

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tracleer 62,5 mg filmsko obložene tablete

Tracleer 125 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tracleer 62,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 62,5 mg bosentana (v obliki monohidrata).

Tracleer 125 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 125 mg bosentana (v obliki monohidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (filmsko obložene tablete):

Tracleer 62,5 mg filmsko obložene tablete

Oranžnobeke, okrogle, na obeh straneh izbočene filmsko obložene tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno „62,5“.

Tracleer 125 mg filmsko obložene tablete

Oranžnobeke, ovalne, na obeh straneh izbočene filmsko obložene tablete, ki imajo na eni strani vtisnjeno „125“.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH – *Pulmonary Arterial Hypertension*), za izboljšanje fizične zmogljivosti in simptomov pri bolnikih s III. funkcijskim razredom po SZO. Učinkovitost je bila ugotovljena pri:

- primarni (idiopatski in dedni) pljučni arterijski hipertenziji,
- pljučni arterijski hipertenziji, ki je posledica skleroderme brez resne intersticijske pljučne bolezni,
- pljučni arterijski hipertenziji, povezani s kongenitalnimi sistemsko-pulmonalnimi šanti in Eisenmengerjevo fiziologijo.

Določena izboljšanja so se pokazala tudi pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo II. funkcijskega razreda SZO (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Tracleer se uporablja tudi za zmanjševanje števila novih razjed prstov pri bolnikih s sistemsko sklerozo in prisotno boleznijo razjed prstov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

Tablete je treba zaužiti zjutraj in zvečer, s hrano ali brez nje. Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti z vodo.

Bolnike je treba opozoriti, da sušilnega sredstva, ki ga najdejo v belih plastenkah iz polietilena visoke gostote, ne smejo zaužiti.

Odmerjanje

Pljučna arterijska hipertenzija

Zdravljenje naj začne in vodi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem PAH. Opozorilna kartica za bolnika s pomembnimi varnostnimi informacijami, na katere mora biti bolnik pozoren pred in med zdravljenjem z zdravilom Tracleer, je priložena pakiranju zdravila.

Odrasli

Pri odraslih bolnikih začnemo zdravljenje z zdravilom Tracleer z odmerkom 62,5 mg dvakrat na dan štiri tedne, nato pa odmerek povečamo na vzdrževalnega 125 mg dvakrat na dan. Enaka priporočila veljajo ob ponovni uvedbi zdravila Tracleer po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Podatki pediatrične farmakokinetike so pokazali, da so bile povprečne koncentracije bosentana v plazmi pri otrocih s PAH, starih od 1 do 15 let, nižje kot pri odraslih bolnikih in da se s povečanjem odmerka zdravila Tracleer nad 2 mg/kg telesne mase ali s povečanjem pogostnosti odmerjanja z dvakrat na dan na trikrat na dan niso zvečale (glejte poglavje 5.2). Povečanje odmerka ali pogostnosti odmerjanja verjetno ne bo imelo za posledico dodatnih kliničnih koristi.

Na podlagi teh farmakokinetičnih rezultatov je pri uporabi pri otrocih s PAH, starih 1 leto in več, priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek 2 mg/kg zjutraj in zvečer..

Pri novorojenčkih s trdovratno pljučno hipertenzijo novorojenčka (PPHN) korist bosentana pri zdravljenju s standardno terapijo ni bila dokazana. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Zdravljenje v primeru poslabšanja kliničnega stanja PAH

V primeru poslabšanja kliničnega stanja (denimo, zmanjšanje prehojene razdalje v 6-minutnem preskusu s hojo za vsaj 10% v primerjavi z rezultatom pred začetkom zdravljenja) kljub vsaj 8-tedenskem zdravljenju z zdravilom Tracleer (ciljni odmerek uporabljan vsaj 4 tedne) je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Nekateri bolniki, pri katerih po 8 tednih zdravljenja z zdravilom Tracleer ne pride do odziva, se lahko ugodno odzovejo po dodatnih 4 ali 8 tednih zdravljenja.

V primeru kasnejšega poslabšanja kliničnega stanja kljub zdravljenju z zdravilom Tracleer (tj. po nekaj mesecih zdravljenja) je treba zdravljenje ponovno oceniti. Pri nekaterih bolnikih, ki se ne odzovejo dobro na 125 mg odmerek zdravila Tracleer dvakrat na dan, je morda mogoče nekoliko izboljšati njihovo fizično zmogljivost, s povečanjem odmerka, na 250 mg dvakrat na dan. Skrbno je treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem, pri čemer je treba upoštevati, da odmerek vpliva na toksičnost za jetra (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Prekinitev zdravljenja

Izkušnje z nenadno prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Tracleer pri bolnikih s PAH so omejene. Znakov ponovnega pojava akutnega bolezenskega stanja niso opazili. Za preprečitev morebitnega škodljivega poslabšanja kliničnega stanja zaradi možnega ponovnega pojava bolezenskega stanja, odmerek zmanjšujemo postopoma (razpolovitev odmerka v 3 do 7 dneh). V obdobju ukinjanja zdravila je priporočljivo skrbnejše spremljanje. Če se odločite za prenehanje jemanja zdravila Tracleer, je treba to izvesti postopoma, s sočasnim uvajanjem alternativnega zdravljenja.

Sistemska skleroza s prisotno boleznijo razjed prstov

Zdravljenje sme uvesti in nadzorovati le zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem sistemske skleroze.

Opozorilna kartica za bolnika s pomembnimi varnostnimi informacijami, na katere mora biti bolnik pozoren pred in med zdravljenjem z zdravilom Tracleer, je priložena pakiranju zdravila.

Odrasli

Zdravljenje z zdravilom Tracleer je treba začeti z odmerkom 62,5 mg dvakrat na dan štiri tedne, nato pa odmerek povečati na vzdrževalnega 125 mg dvakrat na dan. Enaka priporočila veljajo ob ponovni uvedbi zdravila Tracleer po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Izkušnje iz nadzorovane klinične študije so pri tej indikaciji omejene na 6 mesecev (glejte poglavje 5.1).

Odziv bolnika na zdravljenje in potrebo po nadaljnjem zdravljenju moramo redno ponovno ocenjevati. Skrbno je treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem, ob upoštevanju toksičnosti bosentana za jetra (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Podatkov o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih pod 18 let ni. Farmakokinetični podatki za zdravilo Tracleer pri majhnih otrocih s to boleznijo niso na voljo.

Posebne populacije

Okvara jeter

Zdravilo Tracleer je kontraindicirano pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh razred A) ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno. Prilagajanje odmerka pri bolnikih na dializi ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starostniki

Prilagajanje odmerka pri bolnikih, starejših od 65 let, ni potrebno.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- zmerna do huda okvara jeter, tj. razred B ali C po Child-Pughu (glejte poglavje 5.2),
- izhodiščne koncentracije jetrnih aminotransferaz, tj. aspartat-aminotransferaze (AST) in/ali alanin-aminotransferaze (ALT), več kot $3 \times$ višje od zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN, glejte poglavje 4.4)
- sočasna uporaba ciklosporina A (glejte poglavje 4.5)
- nosečnost (glejte poglavji 4.4 in 4.6)
- ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinkovitost zdravila Tracleer pri bolnikih s hudo PAH ni bila ugotovljena. Če se klinično stanje poslabša (glejte poglavje 4.2), je treba razmisliti o prehodu na zdravljenje, priporočljivo pri hudi obliki bolezni (npr. epoprostenol).

Pri bolnikih s PAH I. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO razmerje med koristjo in tveganjem za bosentan ni bilo ugotovljeno.

Zdravljenje z zdravilom Tracleer lahko uvedemo le, če je sistolični krvni tlak višji od 85 mm Hg.

Ugodni učinki zdravila Tracleer pri zdravljenju obstoječih razjed prstov niso bili ugotovljeni.

Delovanje jeter

Zvišane koncentracije jetrnih aminotransferaz, tj. aspartat-aminotransferaze in alanin-aminotransferaze (AST in/ali ALT), povezane z bosentanom, so odvisne od odmerka. Spremembe koncentracij jetrnih encimov se običajno pojavijo v prvih 26 tednih zdravljenja, lahko pa se pojavijo tudi pozneje med zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Ta povišanja so delno lahko posledica kompetitivne inhibicije izločanja žolčnih soli iz hepatocitov, vendar so v okvarjeno delovanje jeter verjetno vpleteni tudi drugi še ne popolnoma razjasnjeni mehanizmi. Kopičenje bosentana v hepatocitih, ki lahko vodi v citolizo z morebitno hudo okvaro jeter ali imunološki mehanizem nista izključena. Tveganje za okvare delovanja jeter se lahko poveča tudi, kadar sočasno z bosentanom dajemo zdravila, ki so zaviralci eksportne črpalke žolčnih soli, npr. rifampicin, glibenklamid in ciklosporin A (glejte poglavji 4.3 in 4.5), vendar so o tem na voljo omejeni podatki.

Koncentracije jetrnih aminotransferaz je treba izmeriti pred uvedbo zdravljenja in nato v mesečnih presledkih ves čas zdravljenja z zdravilom Tracleer. Poleg tega je treba koncentracije jetrnih aminotransferaz izmeriti 2 tedna po vsakem povečanju odmerka.

Priporočila, če so vrednosti ALT/AST povišane

Koncentracije ALT/AST Priporočila za zdravljenje in spremljanje

> 3 in $\leq 5 \times$ ZMN	Rezultat je treba potrditi še z dodatno jetrno preiskavo; če je potrjen, se morate za posamezni primer odločiti, ali za nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Tracleer, če je mogoče z manjšim odmerkom ali za prekinitve zdravljenja z zdravilom Tracleer (glejte poglavje 4.2). Koncentracije aminotransferaz spremljate še vsaj vsaka 2 tedna. Če se ravni aminotransferaz vrnejo na vrednosti pred zdravljenjem, je treba presoditi o nadaljevanju ali ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Tracleer v skladu s spodaj opisanimi pogoji.
> 5 in $\leq 8 \times$ ZMN	Rezultat je treba potrditi še z dodatno jetrno preiskavo; če je potrjen, je treba zdravljenje prekiniti in spremljati koncentracije aminotransferaz vsaj vsaka 2 tedna. Če se koncentracije aminotransferaz vrnejo na vrednosti pred zdravljenjem, je treba presoditi o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Tracleer v skladu s spodaj opisanimi pogoji.
> 8 \times ZMN	Zdravljenje morate prekiniti in ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Tracleer ni dovoljena.

V primeru kliničnih simptomov, povezanih z okvaro jeter, npr. slabosti, bruhanja, povišane telesne temperature, bolečin v trebuhu, zlatenice, nenavadne letargije ali utrujenosti, gripi podobnih simptomov (artralgija, mialgija, povišana telesna temperatura), morate zdravljenje prekiniti, zdravila Tracleer pa se ne sme ponovno uvesti.

Ponovna uvedba zdravljenja

Ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Tracleer je dovoljena le, če so potencialne koristi zdravljenja z zdravilom Tracleer večje od potencialnih tveganj in so koncentracije jetrnih aminotransferaz v okviru vrednosti pred zdravljenjem. Priporočljivo je posvet s hepatologom. Ponovna uvedba zdravljenja mora biti skladna s smernicami, opisanimi v poglavju 4.2. **Koncentracije aminotransferaz morate preveriti v 3 dneh po ponovni uvedbi zdravljenja, nato še enkrat po 2 tednih in nato skladno z zgornjimi priporočili.**

ZMN = Zgornja meja normalnih vrednosti

Koncentracija hemoglobina

Zdravljenje z bosentanom je bilo povezano z znižanjem koncentracije hemoglobina v odvisnosti od odmerka (glejte poglavje 4.8). V s placebom nadzorovanih študijah, z bosentanom povezana znižanja koncentracije hemoglobina niso napredovala in so se po prvih 4–12 tednih zdravljenja ustalila. Priporočamo, da koncentracije hemoglobina preverite pred začetkom zdravljenja, vsak mesec v prvih štirih mesecih, nato pa vsako četrletje. Če pride do klinično pomembnega znižanja koncentracije hemoglobina, je treba opraviti dodatna vrednotenja in preiskave z namenom ugotovitve vzroka in

potrebe po specifičnem zdravljenju. V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih anemije, zaradi katere je bila potrebna transfuzija rdečih krvničk (glejte poglavje 4.8).

Ženske v rodni dobi

Zdravilo Tracleer lahko povzroči neučinkovitost hormonske kontracepcije, in ob upoštevanju, da se tveganje za pljučno hipertenzijo z nosečnostjo poslabša, ter teratogenih učinkov, opaženih pri živalih:

- se zdravila Tracleer ne sme uvesti pri ženskah v rodni dobi, razen če uporabljajo zanesljivo kontracepcijo in je rezultat testa nosečnosti pred zdravljenjem negativen.
- hormonski kontraceptivi ne smejo biti edina metoda kontracepcije med zdravljenjem z zdravilom Tracleer.
- se med zdravljenjem priporočajo mesečni testi nosečnosti za njeno zgodnje odkrivanje.

Za več informacij glejte poglavji 4.5 in 4.6.

Pljučna venookluzivna bolezen

Pri uporabi vazodilatatorjev (zlasti prostaciklinov) pri bolnikih s pljučno venookluzivno boleznijo so poročali o primerih pljučnega edema. Zato moramo v primeru, da se pri bolnikih s PAH, ko prejemajo zdravilo Tracleer, pojavijo znaki pljučnega edema, pomisliti na možnost z njim povezane venookluzivne bolezni. V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tracleer, pri katerih so sumili na pljučno venookluzivno bolezen, redko poročali o pljučnem edemu.

Bolniki s pljučno arterijsko hipertenzijo in sočasnim popuščanjem levega prekata

Posebne študije pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo in sočasno okvaro levega prekata niso bile izvedene. Vendar pa je v s placebom nadzorovani študiji (študija AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]) s povprečnim trajanjem 1,5 leta sodelovalo 1611 bolnikov (804 bolniki so prejeli bosentan, 807 bolnikov je prejelo placebo) s hudim kroničnim srčnim popuščanjem (CHF – *Chronic Heart Failure*). V tej študiji je bilo število primerov hospitalizacije zaradi CHF v prvih 4–8 tednih zdravljenja z bosentanom povečano, kar bi lahko bila posledica zadrževanja tekočine. V tej študiji se je zadrževanje tekočine pokazalo kot zgodnje povečanje telesne mase, znižanje koncentracije hemoglobina in povečanje števila primerov edemov nog. Na koncu študije med bolniki, ki so prejeli bosentan, in bolniki, ki so prejeli placebo, ni bilo razlike niti v skupnem številu hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja niti v umrljivosti. Zato je priporočljivo opazovanje bolnikov glede pojava znakov zadrževanja tekočine (npr. povečanje telesne mase) zlasti, če je pri njih prisotna sočasna huda sistolična disfunkcija. V takšnem primeru, je priporočljiva uvedba zdravljenja z diuretiki ali povečanjem odmerka diuretika, ki ga bolnik že prejema. O zdravljenju z diuretiki pri bolnikih z znaki zadrževanja tekočine je treba razmisliti že pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tracleer.

Pljučna arterijska hipertenzija, povezana z okužbo s HIV

O uporabi zdravila Tracleer pri bolnikih s PAH, povezanim z okužbo s HIV, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstajajo omejene izkušnje iz kliničnih študij (glejte poglavje 5.1). Študija medsebojnega delovanja bosentana in lopinavirja + ritonavirja pri zdravih osebah je pokazala zvišane plazemske koncentracije bosentana z največjo koncentracijo v prvih 4 dneh zdravljenja (glejte poglavje 4.5). Ko se zdravljenje z zdravilom Tracleer uvede pri bolnikih, ki potrebujejo zaviralce proteaze, okrepljene z ritonavirjem, je treba prenašanje zdravila Tracleer pri teh bolnikih skrbno spremljati posebno na začetku faze uvajanja zaradi tveganja za pojav hipotenzije in preiskavami delovanja jeter. Pri kombinaciji bosentana in protiretrovirusnih zdravil ni mogoče izključiti povečanega dolgotrajnega tveganja za pojav jetrne toksičnosti in hematoloških neželenih učinkov. Zaradi možnega medsebojnega delovanja povezanega z učinkom bosentana na indukcijo CYP450 (glejte poglavje 4.5), ki bi lahko vplivalo na učinkovitost protiretrovirusnega zdravljenja, je treba te bolnike skrbno spremljati glede njihove okužbe s HIV.

Pljučna hipertenzija sekundarno h kronični obstruktivni pljučni bolezni (KOPB)

Varnost in prenašanje bosentana so raziskali v raziskovalni, nenadzorovani 12-tedenski študiji z 11 bolniki s sekundarno pljučno hipertenzijo kot posledico hude KOPB (III stopnja po razvrstitvi GOLD). Opazili so povečanje vdihov na minuto in zmanjšanje nasičenosti s kisikom, najpogostejši neželeni učinek pa je bila dispneja, ki je izzvenela s prekinitvijo uporabe bosentana.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Sočasna uporaba zdravila Tracleer in ciklosporina A je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zdravila Tracleer z glibenklamidom, flukonazolom in rifampicinom ni priporočljiva. Za dodatne informacije glejte poglavje 4.5.

Izogibati se je treba sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 in CYP2C9 z zdravilom Tracleer (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Bosentan je induktor izoenzimov CYP2C9 in CYP3A4 citokroma P450 (CYP). Podatki *in vitro* kažejo tudi indukcijo CYP2C19. Zaradi tega se ob sočasni uporabi zdravila Tracleer znižajo plazemske koncentracije snovi, ki jih presnavljajo ti izoenzimi. Upoštevati je treba možnost spremenjene učinkovitosti zdravil, ki jih presnavljajo ti izoenzimi. Odmerke teh zdravil bo morda treba prilagoditi po uvedbi zdravljenja spremembi odmerka ali prekinitvi sočasnega zdravljenja z zdravilom Tracleer.

Bosentan presnavljata CYP2C9 in CYP3A4. Zaviranje teh izoenzimov lahko poviša koncentracijo bosentana v plazmi (glejte ketokonazol). Vpliva zaviralcev CYP2C9 na koncentracijo bosentana niso preučili. Pri uporabi te kombinacije je potrebna previdnost.

