīzes, lai noteiktu izmaiņas Jūsu aknu darbībā un hemoglobīna līmenī.

Lūdzu, skatiet „Pacienta brīdinājuma kartīti” (tā ietverta Tracleer tablešu iepakojumā), kurā sniegta informācija par šiem testiem. Ir ļoti svarīgi, lai Jūs veiktu regulāras asins analīzes Tracleer lietošanas laikā. Mēs iesakām pierakstīt Jūsu pēdējās un arī nākamās analīzes datumu (lūdziet, lai ārsts pasaka datumu) „Pacienta brīdinājuma kartītē”, kas Jums palīdzēs atcerēties, kad veicama nākamā analīze.

Asins analīzes aknu darbības pārbaudei

Tās tiks veiktas katru mēnesi Tracleer terapijas laikā. Divas nedēļas pēc devas palielināšanas tiks veikts papildu tests.

Asins analīzes anēmijas pārbaudei

Tās tiks veiktas katru mēnesi pirmajos četros ārstēšanas mēnešos, pēc tam ik pēc 3 mēnešiem, jo pacientiem, kas lieto Tracleer, var attīstīties anēmija.

Ja šo analīžu rezultāti liecinās par kādām izmaiņām, ārsts var nolemt samazināt devu vai pārtraukt ārstēšanu ar Tracleer un veikt sīkāku izmeklēšanu, lai konstatētu iemeslu.

Bērni un pusaudži

Tracleer lietošana pediatrijas pacientiem ar sistēmisko sklerodermiju un esošām pirkstu čūlām nav ieteicama. Lūdzu, skatīt arī 3. punktu „Kā lietot Tracleer”.

Citas zāles un Tracleer

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Īpaši svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja Jūs lietojat:

- ciklosporīnu A (zāles, kuras izmantojamas pēc transplantācijas, kā arī psoriāzes ārstēšanai), jo tās nedrīkst lietot kopā ar Tracleer;
- sirolīmu vai takrolīmu, zāles kuras izmantojamas pēc transplantācijas, jo lietošana vienlaicīgi ar Tracleer nav ieteicama;
- glibenklamīdu (diabēta ārstēšanai), rifampicīnu (tuberkulozes ārstēšanai), flukonazolu (sēnīšu infekciju ārstēšanai), ketokonazolu (zāles, ko lieto Kušinga sindroma ārstēšanai), vai nevirapīnu (HIV infekcijas ārstēšanai), jo lietošana vienlaicīgi ar Tracleer nav ieteicama;
- citas zāles HIV infekcijas ārstēšanai, jo var būt nepieciešama īpaša novērošana, lietojot vienlaicīgi ar Tracleer;
- hormonālos kontracepcijas līdzekļus, kas nav efektīvi kā vienīgā kontracepcijas metode, ja Jūs lietojat Tracleer. Tracleer tablešu iepakojumā Jūs atradīsiet „Pacienta brīdinājuma kartīti”, kas Jums rūpīgi jāizlasa. Ārsts un/vai ginekologs noteiks Jums piemērotu kontracepcijas metodi;
- citas zāles plaušu hipertensijas ārstēšanai: sildenafilu un tadalafilu;

- varfarīnu (antikoagulants);
- simvastatīnu (lieto hiperholesterinēmijas ārstēšanai).

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Tracleer neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr Tracleer var izraisīt hipotensiju (asinsspiediena samazināšanos), kas var izsaukt reiboni, ietekmēt Jūsu redzi un ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tādēļ, ja jūtat reiboni vai Jums ir neskaidra redze, lietojot Tracleer, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet iekārtas un mehānismus.

Sievietes reproduktīvā vecumā

NELIETOJIET Tracleer, ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību.

Grūtniecības testi

Tracleer var kaitēt nedzimušam bērnam, kas ieņemts pirms terapijas sākuma vai tās laikā. Ja esat sieviete, kurai varētu iestāties grūtniecība, ārsts lūgs jums veikt grūtniecības testu pirms Tracleer lietošanas uzsākšanas un regulāri Tracleer lietošanas laikā.

Kontraceptīvie līdzekļi

Ja esat sieviete vecumā, kad iespējama grūtniecības iestāšanās, lietojiet drošu pretapaugļošanās līdzekli (kontracepciju) Tracleer lietošanas laikā. Jūsu ārsts vai ginekologs Jums ieteiks drošas kontraceptīvās metodes laikā, kamēr lietojat Tracleer. Tā kā Tracleer var padarīt neefektīvu hormonālo kontracepciju (piem., perorālo, injicējamo, implantējamo vai ādas plāksterus), izolēta, tikai šīs metodes izmantošana, nav droša. Tādējādi, ja Jūs lietojat hormonālās kontracepcijas līdzekļus, jāizmanto arī barjermetode (piemēram, sieviešu prezervatīvs, diafragma, kontraceptīvais sūklis vai arī Jūsu partnerim jālieto prezervatīvs). Tracleer tablešu iepakojumā Jūs atradīsiet „Pacienta brīdinājuma kartīti”. Jums ir jāaizpilda šī kartīte un jāiedod tā ārstam nākamā ārsta vai ginekologa apmeklējuma laikā, lai varētu novērtēt, vai nav nepieciešams izmantot papildu vai alternatīvu drošu kontracepcijas metodi. Lietojot Tracleer, ieteicams veikt ikmēneša grūtniecības testus, ja esat sieviete vecumā, kad iespējama grūtniecības iestāšanās.