Flukonazol in drugi zaviralci CYP2C9 in CYP3A4: Sočasno dajanje s flukonazolom, ki zavira predvsem CYP2C9, do določene mere pa tudi CYP3A4, lahko vodi do velikega povišanja plazemskih koncentracij bosentana. Ta kombinacija ni priporočljiva. Iz istega razloga odsvetujemo sočasno uporabo zdravila Tracleer močnim zaviralcem CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itakonazolom ali ritonavirjem) in z zaviralcem CYP2C9 (npr. vorikonazolom).

Ciklosporin A: Sočasna uporaba zdravila Tracleer in ciklosporina A (kalcinevrinski zaviralec) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi, so bile začetne najnižje koncentracije bosentana približno 30-krat višje kot koncentracije, izmerjene pri jemanju bosentana samega. V stanju dinamičnega ravnovesja so bile plazemske koncentracije bosentana 3- do 4-krat višje kot pri jemanju bosentana samega. Mehanizem tega medsebojnega delovanja je najverjetneje zaviranje s transportnimi beljakovinami posredovanega privzema bosentana v hepatocite s ciklosporinom. Koncentracije ciklosporina A (substrat CYP3A4) v krvi so se znižale za približno 50%. To je najverjetneje posledica indukcije CYP3A4 z bosentanom.

Takrolimus, sirolimus: Sočasna uporaba zdravila Tracleer s takrolimusom ali sirolimusom pri človeku ni raziskana, vendar lahko sočasna uporaba takrolimusa ali sirolimusa z zdravilom Tracleer povzroči povišane plazemske koncentracije bosentana kot pri sočasni uporabi ciklosporina A. Sočasno dajanje zdravila Tracleer lahko zniža plazemske koncentracije takrolimusa in sirolimusa. Zato sočasno uporabo zdravila Tracleer in takrolimusa ali sirolimusa odsvetujemo. Bolnike, ki to kombinacijo potrebujejo, je treba skrbno spremljati glede neželenih učinkov, povezanih z zdravilom Tracleer, in spremljati koncentracije takrolimusa in sirolimusa v krvi.

Glibenklamid: Pri sočasni uporabi bosentana v odmerku 125 mg dvakrat na dan 5 dni se je plazemska koncentracija glibenklamida (substrat CYP3A4) znižala za 40% in potencialno pomembno zmanjšala hipoglikemični učinek. Tudi plazemske koncentracije bosentana so se znižale za 29%. Poleg tega so pri bolnikih, ki so sočasno jemali obe zdravili, opazili povečanje incidence povišanih koncentracij aminotransferaz. Tako glibenklamid kot bosentan zavirata eksportno črpalko žolčnih soli, kar bi lahko pojasnilo povišanje aminotransferaz. Te kombinacije se ne sme uporabljati. Za druge sulfonilsečnine podatkov o medsebojnem delovanju zdravil ni.

Rifampicin: 7-dnevno sočasno dajanje bosentana 125 mg dvakrat na dan in rifampicina, močnega induktorja CYP2C9 in CYP3A4, 9 zdravim osebam je znižalo plazemske koncentracije bosentana za 58% in to znižanje lahko v posameznem primeru doseže skoraj 90%. Zato je pri sočasnem dajanju bosentana in rifampicina pričakovati pomembno zmanjšanje učinek bosentana. Sočasna uporaba rifampicina in zdravila Tracleer ni priporočljiva. Podatki o drugih induktorjih CYP3A4, npr. karbamazepinu, fenobarbitalu, fenitoinu in šentjanževki, so pomanjkljivi, pričakujemo pa, da njihovo sočasno dajanje povzroči zmanjšano sistemsko izpostavljenost bosentanu. Klinično pomembnega zmanjšanja učinkovitosti ni mogoče izključiti.

Lopinavir in ritonavir (in drugi zaviralci proteaze, katerih učinek krepi ritonavir): Sočasna uporaba 125 mg bosentana dvakrat na dan skupaj z lopinavirjem 400 mg, ter ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan, 9,5 dni pri zdravih prostovoljcih, je povzročila začetne najnižje plazemske koncentracije bosentana, ki so bile približno 48-krat višje od koncentracij, izmerjenih pri zdravljenju samo z bosentanom. Na 9. dan so bile plazemske koncentracije bosentana približno 5-krat višje kot pri dajanju samega bosentana. Takšno medsebojno delovanje najverjetneje povzroči zaviranje privzema s transportnimi beljakovinami v hepatocite in CYP3A4, zaradi ritonavirja, s čimer se zmanjša očistek bosentana. Pri sočasni uporabi lopinavirja in ritonavirja ali drugih zaviralcev proteaze, okrepljenimi z ritonavirjem, je treba spremljati bolnikovo prenašanje zdravila Tracleer.

Po 9,5-dnevnem sočasnem dajanju bosentana se je plazemska izpostavljenost lopinavirju in ritonavirju zmanjšala na klinično nepomembno raven (za približno 14% oz. 17%). Vendar pa popolna indukcija z bosentanom morda ni bila dosežena, zato nadaljnega zmanjševanja zaviralcev proteaze ni mogoče izključiti. Priporočljivo je ustrezno spremljanje zdravljenja HIV. Podobne učinke je pričakovati tudi pri uporabi drugih zaviralcev proteaze, okrepljenih z ritonavirjem (glejte poglavje 4.4).

Druga protiretrovirusna zdravila: Zaradi pomanjkanja podatkov ni mogoče dati specifičnih priporočil glede uporabe drugih razpoložljivih protiretrovirusnih zdravil. Zaradi izrazite hepatotoksičnosti nevirapina, ki bi se lahko dodatno povečala zaradi toksičnosti za jetra, ki jo povzroči bosentan, ta kombinacija ni priporočljiva.

Hormonski kontraceptivi: Pri sočasni uporabi 125 mg bosentana dvakrat na dan 7 dni s peroralnim kontraceptivom v enkratnem odmerku, ki vsebuje 1 mg noretisterona in 35 µg etinilestradiola, se je vrednost AUC_{τ} noretisterona in etinilestradiola znižala za 14% oziroma 31%. Pri posameznicah pa so bila zmanjšanja izpostavljenosti tudi do 56% oziroma 66%. Zato zgolj hormonska kontracepcija ni zanesljiv način kontracepcije, ne glede na pot uporabe (npr. peroralno, z injiciranjem, transdermalno ali v obliki vsadka) (glejte poglavji 4.4, 4.6).

Varfarin: Pri sočasni uporabi bosentana v odmerku 500 mg dvakrat na dan 6 dni se je plazemska koncentracija S-varfarina (substrat CYP2C9) znižala za 29% in plazemska koncentracija R-varfarina (substrat CYP3A4) za 38%. Klinične izkušnje s sočasno uporabo bosentana in varfarina pri bolnikih s PAH niso pokazale klinično pomembnih sprememb v mednarodnem normaliziranem razmerju (INR – *International Normalized Ratio*) ali odmerku varfarina (izhodiščna vrednost v primerjavi z vrednostjo ob koncu kliničnih študij). Poleg tega je bila med študijami pogostnost sprememb odmerka varfarina zaradi sprememb INR ali zaradi neželenih učinkov podobna pri bolnikih, ki so prejeli bosentan, in pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Prilaganje odmerka varfarina in podobnih peroralnih antikoagulantov ob začetku zdravljenja z bosentanom ni potrebno, priporočljivo pa je temeljitejšo spremljanje INR, zlasti med uvajanjem zdravljenja z bosentanom in povečanjem njegovega odmerka.

Simvastatin: Pri sočasni uporabi bosentana v odmerku 125 mg dvakrat na dan 5 dni se je plazemska koncentracija simvastatina (substrat CYP3A4) znižala za 34%, plazemska koncentracija njegovega aktivnega presnovka beta-hidroksi kisline pa za 46%. Sočasna uporaba simvastatina ni vplivala na plazemske koncentracije bosentana. Razmislite o spremljanju koncentracije holesterola in posledično prilagoditvi odmerka.

Ketokonazol: Pri 6-dnevni sočasni uporabi bosentana v odmerku 62,5 mg dvakrat na dan in ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, so se plazemske koncentracije bosentana zvišale približno za dvakrat. Prilagoditev odmerka zdravila Tracleer ni potrebna. Čeprav študije *in vivo* tega niso pokazale, lahko podobno povišanje plazemske koncentracije bosentana pričakujemo tudi z drugimi

močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. itrakonazolom ali ritonavirjem). V kombinaciji z zaviralcem CYP3A4 obstaja pri bolnikih, ki so šibki presnavljalci CYP2C9, tveganje za izrazitejšo povišanje plazemske koncentracije bosentana, kar lahko povzroči morebitne škodljive neželene učinke.

Epoprostenol: Omejeni podatki, pridobljeni v študiji (AC-052-356 [BREATHE-3]), v kateri je 10 pediatričnih bolnikov prejelo kombinacijo bosentana in epoprostenola, kažejo, da sta bili, tako po enkratnem kot tudi po večkratnem odmerjanju, vrednosti C_{max} in AUC_{τ} za bosentan podobni pri bolnikih z neprekinjeno infuzijo epoprostenola ali brez nje (glejte poglavje 5.1).

Sildenafil: Šestdnevno sočasno dajanje 125 mg bosentana dvakrat na dan (stanje dinamičnega ravnovesja) z 80 mg sildenafila trikrat na dan (v stanju dinamičnega ravnovesja) zdravim prostovoljcem je povzročilo 63% zmanjšanje AUC_{τ} sildenafila in 50% povečanje AUC_{τ} bosentana. Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.

Tadalafil: Bosentan (125 mg dvakrat na dan) je po sočasnem dajanju večkratnega odmerka zmanjšal sistemsko izpostavljenost tadalafilu (40 mg enkrat na dan) za 42% in C_{max} za 27%. Tadalafil ni vplival na izpostavljenost (AUC in C_{max}) bosentanu ali njegovim presnovkom.

Digoksin: Pri 7-dnevni sočasni uporabi bosentana v odmerku 500 mg dvakrat na dan in digoksina so se znižale vrednosti AUC_{τ} , C_{max} in C_{min} digoksina za 12%, 9% oziroma 23%. Mehanizem tega medsebojnega delovanja je lahko indukcija P-glikoproteina. Malo verjetno je, da bi bilo to medsebojno delovanje klinično pomembno.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (teratogenost, embriotoksičnost, glejte poglavje 5.3). Na voljo ni zanesljivih podatkov o uporabi zdravila Tracleer pri nosečnicah. Možno tveganje za ljudi še ni znano. Zdravilo Tracleer je med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tracleer je treba pri ženskah v rodni dobi izključiti nosečnost, jim zagotoviti ustrezen nasvet v zvezi z zanesljivimi načini kontracepcije in uvesti zanesljivo kontracepcijo. Bolnice in zdravniki, ki zdravilo predpišejo, se morajo zavedati, da lahko zaradi možnih farmakokinetičnih interakcij zdravilo Tracleer povzroči neučinkovitost hormonske kontracepcije (glejte poglavje 4.5). Zato ženske v rodni dobi hormonske kontracepcije (vključno s peroralnimi, transdermalnimi oblikami, oblikami za vbrizganje ali vsadki) ne smejo uporabljati kot edini način kontracepcije, temveč morajo uporabljati dodatno ali drugo zanesljivo metodo kontracepcije. V primeru kakršnega koli dvoma v zvezi z načinom kontracepcije, ki se svetuje posamični bolnici, se priporoča posvet z ginekologom. Zaradi možne odpovedi hormonske kontracepcije v času zdravljenja z zdravilom Tracleer in tudi ob upoštevanju tveganja hudega poslabšanja pljučne hipertenzije v nosečnosti, se v času zdravljenja z zdravilom Tracleer priporočajo mesečni testi nosečnosti za njeno zgodnje odkrivanje.

Dojenje

Podatki iz poročila opisujejo prisotnost bosentana v materinem mleku v nizki koncentraciji. O učinkih bosentana na dojenega otroka ni dovolj podatkov. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. V času zdravljenja z zdravilom Tracleer dojenje ni priporočljivo.

Plodnost

Študije pri živalih so pokazale učinke na testise (glejte poglavje 5.3). V klinični študiji, ki je preučevala učinke bosentana na funkcijo testisov pri moških bolnikih s PAH, se je šestim od 24 bolnikov (25%) po 6 mesecih zdravljenja z bosentanom koncentracija sperme zmanjšala za najmanj 50% od izhodiščne vrednosti. Na podlagi teh ugotovitev in predkliničnih podatkov, ni mogoče izključiti možnosti, da ima lahko bosentan škodljiv učinek na spermatogenezo pri moških. Pri otrocih moškega spola dolgoročnega vpliva na plodnost po zdravljenju z bosentanom ni mogoče izključiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Specifičnih študij za oceno neposrednega učinka zdravila Tracleer na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Zdravilo Tracleer lahko povzroči hipotenzijo s simptomi omotice, zamegljenega vida ali sinkope, ki bi lahko vplivala na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V 20 s placebom nadzorovanih študijah, ki so jih izvedli pri številnih terapevtskih indikacijah, je bilo skupaj 2486 bolnikov zdravljenih z bosentanom z dnevni odmerki v razponu od 100 mg do 2000 mg in 1838 bolnikov s placebom. Zdravljenje je v povprečju trajalo 45 tednov. Neželeni učinki so bili opredeljeni kot dogodki, ki so se pojavili pri vsaj 1% bolnikov na bosentanu in z vsaj 0,5% večjo pogostostjo kot pri bolnikih na placebo. Najpogostejši neželeni učinki so bili glavobol (11,5%), edem/zastajanje tekočine (13,2%), nenormalni testi delovanja jeter (10,9%) in anemija/znižanje koncentracije hemoglobina (9,9%).

Zdravljenje z bosentanom so povezovali z od odmerka odvisnim zvišanjem koncentracij jetrnih aminotransferaz, in znižanjem koncentracije hemoglobina (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki bosentana, ki so jih opazili v 20 s placebom nadzorovanih študijah in v izkušnjah v obdobju trženja z bosentanom so razvrščeni po pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Klinično pomembnih razlik v neželenih učinkih med vsemi podatki in odobrenimi indikacijami niso opazili.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	anemija, znižanje koncentracije hemoglobina (glejte poglavje 4.4)
	neznana	anemija ali znižanje koncentracije hemoglobina, zaradi katere je bila potrebna transfuzija rdečih krvnih celic ¹
	občasni	trombocitopenija ¹
	občasni	nevtropenija, levkopenija ¹
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivostne reakcije (vključno z dermatitisom, pruritusom in izpuščajem) ²
	redki	anafilaksa in/ali angioedem ¹
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol ³
	pogosti	sinkopa ^{1, 4}
Očesne bolezni	neznana	zamegljen vid ¹
Srčne bolezni	pogosti	palpitacije ^{1, 4}
Žilne bolezni	pogosti	rdečica
	pogosti	hipotenzija ^{1, 4}
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	zamašenost nosu ¹
Bolezni prebavil	pogosti	gastroezofagealna refluksna bolezen

		driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	nenormalni testi delovanja jeter (glejte poglavje 4.4)
	občasni	zvišanje aminotransferaz, povezano s hepatitisom (vključno z možnim poslabšanjem osnovnega hepatitisa) in/ali zlatenico ¹ (glejte poglavje 4.4)
	redki	ciroza jeter, odpoved jeter ¹
Bolezni kože in podkožja	pogosti	eritem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	edem, zastajanje tekočine ⁵

¹ Pogostnosti pri podatkih, pridobljenih iz izkušenj v obdobju trženja, temeljijo na statističnem modelu podatkov s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj.

² O preobčutljivostni reakciji so poročali pri 9,9% bolnikov na bosentanu in 9,1% bolnikov na placebo.

³ O glavobolu so poročali pri 11,5% bolnikov na bosentanu in 9,8% bolnikov na placebo.

⁴ Te vrste reakcij so lahko tudi posledica osnovne bolezni.

⁵ O edemu ali zastajanju tekočine so poročali pri 13,2% bolnikov na bosentanu in pri 10,9% bolnikov na placebo.

V obdobju trženja so poročali o redkih primerih nepojasnjene ciroze jeter po dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Tracleer pri bolnikih s številnimi drugimi sočasnimi boleznimi, ki so hkrati jemali več zdravil. Obstajajo tudi redka poročila o jetrni odpovedi. Ti primeri še poudarjajo pomen doslednosti upoštevanja mesečnega režima spremljanja delovanja jeter v času trajanja zdravljenja z zdravilom Tracleer (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Nenadzorovane klinične študije pri pediatričnih bolnikih

Varnostni profil v prvi nenadzorovani pediatrični študiji s filmsko obloženimi tabletami (BREATHE-3: n = 19, mediana starosti 10 let [razpon 3–15 let], odprta študija z bosentanom 2 mg/kg dvakrat na dan; trajanje zdravljenja 12 tednov) je bil podoben kot v ključnih preskušanjih pri odraslih bolnikih s PAH. V študiji BREATHE-3 so bili najpogostejši neželeni učinki rdečica (21%), glavobol in nenormalni testi delovanja jeter (vsak 16%).

Združena analiza nenadzorovanih pediatričnih študij pri PAH z bosentanom 32 mg v obliki disperzibilnih tablet (FUTURE 1/2, FUTURE 3/podaljšanje) je zajela skupno 100 otrok, zdravljenih z bosentanom 2 mg/kg dvakrat dnevno (n = 33), 2 mg/kg trikrat dnevno (n = 31) ali 4 mg/kg dvakrat dnevno (n = 36). Ob vključitvi je bilo šest bolnikov starih od 3 mesecev do 1 leta, 15 otrok je bilo starih od 1 do manj kot 2 leti, 79 pa jih je bilo starih od 2 do 12 let. Mediano trajanje zdravljenja je bilo 71,8 tednov (razpon 0,4–258 tednov).

Varnostni profil v tej združeni analizi nenadzorovanih pediatričnih študij je bil podoben kot v ključnih preskušanjih pri odraslih bolnikih s PAH, z izjemo okužb, o katerih so poročali pogosteje kot pri odraslih (69,0% v primerjavi z 41,3%). To razliko v pogostnosti okužb bi lahko delno pripisali daljši mediani izpostavljenosti zdravljenju pri pediatričnih preiskovancih (mediana 71,8 tedna) v primerjavi z odraslimi preiskovanci (mediana 17,4 tedna). Med najpogostejšimi neželenimi učinki so bile okužbe zgornjih dihal (25%), pljučna (arterijska) hipertenzija (20%), nazofaringitis (17%), pireksija (15%), bruhanje (13%), bronhitis (10%), bolečine v trebuhu (10%) in driska (10%). Ni bilo pomembne razlike v pogostnosti neželenih učinkov med bolniki, starejšimi in mlajšimi od 2 let, vendar ta ugotovitev temelji le na 21 bolnikih, mlajših od 2 let, vključno s 6 bolniki, starimi od 3 mesecev do 1 leta. Neželeni učinki v obliki nenormalnih jetrnih testov in anemije/znižane koncentracije hemoglobina so se pojavili pri 9% oziroma 5% bolnikov.

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s PPHN (FUTURE-4), je bilo skupno 13 novorojenčkov zdravljenih z bosentanom v obliki disperzibilnih tablet v odmerku 2 mg/kg dvakrat na dan (8 bolnikov je prejelo placebo). Mediana trajanja zdravljenja z bosentanom in placebo je bila

4,5 dni (razpon 0,5–10,0 dni) oziroma 4,0 dni (razpon 2,5–6,5 dni). Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z bosentanom oziroma placebom, so bili v navedenem zaporedju: anemija ali znižanje koncentracije hemoglobina (7 oz. 2 bolnika), generalizirani edem (3 oz. 0 bolnikov) in bruhanje (2 oz. 0 bolnikov).

Nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav

Nenormalne vrednosti preiskav delovanja jeter

V kliničnem programu se je zvišanje jetrnih transaminaz v odvisnosti od odmerka na splošno pojavilo v prvih 26 tednih zdravljenja. Zvišanje se je običajno pojavilo postopno in večinoma brez simptomov. V obdobju trženja so poročali o redkih primerih ciroze jeter in odpovedi jeter.

Mehanizem tega neželenega učinka ni jasen. Ta povišanja koncentracij aminotransferaz se lahko spontano znižajo z nadaljevanjem zdravljenja z vzdrževalnim odmerkom zdravila Tracleer ali po zmanjšanju odmerka, vendar je možno, da bo treba zdravljenje prekiniti ali z njim prenehati (glejte poglavje 4.4).

V 20 integriranih s placebom nadzorovanih študijah so opazili povišanja koncentracij jetrnih aminotransferaz za $\geq 3 \times$ vrednost ZMN, in to pri 11,2% bolnikov, ki so jemali bosentan, in 2,4% bolnikov, ki so prejeli placebo. Zvišanja do $\geq 8 \times$ ZMN so opazili pri 3,6% bolnikov, ki so prejeli bosentan, in 0,4% bolnikov, ki so prejeli placebo. Zvišanje aminotransferaz je bilo povezano z zvišanjem koncentracije bilirubina ($\geq 2 \times$ ZMN) brez znakov biliarne obstrukcije pri 0,2% (5 bolnikih) na bosentanu in 0,3% (6 bolnikih) na placebo.

V združeni analizi 100 otrok s PAH iz nenadzorovanih pediatričnih študij FUTURE 1/2 in FUTURE 3/podaljšanje, so povišane koncentracije jetrnih aminotransferaz $\geq 3 \times$ ZMN opazili pri 2% bolnikov.

V študiji FUTURE-4, ki je vključevala 13 novorojenčkov s PPHN, zdravljenih z bosentanom 2 mg/kg dvakrat na dan manj kot 10 dni (razpon 0,5–10,0 dni), ni bilo primerov jetrnih aminotransferaz $\geq 3 \times$ ZMN med zdravljenjem, vendar pa je prišlo do enega primera hepatitisa 3 dni po prenehanju zdravljenja z bosentanom.

Hemoglobin

V s placebom nadzorovanih študijah pri odraslih so poročali o znižanju koncentracije hemoglobina pod 10 g/dl od izhodiščne vrednosti pri 8,0% bolnikov, ki so prejeli bosentan, in 3,9% bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4).

V združeni analizi 100 otrok s PAH iz nenadzorovanih pediatričnih študij FUTURE 1/2 in FUTURE 3/podaljšanje, so o znižanih koncentracijah hemoglobina od izhodiščne vrednosti do manj kot 10 g/dl poročali pri 10,0% bolnikov. Znižanj pod vrednost 8 g/dl ni bilo.

V študiji FUTURE-4 se je pri 6 od 13 novorojenčkov s PPHN, zdravljenih z bosentanom, hemoglobin med zdravljenjem znižal od vrednosti znotraj referenčnega razpona ob izhodišču do vrednosti pod spodnjo mejo normale.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Bosentan so zdravim osebam dajali v enkratnem odmerku do 2400 mg, bolnikom, ki niso imeli pljučne hipertenzije, temveč drugo bolezen, pa 2 meseca do 2000 mg na dan. Najpogostejši neželeni učinek je bil blag do srednje močan glavobol.

Občutno prevelik odmerek lahko povzroči izrazito hipotenzijo, ki zahteva aktivno srčnožilno podporo. V obdobju trženja so poročali o enem primeru prevelikega odmerjanja zdravila Tracleer (10 000 mg) pri mladoletnem moškem. Imel je simptome navzee, bruhanja, hipotenzije, omotičnosti, potenja in zamegljenega vida. V 24 urah si je ob uravnavanju krvnega tlaka povsem opomogel. Opomba: bosentana ni mogoče odstraniti z dializo..

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi antihipertenzivi, oznaka ATC: C02KX01

Mehanizem delovanja

Bosentan je dvojni antagonist endotelinskih receptorjev (ERA – *Endothelin Receptor Antagonist*) z afiniteto za endotelinske receptorje A in B (ET_A in ET_B). Bosentan zmanjšuje tako pljučni kot sistemski žilni upor, kar povzroči povečan minutni volumen srca brez povišanja srčne frekvence.

Nevrohormon endotelin-1 (ET-1) je eden najmočnejših znanih vazokonstriktorjev in lahko pospeši fibrozo, razraščanje celic, srčno hipertrofijo in preoblikovanje ter pospešuje vnetna dogajanja. Te učinke posreduje endotelin, ki se veže na receptorje ET_A in ET_B, ki se nahajajo v endotelu in gladko-mišičnih celicah obtočil. Koncentracije ET-1 v tkivih in plazmi so povišane pri različnih srčnožilnih boleznih in boleznih vezivnega tkiva, vključno s PAH, sklerodermo, akutnim in kroničnim srčnim popuščanjem, ishemijsko miokarda, sistemsko hipertenzijo in aterosklerozo, kar kaže na patogeno vlogo ET-1 pri teh boleznih. Pri PAH in srčnem popuščanju, če ni antagonizma na endotelinskih receptorjih, so povišane koncentracije ET-1 močno povezane z resnostjo in prognozo teh boleznih.

Bosentan tekmuje z vezavo ET-1 in drugih peptidov ET na receptorje ET_A in ET_B, z nekoliko večjo afiniteto za receptorje ET_A (K_i = 4,1–43 nanomolarna)) kot za receptorje ET_B (K_i = 38–730 nanomolarna). Bosentan je specifični antagonist receptorjev ET in se na druge receptorje ne veže.

Učinkovitost

Živalski modeli

Na živalskih modelih pljučne hipertenzije se je po dolgotrajnem peroralnem dajanju bosentana zmanjšal pljučni žilni upor in izboljšala pljučna žilna hipertrofija in hipertrofija desnega prekata. Na živalskem modelu pljučne fibroze je bosentan zmanjšal kopičenje kolagena v pljučih.

Učinkovitost pri odraslih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo

Opravljeni sta bili dve randomizirani dvojno slepi multicentrični s placebom nadzorovani študiji in sicer pri 32 (študija AC-052-351) in 213 (študija AC-052-352 [BREATHE-1]) odraslih bolnikih s PAH III. do IV. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO (primarna pljučna hipertenzija ali sekundarna pljučna hipertenzija predvsem zaradi skleroderme). Po 4 tednih jemanja bosentana v odmerku 62,5 mg dvakrat na dan so bolniki, vključeni v študijo AC-052-351, prejeli vzdrževalni odmerek 125 mg dvakrat na dan, bolniki vključeni v študijo AC-052-352, pa odmerek 125 mg dvakrat na dan in 250 mg dvakrat na dan.

Bosentan so dodali k obstoječemu zdravljenju bolnikov, ki je lahko vključevalo kombinacijo antikoagulantov, vazodilatatorjev (npr. zaviralci kalcijevih kanalčkov), diuretikov, kisika in digoksina, ne pa epoprostenola. Kontrolna skupina je prejela placebo in obstoječe zdravljenje.

Primarni cilj za vsako študijo je bila sprememba prehojene razdalje v 6 minutah hoje po 12. tednih v prvi študiji in po 16. tednih v drugi študiji. V obeh študijah je zdravljenje z bosentanom bistveno izboljšalo telesne zmogljivosti. S placebom popravljeno podaljšanje prehojene razdalje v primerjavi z izhodiščno vrednostjo je bilo 76 metrov ($p = 0,02$; t-test) za prvo študijo in 44 metrov ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U test) za drugo študijo na primarni končni točki vsake študije. Razlike med skupinama z odmerkom 125 mg dvakrat na dan in 250 mg dvakrat na dan niso bile statistično značilne, čeprav je bil prisoten trend izboljšanja fizične zmogljivosti v skupini, ki je jemala odmerek 250 mg dvakrat na dan.

Podaljšanje prehojene razdalje je bilo opazno po 4 tednih zdravljenja, očitno po 8 tednih zdravljenja, učinek pa se je ohranil do 28 tednov dvojno slepega zdravljenja v podskupini populacije bolnikov.

Retrospektivna analiza odziva, ki je temeljila na spremembi prehojene razdalje, funkcijskega razreda po SZO in dispneje pri 95 bolnikih, randomiziranih na 125 mg bosentana dvakrat na dan v preskušanih nadzorovanih s placebom, je bilo ugotovljeno, da se je po 8 tednih pri 66 bolnikih stanje izboljšalo, pri 22 bolnikih je bilo stanje stabilno, pri 7 bolnikih pa se je stanje poslabšalo. Od 22 v 8. tednu stabilnih bolnikov se je pri 6 bolnikih stanje izboljšalo v 12./16. tednu, pri 4 bolnikih pa se je stanje v primerjavi z izhodiščnim stanjem poslabšalo. Od 7 bolnikov s poslabšanjem stanja v 8. tednu, se je pri 3 bolnikih stanje izboljšalo v 12./16. tednu, pri 4 bolnikih pa se je stanje v primerjavi z izhodiščnim stanjem poslabšalo.

Invazivne hemodinamske parametre so ocenjevali samo v prvi študiji. Zdravljenje z bosentanom je povzročilo pomembno povečanje srčnega indeksa, povezanega s pomembnim znižanjem pljučnega arterijskega tlaka, pljučnega žilnega upora in povprečnega tlaka v desnem preddvoru.

Pri zdravljenju z bosentanom so poročali o manj pogostih simptomih PAH. Meritve dispneje med preskusi s hojo so pokazale izboljšanje pri bolnikih, ki so prejeli bosentan. V študiji AC-052-352 so 92% od 213 bolnikov ob začetku študije razvrstili v III. funkcijski razred po klasifikaciji SZO, 8% pa v IV. razred. Zdravljenje z bosentanom je pri 42,4% bolnikov povzročilo izboljšanje funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO (placebo 30,4%). Skupna sprememba funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO v obeh študijah je bila bistveno boljša med bolniki, ki so jemali bosentan, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Zdravljenje z bosentanom so v 28. tednu povezovali s pomembnim zmanjšanjem stopnje kliničnega poslabšanja v primerjavi s placebom (10,7% pri bosentanu proti 37,1% pri placebo, $p = 0,0015$).

V randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom nadzorovani študiji (AC-052-364; EARLY) je 185 bolnikov s PAH II. funkcijskega razreda po SZO (srednja izhodiščna vrednost 435 metrov prehojenih v 6 minutah) prejelo bosentan 62,5 mg dvakrat na dan 4 tedne in nato 125 mg dvakrat na teden ($n = 93$), ali placebo ($n = 92$) 6 mesecev. Vključeni bolniki še niso bili zdravljeni zaradi PAH ($n = 156$) ali so prejeli stalni odmerek sildenafila ($n = 29$). Dodatna primarna opazovana dogodka sta bila odstotna sprememba pljučnega žilnega upora (PŽU) in sprememba prehojene razdalje v 6 minutah od izhodišča do 6. meseca v primerjavi s placebom.

	PŽU (din.s/cm ⁵)		Razdalja, prehojena v 6 minutah (m)	
	placebo (n = 88)	bosentan (n = 80)	placebo (n=91)	bosentan (n = 86)
Izhodiščna vrednost (IV); srednja vrednost (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Sprememba od IV; povprečje (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Učinki zdravljenja	-22,6%		19	
95-% MZ	-34, -10		-4, 42	
Vrednost p	< 0,0001		0,0758	

MZ = meja zaupanja, PŽU = pljučno-žilni upor, SD = standardna deviacija

Zdravljenje z bosentanom so povezali z zmanjšanjem stopnje kliničnega poslabšanja, opredeljeno kot kombinacija napredovanja simptomov, hospitalizacije zaradi PAH in smrti v primerjavi s placebom (sorazmerno zmanjšanje tveganja 77%, 95-% interval zaupanja [IZ] 20%–94%, $p = 0,0114$). Učinki

zdravljenja so temeljili na izboljšanju napredovanja posameznih simptomov. Zaradi poslabšanja PAH je bila hospitalizirana ena oseba iz skupine z bosentanom in tri osebe iz skupine s placebom. V vsaki skupini je v času 6-mesečnega obdobja dvojno slepe študije umrla po ena oseba, zato o preživetju ni mogoče sklepati.

Dolgoročni podatki so pridobljeni pri vseh 173 bolnikih, zdravljenih z bosentanom v nadzorovani fazi in/ali so v odprti fazi podaljšane študije EARLY s placebo prešli na bosentan. Povprečno trajanje izpostavljenosti zdravljenju z bosentanom je bilo $3,6 \pm 1,8$ let (do 6,1 let), pri čemer je bilo 73% bolnikov zdravljenih vsaj 3 leta in 62% vsaj 4 leta. Bolniki so lahko prejeli dodatno zdravljenje PAH, kot je bilo potrebno v odprti podaljšani fazi. Pri večini bolnikov so diagnosticirali idiopatsko ali dedno PAH (61%). Na splošno je 78% bolnikov ostalo v II. funkcijskem razredu po klasifikaciji SZO. Kaplan-Meierjeva ocena preživetja je bila 90% po 3 letih zdravljenja in 85% po 4 letih po začetku zdravljenja. V istih obdobjih opazovanja se pri 88% oziroma 79% bolnikov PAH ni poslabšala (opredeljeno kot smrt zaradi kakršnega koli razloga, presaditev pljuč, atrijska septostomija ali začetek intravenskega ali subkutanega zdravljenja s prostanoidi). Relativni prispevki predhodnega zdravljenja s placebom v dvojno slepi fazi in drugih zdravil, uvedenih med odprto podaljšano fazo, niso znani.

V prospektivni multicentrični randomizirani dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji (AC-052-405 [BREATHE-5]) so bolniki s PAH III. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO in Eisenmengerjevo fiziologijo, povezano s prirojeno srčno boleznijo, 4 tedne prejeli bosentan 62,5 mg dvakrat na dan, nato pa nadaljnjih 12 tednov 125 mg dvakrat na dan ($n = 37$, med katerimi jih je imelo 31 pretežno desno-levi obojesmerni šant). Primarni cilj je bil pokazati, da bosentan ni poslabšal hipoksemije. Po 16 tednih je bila v skupini, ki je prejela bosentan, povprečna nasičenost s kisikom za 1,0% (95%-I_Z–0,7%–2,8%) večja kot v skupini, ki je prejela placebo ($n = 17$), kar je dokazalo, da bosentan ni poslabšal hipoksemije. V skupini, ki je prejela bosentan, je bil povprečni upor pljučnih žil pomembno zmanjšan (pri čemer so največji učinek opazili pri podskupini bolnikov z obojesmernim intrakardialnim šantom). Po 16 tednih je bilo povprečje s placebom korigiranega podaljšanja razdalje, prehojene v 6 minutah, 53 metrov ($p = 0,0079$), kar odraža izboljšanje telesnih zmogljivosti. Med 24-tedenskim odprtim podaljšanjem študije BREATHE-5 (AC-052-409) je 26 bolnikov še naprej prejelo bosentan (povprečno trajanje zdravljenja = $24,4 \pm 2,0$ tedna) in učinkovitost se je na splošno ohranila.

V odprti, neprimerjalni študiji (AC-052-362 [BREATHE-4]) je sodelovalo šestnajst bolnikov s PAH III. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO, povezanih z okužbo HIV. Bolniki so prejeli bosentan 62,5 mg dvakrat na dan štiri tedne, nato pa nadaljnjih 12 tednov 125 mg dvakrat na dan. Po 16 tednih zdravljenja so opazili pomembno izboljšanje telesnih zmogljivosti glede na izhodiščne vrednosti: povprečno povečanje razdalje, prehojene v 6-minutah je znašalo 91,4 metra glede na povprečno izhodiščno razdaljo ki je bila 332,6 metra ($p < 0,001$). Uradnih zaključkov o učinkih bosentana na učinkovitost protiretrovirusnih zdravil ni mogoče sprejeti (glejte tudi poglavje 4.4).