Ja Jums Tracleer lietošanas laikā ir iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību tuvākajā nākotnē, nekavējoties informējiet par to ārstu.

Barošana ar krūti

Tracleer izdalās krūts pienā. Ja Jums ir izrakstīts Tracleer, ieteicams pārtraukt barošanu ar krūti, jo nav zināms, vai Tracleer pienā var kaitēt bērnam. Aprunājieties par to ar savu ārstu.

Fertilitāte

Ja esat vīrietis, kas lieto Tracleer, pastāv iespēja, ka šīs zāles var samazināt spermatozoīdu skaitu spermā. Nevar izslēgt iespēju, ka tas var ietekmēt Jūsu spēju radīt bērnus. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir kādi jautājumi vai bažas par to.

Tracleer satur aspartāmu un nātriju

Šīs zāles satur 3,7 mg aspartāma katrā disperģējamā tabletē. Aspartāms ir fenilalanīna avots. Tas var būt kaitīgs, ja Jums ir fenilketonūrija (FKU), kas ir reta ģenētiska slimība, kuras gadījumā fenilalanīns uzkrājas, jo organisms nevar to pareizi izvadīt.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Tracleer

Ārstēšanu ar Tracleer drīkst uzsākt un uzraudzīt tikai ārsts, kam ir pieredze PAH ārstēšanā vai sistēmiskās sklerodermijas ārstēšanā. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Tracleer kopā ar uzturu un dzērienu

Tracleer var lietot gan kopā ar uzturu vai bez tā.

Ieteicamā deva

Pieaugušajiem

Ārstēšana pieaugušajiem parasti tiek uzsākta ar 62,5 mg divas reizes dienā (no rīta un vakarā) pirmās 4 nedēļas, pēc tam ārsts parasti izraksta 125 mg tabletes lietošanai divas reizes dienā, atkarībā no tā, kāda ir Jūsu reakcija uz Tracleer.

Bērniem un pusaudžiem

Ieteicamā deva ir tikai bērniem ar PAH. Bērniem vecumā no 1 gada ārstēšanu ar Tracleer parasti uzsāk ar 2 mg uz kg ķermeņa masas divas reizes dienā (no rīta un vakarā). Devu Jums noteiks ārsts. Ja nepieciešams, disperģējamo tableti var sadalīt pa dalījuma līniju četrās vienādās daļās.

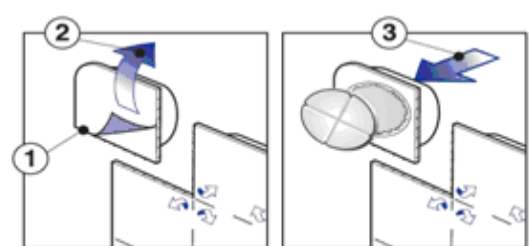
Ja Jums liekas, ka Tracleer iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu, lai uzzinātu, vai devu nevajag mainīt.

Kā lietot Tracleer

Tabletes (no rīta un vakarā) ir jālieto, uzdzerot ūdeni. Tabletes var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

Disperģējamā tablete ir ievietota bērniem neatveramā blisterī.

Lai izņemtu disperģējamo tableti:



1. atdaliel vienu blistera daļu no blistera plāksnes, noplēšot perforācijas vietā.
2. noplēsiet virsējo slāni;
3. izspiediet tableti cauri blistera folijai.

Katru Tracleer disperģējamo tableti var izšķīdināt ūdenī, lai veidotos šķidra zāļu forma. Lai veidotos šķidra zāļu forma, ielieciet tableti karotē ar nelielu ūdens daudzumu. Tomēr ūdens daudzumam ir jābūt pietiekamam, lai tas pārklātu tableti. Pagaidiet apmēram vienu minūti, līdz tablete ir pilnīgi izšķīdusi, un tad norijiet visu šķīduma daudzumu. Pievienojiet karotē vēl nedaudz ūdens un norijiet visu šķīdumu, lai varētu būt pārliecināts, ka esat ieņēmis visu zāļu devu. Ja iespējams, uzdzeriet glāzi ūdens, lai nodrošinātu, ka zāles ir iedzertas pilnībā.