Študije o koristnih učinkih zdravljenja z zdravilom Tracleer na preživetje bolnikov, niso bile izvedene. Vendar so v dveh ključnih s placebom nadzorovanih študijah (AC-052-351 in AC-052-352) in/ali njihovih dveh odprtih, nenadzorovanih podaljšanjih pri vseh 235 bolnikih, ki so prejeli bosentan, zabeležili dolgoročni vitalni status. Povprečno trajanje izpostavljenosti bosentanu je bilo $1,9 \text{ let} \pm 0,7 \text{ let}$; (najmanj 0,1 let, največ 3,3 leta), bolnike pa so opazovali povprečno $2,0 \pm 0,6 \text{ let}$. Pri večini bolnikov so diagnosticirali primarno pljučno hipertenzijo (72%), razvrščeni pa so bili v III. funkcijski razred po klasifikaciji SZO (84%). V tej skupni populaciji je bila po 1 letu zdravljenja z bosentanom ocena preživetja po metodi Kaplan-Meier 93-odstotna, po 2 letih zdravljenja pa 84-odstotna. Ocenjeno preživetje je bilo manjše v podskupini bolnikov s PAH, ki se je razvila zaradi sistemske skleroze. Pri 43/235 bolnikov je na oceno morda vplivala uvedba zdravljenja z epoprostenolom.

Študije pri otrocih s pljučno arterijsko hipertenzijo

BREATHE-3 (AC-052-356)

Filmsko obložene tablete z bosentanom so ocenili v nenadzorovani študiji z znanim zdravilom pri 19 pediatričnih bolnikih s PAH, starih od 3 do 15 let. Ta študija je bila zasnovana predvsem kot farmakokinetična študija (glejte poglavje 5.2). Bolniki so imeli primarno pljučno hipertenzijo (10 bolnikov) ali PAH, povezano s prirojenimi boleznimi srca (9 bolnikov) in so bili po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije ob izhodišču razvrščeni v II. funkcijski razred ($n = 15$, 79%) ali

III. razred (n = 4, 21%). Bolnike so razvrstili v tri skupine glede na telesno maso in jim določili odmerek bosentana približno 2 mg/kg dvakrat dnevno, ki so ga prejeli 12 tednov. Polovica bolnikov v vsaki skupini je že prejela epoprostenol intravensko, odmerek epoprostenola je med trajanjem študije ostal nespremenjen.

Hemodinamske kazalce so merili pri 17 bolnikih. Povprečno povečanje srčnega indeksa od izhodiščne vrednosti je bilo 0,5 l/min/m², povprečno znižanje povprečnega pljučnega arterijskega tlaka je bilo 8 mm Hg in povprečno zmanjšanje PŽU 389 din·s·cm⁻⁵. Ta izboljšanja hemodinamskih kazalcev glede na izhodiščno vrednost so bila podobna, ne glede na to, ali so bolniki sočasno prejeli epoprostenol ali ne. Spremembe parametrov za vadbeni preskus so bile v 12. tednu glede na izhodiščne vrednosti zelo spremenljive in nobena ni bila značilna.

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

FUTURE 1 je bila odprta, nenadzorovana študija, ki so jo izvedli z bosentanom v obliki disperzibilnih tablet v vzdrževalnem odmerku 4 mg/kg dvakrat na dan, ki so ga dajali 36 bolnikom, starim od 2 do 11 let. Zasnovana je bila predvsem kot farmakokinetična študija (glejte poglavje 5.2). V izhodišču so bolniki imeli idiopatsko (31 bolnikov [86%]) ali družinsko (5 bolnikov [14%]) PAH, in so bili po klasifikaciji SZO v II. funkcijskem razredu (n = 23, 64%) ali III. razredu (n = 13, 36%). V študiji FUTURE 1 je bila mediana izpostavljenost študijskemu zdravljenju 13,1 tedna (razpon: 8,4 do 21,1). 33 od teh bolnikov je nadaljevalo zdravljenje z disperzibilnimi tabletami bosentana v odmerku 4 mg/kg dvakrat dnevno v nenadzorovani podaljšani fazi študije FUTURE 2, kjer je skupno mediano trajanje zdravljenja trajalo 2,3 leta (razpon: 0,2 do 5,0 let). Ob izhodišču je v študiji FUTURE 1 9 bolnikov prejelo epoprostenol. 9 bolnikom so na novo uvedli za PAH specifično zdravilo med trajanjem študije. Po Kaplan-Meierjevem izračunu je bilo po 2 letih brez dogodkov poslabšanja PAH (smrt, presaditev pljuč ali hospitalizacija zaradi poslabšanja PAH) 78,9% bolnikov. Kaplan-Meierjeva ocena celokupnega preživetja po 2 letih je bila 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

V tej odprti, randomizirani študiji z bosentanom v obliki 32 mg disperzibilnih tablet je bilo 64 otrok s stabilno PAH, starih od 3 mesecev do 11 let, randomiziranih v 24-tedensko zdravljenje z bosentanom 2 mg/kg dvakrat dnevno (n = 33) ali 2 mg/kg trikrat dnevno (n = 31). 43 otrok (67,2%) je bilo starih od ≥ 2 leti do 11 let, 15 (23,4%) je bilo starih od 1 do 2 leti, 6 (9,4%) pa je bilo starih od 3 mesece do 1 leta. Študija je bila zasnovana predvsem kot farmakokinetična študija (glejte poglavje 5.2) in opazovani dogodki so bili zgolj le raziskovalni. Etiologija PAH po klasifikaciji Dana Point je vključevala idiopatsko PAH (46%), dedno PAH (3%), PAH po korektivni srčni operaciji (38%) in PAH, povezani s prirojeno boleznijo srca, povezano s sistemsko pljučnimi šanti, vključno z Eisenmengerjevim sindromom (13%). Bolniki so bili na začetku študije po klasifikaciji SZO v I. funkcijskem razredu (n = 19, 29%), II. razredu (n = 27, 42%) ali III. razredu (n = 18, 28%). Ob vstopu v študijo so bili bolniki zdravljeni z zdravili za PAH (najpogosteje samo z zaviralcem fosfodiesteraze tipa 5 [sildenafil] [35,9%], samo bosentanom [10,9%] in s kombinacijo bosentana, iloprostu in sildenafilu [10,9%]) ter so nadaljevali s svojim zdravljenjem PAH med trajanjem študije.

Ob začetku študije je bila več kot polovica vključenih bolnikov (45,3% [29/64]) zdravljena samo z bosentanom, brez kombinacije z drugim zdravilom za PAH. 40,6% (26/64) jih je ostalo na monoterapiji z bosentanom med 24-tedenskim študijskim zdravljenjem, ne da bi doživeli poslabšanje PAH. Analiza celotne vključene populacije (64 bolnikov) je pokazala, da jih je v času zdravljenja večina ostala vsaj stabilnih (to je, brez poslabšanja) na podlagi ocenjene razvrstitve v funkcijske razrede po pediatrično nespecifični klasifikaciji SZO (97% ob zdravljenju dvakrat dnevno, 100% trikrat dnevno) ter na podlagi splošne klinične ocene zdravnika (94% dvakrat na dan, 93% trikrat dnevno).

Kaplan-Meierjeva ocena dogodkov brez poslabšanja PAH (smrt, presaditev pljuč ali hospitalizacija zaradi poslabšanja PAH) je bila po 24 tednih 96,9% v skupini z odmerjanjem dvakrat na dan in 96,7% v skupini z odmerjanjem trikrat na dan.

Ni dokazov o klinični koristi odmerjanja 2 mg/kg trikrat na dan v primerjavi z odmerjanjem 2 mg/kg dvakrat na dan.

Študija opravljena pri novorojenčkih s trdovratno pljučno hipertenzijo novorojenčkov (PPHN):

FUTURE 4 (ac-052-391)

To je bila dvojno slepa, s placebom nadzorovana, randomizirana študija pri nedonošenih ali donošenih novorojenčkih (gestacijska starost 36–42 tednov) s PPHN. Bolniki s suboptimalnim odzivom na vdihani dušikov oksid (iNO) kljub vsaj 4 ure trajajoči neprekinjeni terapiji so prejeli disperzibilne tablete bosentana 2 mg/kg dvakrat na dan (N = 13) ali placebo (N = 8) po nazogastrični sondi kot dodatno terapijo poleg iNO do popolne ukinitve iNO ali do neuspeha zdravljenja (opredeljen kot potreba po izventesni membranski oksigenaciji [ECMO] ali uvedba alternativnega pljučnega vazodilatatorja), in to največ 14 dni.

Mediana izpostavljenost študijskemu zdravljenju je bila v skupini z bosentanom 4,5 (razpon 0,5–10,0) dni, v skupini s placebom pa 4,0 (razpon 2,5–6,5) dni.

Rezultati ne kažejo na dodatno korist bosentana pri tej populaciji:

- mediana časa do popolne ukinitve iNO je bila pri bosentanu 3,7 dni (95-% meje zaupanja [MZ] 1,17, 6,95), pri placebu pa 2,9 dni (95-% meje zaupanja [MZ] 1,26; 4,23) ($p = 0,34$).
- mediana časa do popolne ukinitve mehanske ventilacije je bila pri bosentanu 10,8 dni (95-% meje zaupanja [MZ] 3,21; 12,21 dni), pri placebu pa 8,6 dni (95-% meje zaupanja [MZ] 3,71; 9,66 dni) ($p = 0,24$).
- Pri enem bolniku v skupini z bosentanom zdravljenje ni bilo uspešno (potreba po ECMO po opredelitvi v protokolu), kar je bilo ugotovljeno na podlagi naraščajočih vrednosti oksigenacijskega indeksa v 8 urah po prvem odmerku študijskega zdravila. Ta bolnik je v 60-dnevnem obdobju spremljanja okreval.

Kombinacija z epoprostenolom

Kombinacijo bosentana in epoprostenola so raziskovali v dveh študijah: AC-052-355 (BREATHE-2) in AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 je bila randomizirana multicentrična dvojno slepa študija, v kateri so s pomočjo vzporedne skupine primerjali bosentan s placebom pri 33 bolnikih s hudo PAH, ki so sočasno prejeli epoprostenol. AC-052-356 je bila nenadzorovana odprta študija; 10 od 19 pediatričnih bolnikov je v času 12-tedenske študije sočasno prejelo bosentan in epoprostenol. Varnostni profil kombinacije se ni razlikoval od profila, ki bi ga pričakovali za vsako posamezno zdravilo, kombinirano zdravljenje pa so dobro prenašali tako otroci kot odrasli. Klinične koristi kombinacije niso dokazali.

Sistemska skleroza z boleznijo razjed prstov

Opravili so dve randomizirani dvojno slepi multicentrični s placebom nadzorovani študiji in sicer pri 122 (študija AC-052-401 [RAPIDS-1]) in 190 (študija AC-052-331 [RAPIDS-2]) odraslih bolnikih s sistemsko sklerozo in boleznijo razjed prstov (bodisi nastajajočimi razjedami prstov ali z anamnezo razjed prstov v prejšnjem letu). V študiji AC-052-331 so bolniki morali imeti vsaj eno razjedo na prstih, ki je nastopila nedavno in v obeh študijah je 85% bolnikov na začetku imelo nastajajoče razjede prstov. Po 4 tednih jemanja bosentana v odmerku 62,5 mg dvakrat na dan je bil vzdrževalni odmerek, preučevan v teh študijah, 125 mg dvakrat na dan. Dvojno slepa terapija je v študiji AC-052-401 trajala 16 tednov in v študiji AC-052-331 24 tednov.

Osnovna zdravljenja za sistemsko sklerozo in razjede prstov so bila dovoljena, če so ostala nespremenjena vsaj en mesec pred začetkom zdravljenja in med dvojno slepo študijo.

Primarni opazovani dogodek obeh študij je bilo število novih razjed prstov od izhodišča do konca študije. Zdravljenje z bosentanom je v primerjavi s placebom pripeljalo do manj novih razjed prstov med trajanjem terapije. V študiji AC-052-401 so bolniki v skupini, zdravljeni z bosentanom, med 16-tedensko dvojno slepo terapijo razvili povprečno 1,4 nove razjede prstov v primerjavi s pojavom 2,7 novih razjed prstov v skupini, zdravljeni s placebom ($p = 0,0042$). V študiji AC-052-331 so bile ustrezne številke med 24-tedensko dvojno slepo terapijo 1,9 proti 2,7 nove razjede prstov v enakem zaporedju ($p = 0,0351$). V obeh študijah se je izkazalo, da so bolniki, zdravljeni z bosentanom, imeli manj možnosti za pojav novih razjed prstov med študijo in so potrebovali več časa za razvoj vsake naslednje razjede prstov kot bolniki, ki so prejeli placebo. Učinek bosentana na zmanjšanje števila novih razjed prstov je bil izrazitejši pri bolnikih z več razjedami prstov.

Učinka bosentana na čas ozdravljenja razjed prstov niso opazili v nobeni študiji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko bosentana so večinoma dokumentirali pri zdravih osebah. Omejeni podatki o bolnikih, kažejo, da je izpostavljenost bosentanu pri odraslih bolnikih s PAH približno 2-krat večja kot pri zdravih odraslih osebah.

Pri zdravih osebah je farmakokinetika bosentana odvisna od odmerka in časa. Očistek in volumen porazdelitve se zmanjšujeta z povečevanjem intravenskih odmerkov in večata s časom. Po peroralnem dajanju je sistemska izpostavljenost sorazmerna odmerku do 500 mg. Pri večjih peroralnih odmerkih se C_{max} in AUC_{τ} zvišujeta manj kot sorazmerno odmerku.

Absorpcija

Pri zdravih osebah je absolutna biološka uporabnost bosentana približno 50% in ni odvisna od hrane. Največje plazemske koncentracije so dosežene v 3–5 urah.

Porazdelitev

Bosentan se v veliki meri veže (> 98%) na plazemske beljakovine, zlasti na albumine. Bosentan ne prodre v eritrocite.

Po intravenskem odmerku 250 mg je bil ugotovljeni volumen porazdelitve (V_{ss}) približno 18 litrov.

Biotransformacija in izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku 250 mg je bil očistek 8,2 l/h. Končni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je 5,4 ure.

Po večkratnem odmerjanju se plazemske koncentracije bosentana postopoma znižajo na 50–65% koncentracij po enkratnem odmerku. To znižanje je verjetno posledica avtoindukcije presnavljajočih encimov v jetrih. Stanje dinamičnega ravnovesja se vzpostavi v 3–5 dneh.

Bosentan se presnavlja v jetrih z izoencimi citokroma P450 (CYP2C9 in CYP3A4) in se nato izloči z žolčem. Manj kot 3% prejetega peroralnega odmerka se izloči z urinom.

Pri presnovi bosentana nastanejo trije presnovki in samo eden med njimi je farmakološko aktiven. Ta presnovek se večinoma izloči v nespremenjeni obliki z žolčem. Odrasli bolniki so bolj izpostavljeni aktivnemu presnovku kot zdrave osebe. Pri bolnikih z znaki holestaze je lahko izpostavljenost aktivnemu presnovku povečana.

Bosentan je induktor izoencimov CYP2C9 in CYP3A4 ter morda tudi CYP2C19 in P-glikoproteina. *In vitro* bosentan v hepatocitnih kulturah zavira eksportno črpalko žolčnih soli.

Podatki *in vitro* so pokazali, da bosentan ni imel nobenega pomembnega zaviralnega učinka na testirane izoencime CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Zato ne pričakujemo, da bi bosentan povišal plazemske koncentracije zdravil, ki jih presnavljajo ti izoencimi.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Na podlagi raziskanega razpona za vsako spremenljivko ni pričakovati, da bi na farmakokinetiko bosentana pomembno vplival spol, telesna masa, rasa ali starost odrasle populacije.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko pri pediatričnih bolnikih so preučevali v 4 kliničnih študijah (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 in FUTURE-4, glejte poglavje 5.1). Zaradi pomanjkljivih podatkov pri otrocih mlajših od 2 let, ostaja farmakokinetika pri tej starostni skupini slabše opredeljena.

V študiji AC-052-356 (BREATHE-3) so ocenjevali farmakokinetiko enkratnega in večkratnih peroralnih odmerkov bosentana v obliki filmsko obloženih tablet pri 19 otrocih, starih od 3 do 15 let, s PAH, katerih odmerke so določili na podlagi telesne mase in so znašali 2 mg/kg dvakrat na dan. V tej študiji se je izpostavljenost bosentanu manjšala s časom na način, ki se je ujemal z znanimi samoindukcijskimi lastnostmi bosentana. Srednja vrednost AUC_{τ} (CV%) bosentana pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli 31,25 mg bosentana dvakrat na dan, je bila 3496 (49) ng·h/ml, pri 62,5 mg dvakrat na dan 5428 (79) ng·h/ml ter pri 125 mg dvakrat na dan 6124 (27) ng·h/ml. Te vrednosti so bile nižje kot vrednost 8149 (47) ng·h/ml, izmerjena pri odraslih bolnikih s PAH, ki so jemali 125 mg dvakrat na dan. Sistemska izpostavljenost pri pediatričnih bolnikih, ki so tehtali 10–20 kg, 20–40 kg in > 40 kg, je bila v stanju dinamičnega ravnovesja 43%, 67% oziroma 75% sistemske izpostavljenosti pri odraslih.

V študiji AC-052-365 (FUTURE 1) je 36 otrok s PAH, starih 2–11 let prejelo disperzibilne tablete. Sorazmernosti odmerka niso opazili, saj so bile koncentracije bosentana v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja in AUC_{τ} pri peroralnih odmerkih 2 in 4 mg/kg podobne (AUC_{τ} : 3577 ng·h/ml pri 2 mg/kg dvakrat na dan in 3371 ng·h/ml pri 4 mg/kg dvakrat na dan). Povprečna izpostavljenost bosentanu pri teh bolnikih je bila približno polovica izpostavljenosti odraslih bolnikov z vzdrževalnim odmerkom 125 mg dvakrat na dan, vendar je kazala veliko prekrivanje z izpostavljenostjo pri odraslih.