Ja nepieciešams, disperģējamo tableti var sadalīt pa dalījuma atzīmēm. Turiet tableti starp īkšķi un rādītājpirkstu vienā atzīmes pusē, lai iezīmētā līnija būtu vērsta uz augšu. Pārdaliet tableti uz pusēm pa dalījuma līnijām (skatiet attēlu).



Ja esat lietojis Tracleer vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk tablešu nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Tracleer

Ja esat aizmirsis lietot Tracleer, lietojiet attiecīgo devu, tikko esat par to atcerējies, pēc tam turpiniet lietot tabletes parastā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstās tabletes.

Ja pārtraucat lietot Tracleer

Pēkšņi pārtraucot ārstēšanos ar Tracleer, Jūsu simptomi var pasliktināties. Nepārtrauciet Tracleer lietošanu, kamēr ārsts Jums to nenorāda. Pirms pilnīgas zāļu lietošanas pārtraukšanas Jūsu ārsts var ieteikt Jums dažas dienas samazināt devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnākās Tracleer blakusparādības ir:

- aknu darbības traucējumi, kas var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem;
- anēmija (samazināts sarkano asinsķermenīšu skaits), kas var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem.
Anēmijas gadījumā var būt nepieciešama asins pārlišana.

Tracleer lietošanas laikā tiks noteikti aknu funkciju rādītāji un veiktas asins analīzes (skatīt 2. punktu). Ir svarīgi veikt šīs pārbaudes saskaņā ar ārsta norādījumiem.

Pazīmes, kas liecina, par aknu darbības traucējumiem, ietver:

- nelabumu (sliktu dūšu);
- vemšanu;
- drudzi (augstu temperatūru);
- sāpes kuņģī (vēderā);
- dzelti (ādas vai acu baltumu dzeltēšanu);
- tumšas krāsas urīnu;
- ādas niezi;
- miegainību vai nespēku (neparastu nogurumu vai spēku izsīkumu);
- gripai līdzīgu sindromu (muskulu un locītavu sāpes ar drudzi).

Ja Jūs pamanāt kādu no šīm pazīmēm, **nekavējoties informējiet ārstu.**

Citas blakusparādības:

Ļoti bieži (var novērot **vairāk nekā vienam no 10** cilvēkiem):

- Galvassāpes
- Tūska (kāju un potīšu pietūkums vai citas šķidruma aiztures pazīmes)

Bieži (var novērot **līdz vienam no 10** cilvēkiem):

- Pietvīkums vai ādas apsārtums
- Paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot ādas iekaisumu, niezi un izsitumus)
- Barības vada atviļņa slimība (skābes atvīlnis)
- Caureja
- Ģībonis (samaņas zudums)
- Sirdsklauves (paātrināta vai nevienmērīga sirdsdarbība)
- Zems asinsspiediens
- Aizlikts deguns

Retāk (var novērot līdz vienam no 100 cilvēkiem):

- Trombocitopēnija (samazināts trombocītu skaits)
- Neitropēnija/leikopēnija (samazināts balto asinsķermenīšu skaits)
- Paaugstināti aknu funkcionālo testu rezultāti ar hepatītu (aknu iekaisumu), tai skaitā iespējama esoša hepatīta paasināšanās, un/vai dzelte (ādas vai acu baltumu dzeltēšanu)

Reti (var novērot līdz vienam no 1000 cilvēkiem):

- Anafilakse (vispārēja alerģiska reakcija), angioedēma (pietūkums, visbiežāk ap acīm, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums)
- Ciroze (rētu veidošanās aknās), aknu mazspēja (nopietni aknu funkciju traucējumi)

Ziņots arī par neskaidras redzes gadījumiem ar nezināmu biežumu (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Ziņots, ka blakusparādības bērniem, kuri tika ārstēti ar Tracleer, ir tādas pašas kā pieaugušajiem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tracleer

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot Tracleer pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc „EXP”.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Pārdalītās disperģējamās tabletes atlikušās daļas var uzglabāt istabas temperatūrā, un tās ir jāizlieto 7 dienu laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tracleer satur

- Aktīvā viela ir bosentāns monohidrāta veidā. Katra disperģējamā tablete satur 32 mg bosentāna (monohidrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas: mikrokristāliskā celuloze, bezūdens kalcija hidrogēnfosfāts, kroskarmelozes nātrijs sāls, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, vīnskābe, tutti frutti aromātviela, aspartāms (E951, lūdzu, lasiet sīkāku informāciju 2. sadaļā), kālija acesulfāms, magnija stearāts.

Tracleer ārējais izskats un iepakojums

Tracleer 32 mg disperģējamās tabletes ir bāli dzeltenas līdz gandrīz baltas āboliņa lapas formas tabletes ar četrām dalījuma līnijām vienā pusē un iegravētu uzrakstu “32” otrā pusē.

Noplēšamie-izspiežamie blisteri satur 14 disperģejamās tabletes: Kastīte satur 56 disperģejamās tabletes.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.