V študiji AC-052-373 (FUTURE 3) z disperzibilnimi tabletami je bila izpostavljenost bosentanu pri bolnikih, zdravljenih z 2 mg/kg dvakrat na dan, primerljiva s tisto v študiji FUTURE 1. Pri celotni populaciji (n = 31) z odmerkom 2 mg/kg dvakrat na dan je bila dnevna izpostavljenost 8535 ng·h/ml, AUC_{τ} pa 4268 ng·h/ml (CV: 61%). Pri bolnikih, starih od 3 mesece do 2 leti, je bila dnevna izpostavljenost 7879 ng·h/ml, AUC_{τ} pa 3939 ng·h/ml (CV: 72%). Pri bolnikih, starih od 3 mesece do 1 leta (n = 2), je bila AUC_{τ} 5914 ng·h/ml (CV: 85%), pri bolnikih, starih od 1 do 2 leti (n = 7) pa 3507 ng·h/ml (CV: 70%). Pri bolnikih, starejših od 2 let (n = 22) je bila dnevna izpostavljenost 8820 ng·h/ml, AUC_{τ} pa 4.410 ng·h/ml (CV: 58%). Odmerjanje bosentana 2 mg/kg trikrat dnevno ni povečalo izpostavljenosti, dnevna izpostavljenost je bila 7275 ng/ml (CV: 83%, n = 27).

Na podlagi izsledkov študij BREATHE-3, FUTURE 1 in FUTURE-3 kaže, da doseže izpostavljenost bosentanu vrhunec pri pediatričnih bolnikih z manjšimi odmerki kot pri odraslih in da odmerki višji od 2 mg/kg dvakrat na dan (4 mg/kg dvakrat na dan ali 2 mg/kg trikrat na dan) pri pediatričnih bolnikih ne bodo povzročili večje izpostavljenosti bosentanu.

V študiji AC-052-391 (FUTURE 4), ki so jo izvedli pri novorojenčkih, so koncentracije bosentana v prvem intervalu odmerjanja počasi in stalno naraščale, kar je imelo za posledico nizko izpostavljenost (AUC_{0-12} v polni krvi: 164 ng·h/ml, n = 11). V stanju dinamičnega ravnovesja je bila AUC_{τ} 6.165 ng·h/ml (CV: 133%, n = 7), kar je podobno izpostavljenosti, ki so jo opazili pri odraslih bolnikih s PAH, ki so prejeli 125 mg dvakrat na dan, in upošteva razmerje porazdelitve v krvi/plazmi 0,6.

Posledice teh izsledkov glede hepatotoksičnosti niso znane. Spol in sočasna uporaba intravenskega epoprostenola nimata značilnega učinka na farmakokinetiko bosentana.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh razred A) niso opazili pomembnih sprememb v farmakokinetiki. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila vrednost AUC_{τ} bosentana za 9% višja in vrednost AUC_{τ} za aktivni presnovek, Ro 48-5033, za 33% višja pri bolnikih z blago okvaro jeter kot pri zdravih prostovoljcih.

Vpliv zmerne okvare jeter (Child-Pugh razred B) na farmakokinetiko bosentana in njegov primarni presnovek Ro 48-5033 so raziskali v študiji, v katero je bilo vključenih 5 bolnikov s pljučno hipertenzijo, povezano s portalno hipertenzijo in okvaro jeter razreda B po klasifikaciji Child-Pugh, in 3 bolniki s PAH zaradi drugih razlogov in normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih z okvaro jeter razreda B po klasifikaciji Child-Pugh je bil povprečni (95%-I) AUC_{τ} v stanju dinamičnega ravnovesja za bosentan 360 (212–613) ng·h/ml, tj., 4,7-krat višji, povprečni (95%-I) AUC_{τ}

aktivnega presnovka Ro 48-5033 pa je bil 106 (58,4–192) ng·h/ml, tj. 12,4-krat višji kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter (bosentan: povprečje [95-% IZ] AUC_τ: 76,1 [9,07–638] ng·h/ml; Ro 48–5033: povprečje [95-% IZ] AUC_τ 8,57 [1,28–57,2] ng·h/mL). Čeprav je bilo število vključenih bolnikov omejeno in so se med seboj močno razlikovali, ti podatki kažejo na izrazito povečanje izpostavljenosti bosentanu in njegovemu primarnemu presnovku Ro 48-5033 pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja jeter (Child-Pugh razred B).

Farmakokinetike bosentana pri bolnikih z okvaro jeter razreda C po klasifikaciji Child-Pugh niso raziskali. Zdravilo Tracleer je kontraindicirano pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter, tj. razreda B ali C po klasifikaciji Child-Pugh (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15–30 ml/min) so se plazemske koncentracije bosentana znižale za približno 10%. Pri teh bolnikih so se plazemske koncentracije presnovkov bosentana povečale za približno 2-krat v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno. Specifičnih kliničnih izkušenj pri bolnikih na dializi ni. Na podlagi fizikalno-kemičnih lastnosti in visoko stopnjo vezave na beljakovine ni pričakovati bistvenega odstranjevanja bosentana iz krvnega obtoka zaradi zdravljenja z dializo (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dvoletna študija kancerogenosti pri miših je pokazala povečanje kombinirane pogostnosti hepatocelularnih adenomov in karcinomov pri samcih, ne pa pri samicah, pri plazemskih koncentracijah, približno 2- do 4-krat višjih od plazemskih koncentracij, doseženih pri terapevtskem odmerku pri ljudeh. Pri podganah je 2-letno peroralno dajanje bosentana povzročilo majhno, a pomembno povečanje pogostnosti adenomov in karcinomov folikularnih celic v ščitnici pri samcih, ne pa pri samicah, pri plazemskih koncentracijah, približno 9- do 14-krat višjih od plazemskih koncentracij, doseženih pri terapevtskem odmerku pri ljudeh. Rezultati testov genotoksičnosti bosentana so bili negativni. Pri podganah so dokazali, da bosentan povzroča blago hormonsko neravnovesje v ščitnici. Ni pa bilo nobenih dokazov, da bi bosentan vplival na delovanje ščitnice (tiroksin, TSH) pri ljudeh.

Učinek bosentana na delovanje mitohondrijev ni znan.

Za bosentan so ugotovili, da je teratogen pri podganah pri plazemskih koncentracijah, več kot 1,5-krat višjih od plazemskih koncentracij, doseženih pri ljudeh pri terapevtskem odmerku. Teratogeni učinki, kot so, malformacije glave, obraza in velikih žil, so bili odvisni od odmerka. Podobnosti v vzorcu malformacij, ki so jih opazili pri drugih antagonistih receptorjev ET in pri ET „knock-out“ miših, kažejo, da gre za učinek skupine zdravil. Pri ženskah v rodni dobi je treba upoštevati ustrezne varnostne ukrepe (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.6).

Razvoj tubularne atrofije testisov in zmanjšana plodnost sta bila pri glodavcih povezana s kroničnim dajanjem antagonistov endotelinskih receptorjev.

V študijah plodnosti na podganjih samcih in samicah niso opazili nobenih učinkov na število, gibljivost in preživetje spermijev ali na uspešnost parjenja ali plodnost pri izpostavljenostih, ki so bile 21-krat in 43-krat višje od pričakovane terapevtske ravni pri ljudeh, niti ni bilo nobenega neželenega učinka na razvoj zarodka pred ugnezditvijo ali na ugnezditev samo.

Rahlo povečano pojavnost tubularne atrofije testisov so opazili pri podganah, ki so jim dve leti dajali bosentan peroralno v odmerkih, ki niso presegali 125 mg/kg/dan (približno 4-kratni najvišji priporočeni odmerek pri ljudeh [MRHD] in najnižji preskušani odmerek), ne pa tudi pri tako visokih odmerkih kot je 1500 mg/kg/dan (približno 50-krat MRHD), ki so jih dajali 6 mesecev. V študiji toksičnosti pri podganjih mladičih, kjer so podgane tretirali od 4. dne po skotitvi do odraslosti, so po ukinitvi dajanja opazili zmanjšano absolutno maso testisov in obmodkov ter zmanjšano število spermijev v obmodkih. Raven brez neželenih učinkov (NOAEL) je bila na 21. dan po skotitvi 21-krat višja, na 69. dan po skotitvi pa 2,3-krat višja od terapevtske izpostavljenosti pri ljudeh.

Kljub temu pa na 21. dan po skotitvi niso opazili nobenih učinkov na splošni razvoj, rast, senzorne in kognitivne funkcije ter na reproduktivno sposobnost pri 7-kratniku (samci) in 19-kratniku (samice) terapevtske izpostavljenosti pri ljudeh. Pri odrasli starosti (69. dan po skotitvi) niso opazili učinkov bosentana pri 1,3-kratniku (samci) in 2,6-kratniku (samice) izpostavljenosti pri otrocih s PAH.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

koruzni škrob
predgeliran škrob
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
povidon
glicerildibehenat
magnezijev stearat

Filmska obloga:

hipromeloza
gliceriltriacetat
smukec
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
etilceluloza

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Vsebinsko belih plastenik iz polietilena visoke gostote porabite v 30 dneh po prvem odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za pretisne omote PVC/PE/PVDC/aluminij:
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za bele platenke iz polietilena visoke gostote:
Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Tracleer 62,5 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.
Škatle vsebujejo 14, 56 ali 112 filmsko obloženih tablet.

Bele platenke iz polietilena visoke gostote s silikagelnim sušilom, ki vsebujejo 56 filmsko obloženih tablet

Škatle, ki vsebujejo 56 filmsko obloženih tablet.

Tracleer 125 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.
Škatle vsebujejo 56 ali 112 filmsko obloženih tablet.

Bele platenke iz polietilena visoke gostote s silikagelnim sušilom, ki vsebujejo 56 filmsko obloženih tablet.

Škatle, ki vsebujejo 56 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Tracleer 62,5 mg filmsko obložene tablete

EU/1/02/220/001

EU/1/02/220/002

EU/1/02/220/003

EU/1/02/220/007

Tracleer 125 mg filmsko obložene tablete

EU/1/02/220/004

EU/1/02/220/005

EU/1/02/220/008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 15. maj 2002.

Datum zadnjega podaljšanja: 20. april 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

Tracleer 32 mg disperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena disperzibilna tableta vsebuje 32 mg bosentana (v obliki monohidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena disperzibilna tableta vsebuje 3,7 mg aspartama (E951).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Disperzibilna tableta:

Bledo rumene do belkaste tablete v obliki deteljice, ki imajo delilno črto za štiri dele na eni strani in vtis „32“ na drugi strani. Disperzibilne tablete je mogoče razdeliti na štiri enake dele.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH – *Pulmonary Arterial Hypertension*) za izboljšanje fizične zmogljivosti in simptomov pri bolnikih s III. funkcijskim razredom po SZO. Učinkovitost je bila ugotovljena pri:

- primarni (idiopatski in dedni) pljučni arterijski hipertenziji,
- pljučni arterijski hipertenziji, ki je posledica skleroderme brez resne intersticijske pljučne bolezni,
- pljučni arterijski hipertenziji, povezani s kongenitalnimi sistemsko-pulmonalnimi šanti in Eisenmengerjevo fiziologijo.

Določena izboljšanja so se pokazala tudi pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo II. funkcijskega razreda SZO (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Tracleer se uporablja tudi za zmanjševanje števila novih razjed prstov pri bolnikih s sistemsko sklerozo in prisotno boleznijo rezjed prstov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

Tablete je treba zaužiti zjutraj in zvečer, s hrano ali brez nje

Disperzibilne tablete je treba dati na žlico z nekaj vode, nato se tekočino za lažjo raztopitev pomeša, preden se jo pogoltne. Bolnik naj na žlico dolije še nekoliko vode in spiže, da zagotovi uporabo celotnega odmerka zdravila. Če je možno, naj bolnik spiže kozarec vode in tako zagotovi zaužitje celotnega odmerka zdravila. Po potrebi se lahko disperzibilna tableta prelomi po črtah, zarezanih v površino (glejte poglavje 6.6).

Disperzibilne tablete so preučili le pri pediatričnih bolnikih. Primerjava biološke razpoložljivosti med disperzibilnimi tabletami in filmsko obloženimi tabletami, opravljena pri odraslih, je pokazala manjšo izpostavljenost bosentanu pri disperzibilnih tabletah (glejte poglavje 5.2). Zato je uporaba pri odraslih rezervirana za bolnike, ki ne morejo zaužiti filmsko obložene tablete.

Odmerjanje

Pljučna arterijska hipertenzija

Zdravljenje naj začne in vodi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem PAH. Opozorilna kartica za bolnika s pomembnimi varnostnimi informacijami, na katere mora biti bolnik pozoren pred in med zdravljenjem z zdravilom Tracleer, je priložena pakiranju zdravila.

Odrasli

Pri odraslih bolnikih začnemo zdravljenje z zdravilom Tracleer z odmerkom 62,5 mg dvakrat na dan štiri tedne, nato pa odmerek povečamo na vzdrževalnega 125 mg dvakrat na dan. Enaka priporočila veljajo ob ponovni uvedbi zdravila Tracleer po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Podatki pediatrične farmakokinetike so pokazali, da so bile povprečne koncentracije bosentana v plazmi pri otrocih s PAH, starih od 1 do 15 let, nižje kot pri odraslih bolnikih in da se s povečanjem odmerka zdravila Tracleer nad 2 mg/kg telesne mase ali s povečanjem pogostnosti odmerjanja z dvakrat na dan na trikrat na dan niso zvečale (glejte poglavje 5.2). Povečanje odmerka ali pogostnosti odmerjanja verjetno ne bo imelo za posledico dodatnih kliničnih koristi.

Na podlagi teh farmakokinetičnih rezultatov je pri uporabi pri otrocih s PAH, starih 1 leto in več, priporočeni začetni in vzdrževalni odmerek 2 mg/kg zjutraj in zvečer.

Pri novorojenčkih s trdovratno pljučno hipertenzijo novorojenčka (PPHN) korist bosentana pri zdravljenju s standardno terapijo ni bila dokazana. Priporočil o odmerjanju ni mogoče dati (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Zdravljenje v primeru poslabšanja kliničnega stanja PAH

V primeru poslabšanja kliničnega stanja (denimo, zmanjšanje prehojene razdalje v 6-minutnem preskusu s hojo za vsaj 10% v primerjavi z rezultatom pred začetkom zdravljenja) kljub vsaj 8-tedenskem zdravljenju z zdravilom Tracleer (ciljni odmerek uporabljan vsaj 4 tedne) je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Nekateri bolniki, pri katerih po 8 tednih zdravljenja z zdravilom Tracleer ne pride do odziva, se lahko ugodno odzovejo po dodatnih 4 ali 8 tednih zdravljenja.

V primeru kasnejšega poslabšanja kliničnega stanja kljub zdravljenju z zdravilom Tracleer (tj. po nekaj mesecih zdravljenja) je treba zdravljenje ponovno oceniti. Pri nekateri bolnikih, ki se ne odzovejo dobro na 125 mg odmerek zdravila Tracleer dvakrat na dan, je morda mogoče nekoliko izboljšati njihovo fizično zmogljivost s povečanjem odmerka na 250 mg dvakrat na dan. Skrbno je treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem, pri čemer je treba upoštevati, da odmerek vpliva na toksičnost za jetra (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Prekinitev zdravljenja

Izkušnje z nenadno prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Tracleer pri bolnikih s PAH so omejene. Znakov ponovnega pojava akutnega bolezenskega stanja niso opazili. Za preprečitev morebitnega škodljivega poslabšanja kliničnega stanja zaradi možnega ponovnega pojava bolezenskega stanja, odmerek zmanjšujem postopoma (razpolovitev odmerka v 3 do 7 dneh). V obdobju ukinjanja zdravila je priporočljivo skrbnejše spremljanje. Če se odločite za prenehanje jemanja zdravila Tracleer, je treba to izvesti postopoma, s sočasnim uvajanjem alternativnega zdravljenja.

Sistemska skleroza s prisotno boleznijo rezjed prstov

Zdravljenje sme uvesti in nadzorovati le zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem sistemske skleroze. Opozorilna kartica za bolnika s pomembnimi varnostnimi informacijami, na katere mora biti bolnik pozoren pred in med zdravljenjem z zdravilom Tracleer, je priložena pakiranju zdravila.

Odrasli

Zdravljenje z zdravilom Tracleer je treba začeti z odmerkom 62,5 mg dvakrat na dan štiri tedne, nato pa odmerek povečati na vzdrževalnega 125 mg dvakrat na dan. Enaka priporočila veljajo ob ponovni uvedbi zdravila Tracleer po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Izkušnje iz nadzorovane klinične študije so pri tej indikaciji omejene na 6 mesecev (glejte poglavje 5.1).

Odziv bolnika na zdravljenje in potrebo po nadaljnjem zdravljenju moramo redno ponovno ocenjevati. Skrbno je treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem, ob upoštevanju toksičnosti bosentana za jetra (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pediatrična populacija

Podatkov o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih pod 18 let ni. Farmakokinetični podatki za zdravilo Tracleer pri majhnih otrocih s to boleznijo niso na voljo.

Posebne populacije

Okvara jeter

Zdravilo Tracleer je kontraindicirano pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh razred A) ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno. Prilagajanje odmerka pri bolnikih na dializi ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starostniki

Prilagajanje odmerka pri bolnikih, starejših od 65 let, ni potrebno.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- zmerna do huda okvara jeter, tj. razred B ali C po Child-Pughu (glejte poglavje 5.2),
- izhodiščne koncentracije jetrnih aminotransferaz, tj. aspartat-aminotransferaze (AST) in/ali alanin-aminotransferaze (ALT), več kot $3 \times$ višje od zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN; glejte poglavje 4.4)
- sočasna uporaba ciklosporina A (glejte poglavje 4.5)
- nosečnost (glejte poglavji 4.4 in 4.6)
- ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo zanesljive kontracepcije (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 4.6)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinkovitost zdravila TRACLEER pri bolnikih s hudo PAH ni bila ugotovljena. Če se klinično stanje poslabša (glejte poglavje 4.2), je treba razmisliti o prehodu na zdravljenje, priporočljivo pri hudi obliki bolezni (npr. epoprostenol).

Pri bolnikih s PAH I. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO razmerje med koristjo in tveganjem za bosentan ni bilo ugotovljeno.

Zdravljenje z zdravilom Tracleer lahko uvedemo le, če je sistolični krvni tlak višji od 85 mm Hg.

Ugodni učinki zdravila Tracleer pri zdravljenju obstoječih razjed prstov niso bili ugotovljeni.

Delovanje jeter

Zvišane koncentracije jetrnih aminotransferaz, tj. aspartat-aminotransferaze in alanin-aminotransferaze (AST in/ali ALT), povezane z bosentanom, so odvisne od odmerka. Spremembe koncentracij jetrnih encimov se običajno pojavijo v prvih 26 tednih zdravljenja, lahko pa se pojavijo tudi pozneje med zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Ta povišanja so delno lahko posledica kompetitivne inhibicije izločanja žolčnih soli iz hepatocitov, vendar so v okvarjeno delovanje jeter verjetno vpleteni tudi drugi, še ne popolnoma razjasnjeni mehanizmi. Kopičenje bosentana v hepatocitih, ki lahko vodi v citolizo z morebitno hudo okvaro jeter ali imunološki mehanizem nista izključena. Tveganje za okvare delovanja jeter se lahko poveča tudi, kadar sočasno z bosentanom dajemo zdravila, ki so zaviralci eksportne črpalke žolčnih soli, npr. rifampicin, glibenklamid in ciklosporin A (glejte poglavji 4.3 in 4.5), vendar so o tem na voljo omejeni podatki.

Koncentracije jetrnih aminotransferaz je treba izmeriti pred uvedbo zdravljenja in nato v mesečnih presledkih ves čas zdravljenja z zdravilom Tracleer. Poleg tega je treba koncentracije jetrnih aminotransferaz izmeriti 2 tedna po vsakem povečanju odmerka.

Priporočila, če so vrednosti ALT/AST povišane

Koncentracije ALT/AST Priporočila za zdravljenje in spremljanje

> 3 in $\leq 5 \times$ ZMN	Rezultat je treba potrditi še z dodatno jetrno preiskavo; če je potrjen, se morate za posamezni primer odločiti, ali za nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Tracleer, če je mogoče z manjšim odmerkom ali za prekinitve zdravljenja z zdravilom Tracleer (glejte poglavje 4.2). Koncentracije aminotransferaz spremljate še vsaj vsaka 2 tedna. Če se koncentracije aminotransferaz vrnejo na vrednosti pred zdravljenjem, je treba presoditi o nadaljevanju ali ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Tracleer v skladu s spodaj opisanimi pogoji.
> 5 in $\leq 8 \times$ ZMN	Rezultat je treba potrditi še z dodatno jetrno preiskavo; če je potrjen, je treba zdravljenje prekiniti in spremljati koncentracije aminotransferaz vsaj vsaka 2 tedna. Če se koncentracije aminotransferaz vrnejo na vrednosti pred zdravljenjem, je treba presoditi o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Tracleer v skladu s spodaj opisanimi pogoji.
> 8 \times ZMN	Zdravljenje morate prekiniti in ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Tracleer ni dovoljena.

V primeru kliničnih simptomov, povezanih z okvaro jeter, npr. slabosti, bruhanja, povišane telesne temperature, bolečin v trebuhu, zlatenice, nenavadne letargije ali utrujenosti, gripi podobnih simptomov (artralgija, mialgija, povišana telesna temperatura), morate zdravljenje prekiniti, zdravila Tracleer pa se ne sme ponovno uvesti.

Ponovna uvedba zdravljenja

Ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Tracleer je dovoljena le, če so potencialne koristi zdravljenja z zdravilom Tracleer večje od potencialnih tveganj in so koncentracije jetrnih aminotransferaz v okviru vrednosti pred zdravljenjem. Priporočljivo je posvet s hepatologom. Ponovna uvedba zdravljenja mora biti skladna s smernicami, opisanimi v poglavju 4.2. **Koncentracije aminotransferaz morate preveriti v 3 dneh po ponovni uvedbi zdravljenja, nato še enkrat po 2 tednih in nato skladno z zgornjimi priporočili.**

ZMN = Zgornja meja normalnih vrednosti

Koncentracija hemoglobina

Zdravljenje z bosentanom je bilo povezano z znižanjem koncentracije hemoglobina v odvisnosti od odmerka (glejte poglavje 4.8). V s placebom nadzorovanih študijah, z bosentanom povezana znižanja koncentracije hemoglobina niso napredovala in so se po prvih 4–12 tednih zdravljenja ustalila. Priporočamo, da koncentracije hemoglobina preverite pred začetkom zdravljenja, vsak mesec v prvih štirih mesecih, nato pa vsako četrtoletje. Če pride do klinično pomembnega znižanja koncentracije

hemoglobina, je treba opraviti dodatna vrednotenja in preiskave z namenom ugotovitve vzroka in potrebe po specifičnem zdravljenju. V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih anemije, zaradi katere je bila potrebna transfuzija rdečih krvničk (glejte poglavje 4.8).

Ženske v rodni dobi

Zdravilo Tracleer lahko povzroči neučinkovitost hormonske kontracepcije, in ob upoštevanju, da se tveganje za pljučno hipertenzijo z nosečnostjo poslabša, ter teratogenih učinkov, opaženih pri živalih:

- se zdravila Tracleer ne sme uvesti pri ženskah v rodni dobi, razen če uporabljajo zanesljivo kontracepcijo in je rezultat testa nosečnosti pred zdravljenjem negativen.
- hormonski kontraceptivi ne smejo biti edina metoda kontracepcije med zdravljenjem z zdravilom Tracleer.
- se med zdravljenjem priporočajo mesečni testi nosečnosti za njeno zgodnje odkrivanje.

Za več informacij glejte poglavji 4.5 in 4.6.

Pljučna venookluzivna bolezen

Pri uporabi vazodilatatorjev (zlasti prostaciklinov) pri bolnikih s pljučno venookluzivno boleznijo so poročali o primerih pljučnega edema. Zato moramo v primeru, da se pri bolnikih s PAH, ko prejemajo zdravilo Tracleer, pojavijo znaki pljučnega edema, pomisliti na možnost z njim povezane venookluzivne bolezni. V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tracleer, pri katerih so sumili na pljučno venookluzivno bolezen, redko poročali o pljučnem edemu.

Bolniki s pljučno arterijsko hipertenzijo in sočasnim popuščanjem levega prekata

Posebne študije pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo in sočasno okvaro levega prekata niso bile izvedene. Vendar pa je v s placebom nadzorovani študiji (študija AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]) s povprečnim trajanjem 1,5 leta sodelovalo 1611 bolnikov (804 bolniki so prejeli bosentan, 807 bolnikov je prejelo placebo) s hudim kroničnim srčnim popuščanjem (CHF – *Chronic Heart Failure*). V tej študiji je bilo število primerov hospitalizacije zaradi CHF v prvih 4–8 tednih zdravljenja z bosentanom povečano, kar bi lahko bila posledica zadrževanja tekočine. V tej študiji se je zadrževanje tekočine pokazalo kot zgodnje povečanje telesne mase, znižanje koncentracije hemoglobina in povečanje števila primerov edemov nog. Na koncu študije med bolniki, ki so prejeli bosentan, in bolniki, ki so prejeli placebo, ni bilo razlike niti v skupnem številu hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja niti v umrljivosti. Zato je priporočljivo opazovanje bolnikov glede pojava znakov zadrževanja tekočine (npr. povečanje telesne mase), zlasti, če je pri njih prisotna sočasna huda sistolična disfunkcija. V takšnem primeru je priporočljiva uvedba zdravljenja z diuretiki ali povečanje odmerka diuretika, ki ga bolnik že prejema. O zdravljenju z diuretiki pri bolnikih z znaki zadrževanja tekočine je treba razmisliti že pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tracleer.

Pljučna arterijska hipertenzija, povezana z okužbo s HIV

O uporabi zdravila Tracleer pri bolnikih s PAH, povezanim z okužbo s HIV, ki se zdravijo s protiretrovirusnimi zdravili, obstajajo omejene izkušnje iz kliničnih študij (glejte poglavje 5.1). Študija medsebojnega delovanja bosentana in lopinavirja + ritonavirja pri zdravih osebah je pokazala zvišane plazemske koncentracije bosentana z največjo koncentracijo v prvih 4 dneh zdravljenja (glejte poglavje 4.5). Ko se zdravljenje z zdravilom Tracleer uvede pri bolnikih, ki potrebujejo zaviralce proteaze, okrepljene z ritonavirjem, je treba prenašanje zdravila Tracleer pri teh bolnikih skrbno spremljati, posebno na začetku faze uvajanja zaradi tveganja za pojav hipotenzije in preiskavami delovanja jeter. Pri kombinaciji bosentana in protiretrovirusnih zdravil ni mogoče izključiti povečanega dolgotrajnega tveganja za pojav jetrne toksičnosti in hematoloških neželenih učinkov. Zaradi možnega medsebojnega delovanja povezanega z učinkom bosentana na indukcijo CYP450 (glejte poglavje 4.5), ki bi lahko vplivalo na učinkovitost protiretrovirusnega zdravljenja, je treba te bolnike skrbno spremljati glede njihove okužbe s HIV.

Pljučna hipertenzija sekundarno h kronični obstruktivni pljučni bolezni (KOPB)

Varnost in prenašanje bosentana so raziskali v raziskovalni, nenadzorovani 12-tedenski študiji z 11 bolniki s sekundarno pljučno hipertenzijo kot posledico hude KOPB (III. stopnja po razvrstitvi GOLD). Opazili so povečanje vdihov na minuto in zmanjšanje nasičenosti s kisikom, najpogostejši neželeni učinek pa je bila dispneja, ki je izzvenela s prekinitvijo uporabe bosentana.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Sočasna uporaba zdravila Tracleer in ciklosporina A je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zdravila Tracleer z glibenklamidom, flukonazolom in rifampicinom ni priporočljiva. Za dodatne informacije glejte poglavje 4.5.

Izogibati se je treba sočasni uporabi zaviralcev CYP3A4 in CYP2C9 z zdravilom Tracleer (glejte poglavje 4.5).

Pomožna snov

Zdravilo Tracleer 32 mg disperzibilne tablete vsebujejo vir fenilalanina (aspartam – E951). To je lahko škodljivo za ljudi s fenilketonurijo. Predkliničnih in kliničnih podatkov, s pomočjo katerih bi se ocenila uporaba aspartama pri dojenčkih, mlajših od 12 tednov, ni.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Bosentan je induktor izoencimov CYP2C9 in CYP3A4 citokroma P450 (CYP). Podatki *in vitro* kažejo tudi indukcijo CYP2C19. Zaradi tega se ob sočasni uporabi zdravila Tracleer znižajo plazemske koncentracije snovi, ki jih presnavljajo ti izoencimi. Upoštevati je treba možnost spremenjene učinkovitosti zdravil, ki jih presnavljajo ti izoencimi. Odmerke teh zdravil bo morda treba prilagoditi po uvedbi zdravljenja, spremembi odmerka ali prekinitvi sočasnega zdravljenja z zdravilom Tracleer.

Bosentan presnavljata CYP2C9 in CYP3A4. Zaviranje teh izoencimov lahko poviša koncentracijo bosentana v plazmi (glejte ketokonazol). Vpliva zaviralcev CYP2C9 na koncentracijo bosentana niso preučili. Pri uporabi te kombinacije je potrebna previdnost.

Flukonazol in drugi zaviralci CYP2C9 in CYP3A4: Sočasno dajanje s flukonazolom, ki zavira predvsem CYP2C9, do določene mere pa tudi CYP3A4, lahko vodi do velikega povišanja plazemskih koncentracij bosentana. Ta kombinacija ni priporočljiva. Iz istega razloga odsvetujemo sočasno uporabo zdravila Tracleer z močnim zaviralcem CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itrakonazolom ali ritonavirjem) in z zaviralcem CYP2C9 (npr. vorikonazolom).

Ciklosporin A: Sočasna uporaba zdravila Tracleer in ciklosporina A (kalcinevrinski zaviralec) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi so bile začetne najnižje koncentracije bosentana približno 30-krat višje kot koncentracije, izmerjene pri jemanju bosentana samega. V stanju dinamičnega ravnovesja so bile plazemske koncentracije bosentana 3- do 4-krat višje kot pri jemanju bosentana samega. Mehanizem tega medsebojnega delovanja je najverjetneje zaviranje s transportnimi beljakovinami posredovanega privzema bosentana v hepatocite s ciklosporinom. Koncentracije ciklosporina A (substrat CYP3A4) v krvi so se znižale za približno 50%. To je najverjetneje posledica indukcije CYP3A4 z bosentanom.

Takrolimus, sirolimus: Sočasna uporaba zdravila Tracleer s takrolimusom ali sirolimusom pri človeku ni raziskana, vendar lahko sočasna uporaba takrolimusa ali sirolimusa z zdravilom Tracleer povzroči povišane plazemske koncentracije bosentana kot pri sočasni uporabi ciklosporina A. Sočasno dajanje zdravila Tracleer lahko zniža plazemske koncentracije takrolimusa in sirolimusa. Zato sočasno uporabo zdravila Tracleer in takrolimusa ali sirolimusa odsvetujemo. Bolnike, ki to kombinacijo potrebujejo, je treba skrbno spremljati glede neželenih učinkov, povezanih z zdravilom Tracleer, in spremljati koncentracije takrolimusa in sirolimusa v krvi.

Glibenklamid: Pri sočasni uporabi bosentana v odmerku 125 mg dvakrat na dan 5 dni se je plazemska koncentracija glibenklamida (substrat CYP3A4) znižala za 40% in potencialno pomembno zmanjšala

hipoglikemični učinek. Tudi plazemske koncentracije bosentana so se znižale za 29%. Poleg tega so pri bolnikih, ki so sočasno prejemali obe zdravili, opazili povečanje incidence povišanih koncentracij aminotransferaz. Tako glibenklamid kot bosentan zavirata eksportno črpalko žolčnih soli, kar bi lahko pojasnilo povišanje aminotransferaz. Te kombinacije se ne sme uporabljati. Za druge sulfonilsečnine podatkov o medsebojnem delovanju zdravil ni.

Rifampicin: 7-dnevno sočasno dajanje bosentana 125 mg dvakrat na dan in rifampicina, močnega induktorja CYP2C9 in CYP3A4, 9 zdravim osebam je znižalo plazemske koncentracije bosentana za 58% in to znižanje lahko v posameznem primeru doseže skoraj 90%. Zato je pri sočasnem dajanju bosentana in rifampicina pričakovati pomembno zmanjšan učinek bosentana. Sočasna uporaba rifampicina in zdravila Tracleer ni priporočljiva. Podatki o drugih induktorjih CYP3A4, npr. karbamazepinu, fenobarbitalu, fenitoinu in šentjanževki, so pomanjkljivi, pričakujemo pa, da njihovo sočasno dajanje povzroči zmanjšano sistemsko izpostavljenost bosentanu. Klinično pomembnega zmanjšanja učinkovitosti ni mogoče izključiti.

Lopinavir in ritonavir (in drugi zaviralci proteaze, katerih učinek krepi ritonavir): Sočasna uporaba 125 mg bosentana dvakrat na dan skupaj z lopinavirjem 400 mg, ter ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan, 9,5 dni pri zdravih prostovoljcih, je povzročila začetne najnižje plazemske koncentracije bosentana, ki so bile približno 48-krat višje od koncentracij, izmerjenih pri zdravljenju samo z bosentanom. Na 9. dan so bile plazemske koncentracije bosentana približno 5-krat višje kot pri dajanju samega bosentana. Takšno medsebojno delovanje najverjetneje povzroči zaviranje privzema s transportnimi beljakovinami v hepatocite in CYP3A4, zaradi ritonavirja, s čimer se zmanjša očistek bosentana. Pri sočasni uporabi lopinavirja in ritonavirja ali drugih zaviralcev proteaze, okrepljenimi z ritonavirjem, je treba spremljati bolnikovo prenašanje zdravila Tracleer.

Po 9,5-dnevem sočasnem dajanju bosentana se je plazemska izpostavljenost lopinavirju in ritonavirju zmanjšala na klinično nepomembno raven (za približno 14% oz. 17%). Vendar pa popolna indukcija z bosentanom morda ni bila dosežena, zato nadaljnega zmanjševanja zaviralcev proteaze ni mogoče izključiti. Priporočljivo je ustrezno spremljanje zdravljenja HIV. Podobne učinke je pričakovati tudi pri uporabi drugih zaviralcev proteaze, okrepljenih z ritonavirjem (glejte poglavje 4.4).

Druga protiretrovirusna zdravila: Zaradi pomanjkanja podatkov ni mogoče dati specifičnih priporočil glede uporabe drugih razpoložljivih protiretrovirusnih zdravil. Zaradi izrazite hepatotoksičnosti nevirapina, ki bi se lahko dodatno povečala zaradi toksičnosti za jetra, ki jo povzroči bosentan, ta kombinacija ni priporočljiva.

Hormonski kontraceptivi: Pri sočasni uporabi 125 mg bosentana dvakrat na dan 7 dni s peroralnim kontraceptivom v enkratnem odmerku, ki vsebuje 1 mg noretisterona in 35 µg etinilestradiola, se je vrednost AUC_T noretisterona in etinilestradiola znižala za 14% oziroma 31%. Pri posameznicah pa so bila zmanjšanja izpostavljenosti tudi do 56% oziroma 66%. Zato zgolj hormonska kontracepcija ni zanesljiv način kontracepcije, ne glede na pot uporabe (npr. peroralno, z injiciranjem, transdermalno ali v obliki vsadka) (glejte poglavji 4.4, 4.6).

Varfarin: Pri sočasni uporabi bosentana v odmerku 500 mg dvakrat na dan 6 dni se je plazemska koncentracija S-varfarina (substrat CYP2C9) znižala za 29% in plazemska koncentracija R-varfarina (substrat CYP3A4) za 38%. Klinične izkušnje s sočasno uporabo bosentana in varfarina pri bolnikih s PAH niso pokazale klinično pomembnih sprememb v mednarodnem normaliziranem razmerju (INR – *International Normalized Ratio*) ali odmerku varfarina (izhodiščna vrednost v primerjavi z vrednostjo ob koncu kliničnih študij). Poleg tega je bila med študijami pogostnost sprememb odmerka varfarina zaradi sprememb INR ali zaradi neželenih učinkov podobna pri bolnikih, ki so prejemali bosentan, in pri bolnikih, ki so prejemali placebo. Prilagajanje odmerka varfarina in podobnih peroralnih antikoagulantov ob začetku zdravljenja z bosentanom ni potrebno, priporočljivo pa je temeljitejšo spremljanje INR, zlasti med uvajanjem zdravljenja z bosentanom in povečevanjem njegovega odmerka.

Simvastatin: Pri sočasni uporabi bosentana v odmerku 125 mg dvakrat na dan 5 dni se je plazemska koncentracija simvastatina (substrat CYP3A4) znižala za 34%, plazemska koncentracija njegovega aktivnega presnovka beta-hidroksi kisline pa za 46%. Sočasna uporaba simvastatina ni vplivala na

plazemske koncentracije bosentana. Razmislite o spremljanju koncentracije holesterola in posledično prilagoditvi odmerka.

Ketokonazol: Pri 6-dnevni sočasni uporabi bosentana v odmerku 62,5 mg dvakrat na dan in ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, so se plazemske koncentracije bosentana zvišale približno za dvakrat. Prilagoditev odmerka zdravila Tracleer ni potrebna. Čeprav študije *in vivo* tega niso pokazale, lahko podobno povišanje plazemske koncentracije bosentana pričakujemo tudi z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. itrakonazolom ali ritonavirjem). V kombinaciji z zaviralcem CYP3A4 obstaja pri bolnikih, ki so šibki presnavljalci CYP2C9, tveganje za izrazitejšo povišanje plazemske koncentracije bosentana, kar lahko povzroči morebitne škodljive neželene učinke.

Epoprostenol: Omejeni podatki, pridobljeni v študiji (AC-052-356 [BREATHE-3]), v kateri je 10 pediatričnih bolnikov prejelo kombinacijo bosentana in epoprostenola, kažejo, da sta bili, tako po enkratnem kot tudi po večkratnem odmerjanju, vrednosti C_{max} in AUC_{τ} za bosentan podobni pri bolnikih z neprekinjeno infuzijo epoprostenola ali brez nje (glejte poglavje 5.1).

Sildenafil: Šestdnevno sočasno dajanje 125 mg bosentana dvakrat na dan (stanje dinamičnega ravnovesja) z- 80 mg sildenafil trikrat na dan (v stanju dinamičnega ravnovesja) zdravim prostovoljcem je povzročilo 63% zmanjšanje AUC_{τ} sildenafil in 50% povečanje AUC_{τ} bosentana. Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost.

Tadalafil: Bosentan (125 mg dvakrat na dan) je po sočasnem dajanju večkratnega odmerka zmanjšal sistemsko izpostavljenost tadalafilu (40 mg enkrat na dan) za 42% in C_{max} za 27%. Tadalafil ni vplival na izpostavljenost (AUC in C_{max}) bosentanu ali njegovim presnovkom.

Digoksin: Pri 7-dnevni sočasni uporabi bosentana v odmerku 500 mg dvakrat na dan in digoksina so se znižale vrednosti AUC_{τ} , C_{max} in C_{min} digoksina za 12%, 9% oziroma 23%. Mehanizem tega medsebojnega delovanja je lahko indukcija P-glikoproteina. Malo verjetno je, da bi bilo to medsebojno delovanje klinično pomembno.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (teratogenost, embriotoksičnost, glejte poglavje 5.3). Na voljo ni zanesljivih podatkov o uporabi zdravila Tracleer pri nosečnicah. Možno tveganje za ljudi še ni znano. Zdravilo Tracleer je med nosečnostjo kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tracleer je treba pri ženskah v rodni dobi izključiti nosečnost, jim zagotoviti ustrezen nasvet v zvezi z zanesljivimi načini kontracepcije in uvesti zanesljivo kontracepcijo. Bolnice in zdravniki, ki zdravilo predpišejo, se morajo zavedati, da lahko zaradi možnih farmakokinetičnih interakcij zdravilo Tracleer povzroči neučinkovitost hormonske kontracepcije (glejte poglavje 4.5). Zato ženske v rodni dobi hormonske kontracepcije (vključno s peroralnimi, transdermalnimi oblikami, oblikami za vbrižganje ali vsadki) ne smejo uporabljati kot edini način kontracepcije, temveč morajo uporabljati dodatno ali drugo zanesljivo metodo kontracepcije. V primeru kakršnega koli dvoma v zvezi z načinom kontracepcije, ki se svetuje posamični bolnici, se priporoča posvet z ginekologom. Zaradi možne odpovedi hormonske kontracepcije v času zdravljenja z zdravilom Tracleer in tudi ob upoštevanju tveganja hudega poslabšanja pljučne hipertenzije v nosečnosti, se v času zdravljenja z zdravilom Tracleer priporočajo mesečni testi nosečnosti za njeno zgodnje odkrivanje.

Dojenje

Podatki iz poročila opisujejo prisotnost bosentana v materinem mleku v nizki koncentraciji. O učinkih bosentana na dojenega otroka ni dovolj podatkov. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. V času zdravljenja z zdravilom Tracleer dojenje ni priporočljivo.

Plodnost

Študije pri živalih so pokazale učinke na testise (glejte poglavje 5.3). V klinični študiji, ki je preučevala učinke bosentana na funkcijo testisov pri moških bolnikih s PAH, se je šestim od 24 bolnikov (25%) po 6 mesecih zdravljenja z bosentanom koncentracija sperme zmanjšala za najmanj 50% od izhodiščne vrednosti. Na podlagi teh ugotovitev in predkliničnih podatkov ni mogoče izključiti možnosti, da ima lahko bosentan škodljiv učinek na spermatogenezo pri moških. Pri otrocih moškega spola dolgoročnega vpliva na plodnost po zdravljenju z bosentanom ni mogoče izključiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Specifičnih študij za ocenitev neposrednega učinka zdravila Tracleer na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Zdravilo Tracleer lahko povzroči hipotenzijo s simptomi omotice, zamegljenega vida ali sinkope, ki bi lahko vplivala na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V 20 s placebom nadzorovanih študijah, ki so jih izvedli pri številnih terapevtskih indikacijah, je bilo skupaj 2486 bolnikov zdravljenih z bosentanom z dnevni odmerki v razponu od 100 mg do 2000 mg in 1838 bolnikov s placebom. Zdravljenje je v povprečju trajalo 45 tednov. Neželeni učinki so bili opredeljeni kot dogodki, ki so se pojavili pri vsaj 1% bolnikov na bosentanu in z vsaj 0,5% večjo pogostnostjo kot pri bolnikih na placebo. Najpogostejši neželeni učinki so bili glavobol (11,5%), edem/zastajanje tekočine (13,2%), nenormalni testi delovanja jeter (10,9%) in anemija/znižanje koncentracije hemoglobina (9,9%).

Zdravljenje z bosentanom so povezovali z od odmerka odvisnim zvišanjem koncentracij jetrnih aminotransferaz in znižanjem koncentracije hemoglobina (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki bosentana, ki so jih opazili v 20 s placebom nadzorovanih študijah in v izkušnjah v obdobju trženja z bosentanom, so razvrščeni po pogostosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Klinično pomembnih razlik v neželenih učinkih med vsemi podatki in odobrenimi indikacijami niso opazili.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	anemija, znižanje koncentracije hemoglobina (glejte poglavje 4.4)
	neznana	anemija ali znižanje koncentracije hemoglobina, zaradi katere je bila potrebna transfuzija rdečih krvnih celic ¹
	občasni	trombocitopenija ¹
	občasni	nevtropenija, levkopenija ¹
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivostne reakcije (vključno z dermatitisom, pruritusom in izpuščajem) ²
	redki	anafilaksa in/ali angioedem ¹
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol ³
	pogosti	sinkopa ^{1,4}
Očesne bolezni	neznana	zamegljen vid ¹

Srčne bolezni	pogosti	palpitacije ^{1,4}
Žilne bolezni	pogosti	rdečica
	pogosti	hipotenzija ^{1,4}
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	zamašenost nosu ¹
Bolezni prebavil	pogosti	gastroezofagealna refluksna bolezen driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo pogosti	nenormalni testi delovanja jeter (glejte poglavje 4.4)
	občasni	zvišanje aminotransferaz, povezano s hepatitisom (vključno z možnim poslabšanjem osnovnega hepatitisa) in/ali zlatenico ¹ (glejte poglavje 4.4)
	redki	ciroza jeter, odpoved jeter ¹
Bolezni kože in podkožja	pogosti	eritem
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	edem ² , zastajanje tekočine ⁵

¹ Pogostnosti pri podatkih, pridobljenih iz izkušenj v obdobju trženja, temeljijo na statističnem modelu podatkov s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj.

² O preobčutljivostni reakciji so poročali pri 9,9% bolnikov na bosentanu in 9,1% bolnikov na placebo.

³ O glavobolu so poročali pri 11,5% bolnikov na bosentanu in 9,8% bolnikov na placebo.

⁴ Te vrste reakcij so lahko tudi posledica osnovne bolezni.

⁵ O edemu ali zastajanju tekočine so poročali pri 13,2% bolnikov na bosentanu in pri 10,9% bolnikov na placebo.

V obdobju trženja so poročali o redkih primerih nepojasnjene ciroze jeter po dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Tracleer pri bolnikih s številnimi drugimi sočasnimi boleznimi, ki so hkrati jemali več zdravil. Obstajajo tudi redka poročila o jetrni odpovedi. Ti primeri še poudarjajo pomen doslednosti upoštevanja mesečnega režima spremljanja delovanja jeter v času trajanja zdravljenja z zdravilom Tracleer (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Nenadzorovane klinične študije pri pediatričnih bolnikih

Varnostni profil v prvi nenadzorovani pediatrični študiji s filmsko obloženimi tabletami (BREATHE-3: n = 19, mediana starosti 10 let [razpon 3–15 let], odprta študija z bosentanom 2 mg/kg dvakrat na dan; trajanje zdravljenja 12 tednov) je bil podoben kot v ključnih preskušanjih pri odraslih bolnikih s PAH. V študiji BREATHE-3 so bili najpogostejši neželeni učinki rdečica (21%), glavobol in nenormalni test delovanja jeter (vsak 16%).

Združena analiza nenadzorovanih pediatričnih študij pri PAH z bosentanom 32 mg v obliki disperzibilnih tablet (FUTURE 1/2, FUTURE 3/podaljšanje) je zajela skupno 100 otrok, zdravljenih z bosentanom 2 mg/kg dvakrat dnevno (n = 33), 2 mg/kg trikrat dnevno (n = 31) ali 4 mg/kg dvakrat dnevno (n = 36). Ob vključitvi je bilo šest bolnikov starih od 3 mesecev do 1 leta, 15 otrok je bilo starih od 1 do manj kot 2 leti, 79 pa jih je bilo starih od 2 do 12 let. Mediano trajanje zdravljenja je bilo 71,8 tednov (razpon 0,4–258 tednov).

Varnostni profil v tej združeni analizi nenadzorovanih pediatričnih študij je bil podoben kot v ključnih preskušanjih pri odraslih bolnikih s PAH, z izjemo okužb, o katerih so poročali pogosteje kot pri odraslih (69,0% v primerjavi z 41,3%). To razliko v pogostnosti okužb bi lahko delno pripisali daljši mediani izpostavljenosti zdravljenju pri pediatričnih preiskovancih (mediana 71,8 tedna v primerjavi z odraslimi preiskovanci (mediana 17,4 tedna). Med najpogostejšimi neželenimi učinki so bile okužbe zgornjih dihal (25%), pljučna (arterijska) hipertenzija (20%), nazofaringitis (17%), pireksija (15%), bruhanje (13%), bronhitis (10%), bolečine v trebuhu (10%) in driska (10%). Ni bilo pomembne razlike v pogostnosti neželenih učinkov med bolniki, starejšimi in mlajšimi od 2 let, vendar ta ugotovitev temelji le na 21 bolnikih, mlajših od 2 let, vključno s 6 bolniki, stari od 3 mesecev do 1 leta.

Neželeni učinki v obliki nenormalnih jetrnih testov in anemije/znižane koncentracije hemoglobina so se pojavili pri 9% oziroma 5% bolnikov.

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s PPHN (FUTURE-4), je bilo skupno 13 novorojenčkov zdravljenih z bosentanom v obliki disperzibilnih tablet v odmerku 2 mg/kg dvakrat na dan (8 bolnikov je prejelo placebo). Mediana trajanja zdravljenja z bosentanom in placebom je bila 4,5 dni (razpon 0,5–10,0 dni) oziroma 4,0 dni (razpon 2,5–6,5 dni). Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z bosentanom oziroma placebom, so bili v navedenem zaporedju: anemija ali znižanje koncentracije hemoglobina (7 oz. 2 bolnika), generalizirani edem (3 oz. 0 bolnikov) in bruhanje (2 oz. 0 bolnikov).

Nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav

Nenormalne vrednosti preiskav delovanja jeter

V kliničnem programu se je zvišanje jetrnih transaminaz v odvisnosti od odmerka na splošno pojavilo v prvih 26 tednih zdravljenja. Zvišanje se je običajno pojavilo postopno in večinoma brez simptomov. V obdobju trženja so poročali o redkih primerih ciroze jeter in odpovedi jeter.

Mehanizem tega neželenega učinka ni jasen. Ta povišanja koncentracij aminotransferaz se lahko spontano znižajo z nadaljevanjem zdravljenja z vzdrževalnim odmerkom zdravila Tracleer ali po zmanjšanju odmerka, vendar je možno, da bo treba zdravljenje prekiniti ali z njim prenehati (glejte poglavje 4.4).

V 20 integriranih s placebom nadzorovanih študijah so opazili povišanja koncentracij jetrnih aminotransferaz za $\geq 3 \times$ vrednost ZMN, in to pri 11,2% bolnikov, ki so prejeli bosentan, in 2,4% bolnikov, ki so prejeli placebo. Zvišanja do $\geq 8 \times$ ZMN so opazili pri 3,6% bolnikov, ki so prejeli bosentan, in 0,4% bolnikov, ki so prejeli placebo. Zvišanje aminotransferaz je bilo povezano z zvišanjem koncentracije bilirubina ($\geq 2 \times$ ZMN) brez znakov biliarne obstrukcije pri 0,2% (5 bolnikih) na bosentanu in 0, % (6 bolnikih) na placebu.

V združeni analizi 100 otrok s PAH iz nenadzorovanih pediatričnih študij FUTURE 1/2 in FUTURE 3/podaljšanje, so povišane koncentracije jetrnih aminotransferaz $\geq 3 \times$ ZMN opazili pri 2% bolnikov.

V študiji FUTURE-4, ki je vključevala 13 novorojenčkov s PPHN, zdravljenih z bosentanom 2 mg/kg dvakrat na dan manj kot 10 dni (razpon 0,5–10,0 dni), ni bilo primerov jetrnih aminotransferaz $\geq 3 \times$ ZMN med zdravljenjem, vendar pa je prišlo do enega primera hepatitisa 3 dni po prenehanju zdravljenja z bosentanom.

Hemoglobin

V s placebom nadzorovanih študijah pri odraslih so poročali o znižanju koncentracije hemoglobina pod 10 g/dl od izhodiščne vrednosti pri 8,0% bolnikov, ki so prejeli bosentan, in 3,9% bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4).

V združeni analizi 100 otrok s PAH iz nenadzorovanih pediatričnih študij FUTURE 1/2 in FUTURE 3/podaljšanje, so o znižanih koncentracijah hemoglobina od izhodiščne vrednosti do manj kot 10 g/dl poročali pri 10,0% bolnikov. Znižanj pod vrednost 8 g/dl ni bilo.

V študiji FUTURE-4 se je pri 6 od 13 novorojenčkov s PPHN, zdravljenih z bosentanom, hemoglobin med zdravljenjem znižal od vrednosti znotraj referenčnega razpona ob izhodišču do vrednosti pod spodnjo mejo normale.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Bosentan so zdravim osebam dajali v enkratnem odmerku do 2400 mg, in bolnikom, ki niso imeli pljučne hipertenzije, temveč drugo bolezen, pa 2 meseca do 2000 mg na dan. Najpogostejši neželeni učinek je bil blag do srednje močan glavobol.

Občutno prevelik odmerek lahko povzroči izrazito hipotenzijo, ki zahteva aktivno srčnožilno podporo. V obdobju trženja so poročali o enem primeru prevelikega odmerjanja bosentana (10 000 mg) pri mladoletnem moškem. Imel je simptome navzee, bruhanja, hipotenzije, omotičnosti, potenja in zamegljenega vida. V 24 urah si je ob uravnavanju krvnega tlaka povsem opomogel. Opomba: bosentana ni mogoče odstraniti z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi antihipertenzivi, oznaka ATC: C02KX01

Mehanizem delovanja

Bosentan je dvojni antagonist endotelinskih receptorjev (ERA – *Endothelin Receptor Antagonist*) z afiniteto za endotelinske receptorje A in B (ET_A in ET_B). Bosentan zmanjšuje tako pljučni kot sistemski žilni upor, kar povzroči povečan minutni volumen srca brez povišanja srčne frekvenca.

Nevrohormon endotelin-1 (ET-1) je eden najmočnejših znanih vazokonstriktorjev in lahko pospeši fibrozo, razraščanje celic, srčno hipertrofijo in preoblikovanje ter pospešuje vnetna dogajanja. Te učinke posreduje endotelin, ki se veže na receptorje ET_A in ET_B, ki se nahajajo v endotelu in gladko-mišičnih celicah obtočil. Koncentracije ET-1 v tkivih in plazmi so povišane pri različnih srčnožilnih boleznih in boleznih vezivnega tkiva, vključno s PAH, sklerodermo, akutnim in kroničnim srčnim popuščanjem, ishemijsko miokarda, sistemsko hipertenzijo in aterosklerozo, kar kaže na patogeno vlogo ET-1 pri teh boleznih. Pri PAH in srčnem popuščanju, če ni antagonizma na endotelinskih receptorjih, so povišane koncentracije ET-1 močno povezane z resnostjo in prognozo teh bolezni.

Bosentan tekmuje z vezavo ET-1 in drugih peptidov ET na receptorje ET_A in ET_B, z nekoliko večjo afiniteto za receptorje ET_A (K_i = 4,1–43 nanomolarna) kot za receptorje ET_B (K_i = 38–730 nanomolarna). Bosentan je specifični antagonist receptorjev ET in se na druge receptorje ne veže.

Učinkovitost

Živalski modeli

Na živalskih modelih pljučne hipertenzije se je po dolgotrajnem peroralnem dajanju bosentana zmanjšal pljučni žilni upor in izboljšala pljučna žilna hipertrofija in hipertrofija desnega prekata. Na živalskem modelu pljučne fibroze je bosentan zmanjšal kopičenje kolagena v pljučih.

Učinkovitost pri odraslih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo

Opravljeni sta bili dve randomizirani dvojno slepi multicentrični s placebom nadzorovani študiji in sicer pri 32 (študija AC-052-351) in 213 (študija AC-052-352 [BREATHE-1]) odraslih bolnikih s PAH III. do IV. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO (primarna pljučna hipertenzija ali sekundarna pljučna hipertenzija predvsem zaradi skleroderme). Po 4 tednih jemanja bosentana v odmerku 62,5 mg dvakrat na dan so bolniki, vključeni v študijo AC-052-351, prejeli vzdrževalni odmerek 125 mg dvakrat na dan, bolniki vključeni v študijo AC-052-352, pa odmerka 125 mg dvakrat na dan in 250 mg dvakrat na dan.

Bosentan so dodali k obstoječemu zdravljenju bolnikov, ki je lahko vključevalo kombinacijo antikoagulantov, vazodilatatorjev (npr. zaviralci kalcijevih kanalčkov), diuretikov, kisika in digoksina, ne pa epoprostenola. Kontrolna skupina je prejela placebo in obstoječe zdravljenja.

Primarni cilj za vsako študijo je bila sprememba prehojene razdalje v 6 minutah hoje po 12 tednih v prvi študiji in po 16 tednih v drugi študiji. V obeh študijah je zdravljenje z bosentanom bistveno izboljšalo telesne zmogljivosti. S placebom popravljeno podaljšanje prehojene razdalje v primerjavi z izhodiščno vrednostjo je bilo 76 metrov ($p = 0,02$; t-test) za prvo študijo in 44 metrov ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U test) za drugo študijo na primarni končni točki vsake študije. Razlike med skupinama z odmerkom 125 mg dvakrat na dan in 250 mg dvakrat na dan niso bile statistično značilne, čeprav je bil prisoten trend izboljšanja fizične zmogljivosti v skupini, ki je jemala odmerek 250 mg dvakrat na dan.

Podaljšanje prehojene razdalje je bilo opazno po 4 tednih zdravljenja, očitno po 8 tednih zdravljenja, učinek pa se je ohranil do 28 tednov dvojno slepega zdravljenja v podskupini populacije bolnikov.

Retrospektivna analiza odziva, ki je temeljila na spremembi prehojene razdalje, funkcijskega razreda po SZO in dispneje pri 95 bolnikih, randomiziranih na 125 mg bosentana dvakrat na dan v preskušanih nadzorovanih s placebom, je bilo ugotovljeno, da se je po 8 tednih pri 66 bolnikih stanje izboljšalo, pri 22 bolnikih je bilo stanje stabilno, pri 7 bolnikih pa se je stanje poslabšalo. Od 22 v 8. tednu stabilnih bolnikov se je pri 6 bolnikih stanje izboljšalo v 12./16. tednu, pri 4 bolnikih pa se je stanje v primerjavi z izhodiščnim stanjem poslabšalo. Od 7 bolnikov s poslabšanjem stanja v 8. tednu se je pri 3 bolnikih stanje izboljšalo v 12./16. tednu, pri 4 bolnikih pa se je stanje v primerjavi z izhodiščnim stanjem poslabšalo.

Invazivne hemodinamske parametre so ocenjevali samo v prvi študiji. Zdravljenje z bosentanom je povzročilo pomembno povečanje srčnega indeksa, povezanega s pomembnim znižanjem pljučnega arterijskega tlaka, pljučnega žilnega upora in povprečnega tlaka v desnem preddvoru.

Pri zdravljenju z bosentanom so poročali o manj pogostih simptomih PAH. Meritve dispneje med preskusi s hojo so pokazale izboljšanje pri bolnikih, ki so prejeli bosentan. V študiji AC-052-352 so 92% od 213 bolnikov ob začetku študije razvrstili v III. funkcijski razred po klasifikaciji SZO, 8% pa v IV. razred. Zdravljenje z bosentanom je pri 42,4% bolnikov povzročilo izboljšanje funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO (placebo 30,4%). Skupna sprememba funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO v obeh študijah je bila bistveno boljša med bolniki, ki so jemali bosentan, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Zdravljenje z bosentanom so v 28. tednu povezovali s pomembnim zmanjšanjem stopnje kliničnega poslabšanja v primerjavi s placebom (10,7% pri bosentanu proti 37,1% pri placebo, $p = 0,0015$).

V randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom nadzorovani študiji (AC-052-364; EARLY) je 185 bolnikov s PAH II. funkcijskega razreda po SZO (srednja izhodiščna vrednost 435 metrov prehojenih v 6 minutah) prejelo bosentan 62,5 mg dvakrat na dan 4 tedne in nato 125 mg dvakrat na dan ($n = 93$), ali placebo ($n = 92$) 6 mesecev. Vključeni bolniki še niso bili zdravljeni zaradi PAH ($n = 156$) ali so prejeli stalni odmerek sildenafila ($n = 29$). Dodatna primarna opazovana dogodka sta bila odstotna sprememba pljučnega žilnega upora (PŽU) in sprememba prehojene razdalje v 6 minutah od izhodišča do 6. meseca v primerjavi s placebom. Spodnja preglednica kaže predspecificirane analize protokola.

	PŽU (din.s/cm^5)		Razdalja, prehojena v 6 minutah (m)	
	placebo ($n = 88$)	bosentan ($n = 80$)	placebo ($n=91$)	bosentan ($n = 86$)
Izhodiščna vrednost (IV); srednja vrednost (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Sprememba od IV; povprečje (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Učinek zdravljenja	-22,6%		19	
95-% MZ	-34, -10		-4, 42	
Vrednost p	< 0,0001		0,0758	

MZ = meja zaupanja PŽU = pljučno-žilni upor, SD = standardna deviacija

Zdravljenje z bosentanom so povezali z zmanjšanjem stopnje kliničnega poslabšanja, opredeljeno kot kombinacija napredovanja simptomov, hospitalizacije zaradi PAH in smrti v primerjavi s placebom (sorazmerno zmanjšanje tveganja 77%, 95-% interval zaupanja [IZ] 20%–94%, $p = 0,0114$). Učinki zdravljenja so temeljili na izboljšanju napredovanja posameznih simptomov. Zaradi poslabšanja PAH je bila hospitalizirana ena oseba iz skupine z bosentanom in tri osebe iz skupine s placebom. V vsaki skupini je v času 6-mesečne dvojno slepe študije umrla po ena oseba, zato o preživetju ni mogoče sklepati.

Dolgoročni podatki so pridobljeni pri vseh 173 bolnikih, zdravljenih z bosentanom v nadzorovani fazi in/ali so v odprti fazi podaljšane študije EARLY s placeba prešli na bosentan. Povprečno trajanje izpostavljenosti zdravljenju z bosentanom je bilo $3,6 \pm 1,8$ let (do 6,1 let), pri čemer je bilo 73% bolnikov zdravljenih vsaj 3 leta in 62% vsaj 4 leta. Bolniki so lahko prejeli dodatno zdravljenje PAH, kot je bilo potrebno v odprti podaljšani fazi. Pri večini bolnikov so diagnosticirali idiopatsko ali dedno PAH (61%). Na splošno je 78% bolnikov ostalo v II. funkcijskem razredu po klasifikaciji SZO. Kaplan-Meierjeva ocena preživetja je bila 90% po 3 letih zdravljenja in 85% po 4 letih po začetku zdravljenja. V istih obdobjih opazovanja se pri 88% oziroma 79% bolnikov PAH ni poslabšala (opredeljeno kot smrt zaradi kakršnega koli razloga, presaditev pljuč, atrijska septostomija ali začetek intravenskega ali subkutanega zdravljenja s prostanoidi). Relativni prispevki predhodnega zdravljenja s placebom v dvojno slepi fazi in drugih zdravil, uvedenih med odprto podaljšano fazo, niso znani.

V prospektivni multicentrični randomizirani dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji (AC-052-405 [BREATHE-5]) so bolniki s PAH III. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO in Eisenmengerjevo fiziologijo, povezano s prirojeno srčno boleznijo, 4 tedne prejeli bosentan 62,5 mg dvakrat na dan, nato pa nadaljnjih 12 tednov 125 mg dvakrat na dan ($n = 37$, med katerimi jih je imelo 31 pretežno desno-levi obojesmerni šant). Primarni cilj je bil pokazati, da bosentan ni poslabšal hipoksemije. Po 16 tednih je bila v skupini, ki je prejela bosentan, povprečna nasičenost s kisikom za 1,0% (95% IZ–0,7%–2,8%) večja kot v skupini, ki je prejela placebo ($n = 17$), kar je dokazalo, da bosentan ni poslabšal hipoksemije. V skupini, ki je prejela bosentan, je bil povprečni upor pljučnih žil pomembno zmanjšan (pri čemer so največji učinek opazili pri podskupini bolnikov z obojesmernim intrakardialnim šantom). Po 16 tednih je bilo povprečje s placebom korigiranega podaljšanja razdalje, prehojene v 6 minutah, 53 metrov ($p = 0,0079$), kar odraža izboljšanje telesnih zmogljivosti. Med 24-tedenskim odprtim podaljšanjem študije BREATHE-5 (AC-052-409) je 26 bolnikov še naprej prejelo bosentan (povprečno trajanje zdravljenja = $24,4 \pm 2,0$ tedna) in učinkovitost se je na splošno ohranila.

V odprti, neprimerjalni študiji (AC-052-362 [BREATHE-4]) je sodelovalo šestnajst bolnikov s PAH III. funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO, povezanih z okužbo HIV. Bolniki so prejeli bosentan 62,5 mg dvakrat na dan štiri tedne, nato pa nadaljnjih 12 tednov 125 mg dvakrat na dan. Po 16 tednih zdravljenja so opazili pomembno izboljšanje telesnih zmogljivosti glede na izhodiščne vrednosti: povprečno povečanje razdalje, prehojene v 6-minutah je znašalo 91,4 metra glede na povprečno izhodiščno razdaljo, ki je bila 332,6 metra ($p < 0,001$). Uradnih zaključkov o učinkih bosentana na učinkovitost protiretrovirusnih zdravil ni mogoče sprejeti (glejte tudi poglavje 4.4).

Študije o koristnih učinkih zdravljenja z zdravilom Tracleer na preživetje bolnikov niso bile izvedene. Vendar so v dveh ključnih s placebom nadzorovanih študijah (AC-052-351 in AC-052-352) in/ali njunih dveh odprtih, nenadzorovanih podaljšanjih pri vseh 235 bolnikih, ki so prejeli bosentan, zabeležili dolgoročni vitalni status. Povprečno trajanje izpostavljenosti bosentanu je bilo $1,9 \text{ let} \pm 0,7 \text{ let}$; (najmanj 0,1 let, največ 3,3 leta), bolnike pa so opazovali povprečno $2,0 \pm 0,6 \text{ let}$. Pri večini bolnikov so diagnosticirali primarno pljučno hipertenzijo (72%), razvrščeni pa so bili v III. funkcijski razred po klasifikaciji SZO (84%). V tej skupni populaciji je bila po 1 letu zdravljenja z bosentanom ocena preživetja po metodi Kaplan-Meier 93-odstotna, po 2 letih zdravljenja pa 84-odstotna. Ocenjeno preživetje je bilo manjše v podskupini bolnikov s PAH, ki se je razvila zaradi sistemske skleroze. Pri 43/235 bolnikov je na oceno morda vplivala uvedba zdravljenja z epoprostenolom.

Študije pri otrocih s pljučno arterijsko hipertenzijo

BREATHE-3 (AC-052-356)

Filmsko obložene tablete z bosentanom so ocenili v nenadzorovani študiji z znanim zdravilom pri 19 pediatričnih bolnikih s PAH, starih od 3 do 15 let. Ta študija je bila zasnovana predvsem kot farmakokinetična študija (glejte poglavje 5.2). Bolniki so imeli primarno pljučno hipertenzijo (10 bolnikov) ali PAH, povezano s prirojenimi boleznimi srca (9 bolnikov) in so bili po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije ob izhodišču razvrščeni v II. funkcijski razred (n = 15, 79%) ali III. razred (n = 4, 21%). Bolnike so razvrstili v tri skupine glede na telesno maso in jim določili odmere bosentana približno 2 mg/kg dvakrat dnevno, ki so ga prejeli 12 tednov. Polovica bolnikov v vsaki skupini je že prejela epoprostenol intravensko, odmerek epoprostenola je med trajanjem študije ostal nespremenjen.

Hemodinamske kazalce so merili pri 17 bolnikih. Povprečno povečanje srčnega indeksa od izhodiščne vrednosti je bilo 0,5 l/min/m², povprečno znižanje povprečnega pljučnega arterijskega tlaka je bilo 8 mm Hg in povprečno zmanjšanje PŽU 389 din·s·cm⁻⁵. Ta izboljšanja hemodinamskih kazalcev glede na izhodiščno vrednost so bila podobna, ne glede na to, ali so bolniki sočasno prejeli epoprostenol ali ne. Spremembe parametrov za vadbeni preskus so bile v 12. tednu glede na izhodiščne vrednosti zelo spremenljive in nobena ni bila značilna.

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

FUTURE 1 je bila odprta, nenadzorovana študija, ki so jo izvedli z bosentanom v obliki disperzibilnih tablet v vzdrževalnem odmerku 4 mg/kg dvakrat na dan, ki so ga dajali 36 bolnikom, starim od 2 do 11 let. Zasnovana je bila predvsem kot farmakokinetična študija (glejte poglavje 5.2). V izhodišču so bolniki imeli idiopatsko (31 bolnikov [86%]) ali družinsko (5 bolnikov [14%]) PAH, in so bili po klasifikaciji SZO v II. funkcijskem razredu (n = 23, 64%) ali III. razredu (n = 13, 36%). V študiji FUTURE 1 je bila mediana izpostavljenost študijskemu zdravljenju 13,1 tedna (razpon: 8,4 do 21,1). 33 od teh bolnikov je nadaljevalo zdravljenje z disperzibilnimi tabletami bosentana v odmerku 4 mg/kg dvakrat dnevno v nenadzorovani podaljšani fazi študije FUTURE 2, kjer je skupno mediano trajanje zdravljenja trajalo 2,3 leta (razpon: 0,2 do 5,0 let). Ob izhodišču je v študiji FUTURE 1 9 bolnikov prejelo epoprostenol. 9 bolnikom so na novo uvedli za PAH specifično zdravilo med trajanjem študije. Po Kaplan-Meierjevem izračunu je bilo po 2 letih brez dogodkov poslabšanja PAH (smrt, presaditev pljuč ali hospitalizacija zaradi poslabšanja PAH) 78,9% bolnikov. Kaplan-Meierjeva ocena celokupnega preživetja po 2 letih je bila 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

V tej odprti, randomizirani študiji z bosentanom v obliki 32 mg disperzibilnih tablet je bilo 64 otrok s stabilno PAH, starih od 3 mesecev do 11 let, randomiziranih v 24-tedensko zdravljenje z bosentanom 2 mg/kg dvakrat dnevno (n = 33) ali 2 mg/kg trikrat dnevno (n = 31). 43 otrok (67,2%) je bilo starih od ≥ 2 leti do 11 let, 15 (23,4%) je bilo starih od 1 do 2 leti, 6 (9,4%) pa je bilo starih od 3 mesecev do 1 leta. Študija je bila zasnovana predvsem kot farmakokinetična študija (glejte poglavje 5.2) in opazovani dogodki so bili le raziskovalni. Etiologija PAH po klasifikaciji Dana Point je vključevala idiopatsko PAH (46%), dedno PAH (3%), PAH po korektivni srčni operaciji (38%) in PAH, povezani s prirojeno boleznijo srca, povezano s sistemsko pljučnimi šanti, vključno z Eisenmengerjevim sindromom (13%). Bolniki so bili na začetku študije po klasifikaciji SZO v I. funkcijskem razredu (n = 19, 29%), II. razredu (n = 27, 42%) ali III. razredu (n = 18, 28%). Ob vstopu v študijo so bili bolniki zdravljeni z zdravili za PAH (najpogosteje samo z zaviralcem fosfodiesteraze tipa 5 [sildenafil] [35,9%], samo bosentanom [10,9%] in s kombinacijo bosentana, iloprosta in sildenafilila [10,9%] ter so nadaljevali s svojim zdravljenjem PAH med trajanjem študije.

Ob začetku študije je bila več kot polovica vključenih bolnikov (45,3% [29/64]) zdravljena samo z bosentanom, brez kombinacije z drugim zdravilom za PAH. 40,6% (26/64) jih je ostalo na monoterapiji z bosentanom med 24-tedenskim študijskim zdravljenjem, ne da bi doživeli poslabšanje PAH. Analiza celotne vključene populacije (64 bolnikov) je pokazala, da jih je v času zdravljenja večina ostala vsaj stabilnih (to je, brez poslabšanja) na podlagi ocenjene razvrstitve v funkcijske razrede po pediatrično nespecifični klasifikaciji SZO (97% ob zdravljenju dvakrat na dan, 100% trikrat dnevno) ter na podlagi splošne klinične ocene zdravnika (94% dvakrat dnevno, 93% trikrat dnevno). Kaplan-Meierjeva ocena dogodkov brez poslabšanja PAH (smrt, presaditev pljuč ali hospitalizacija zaradi poslabšanja PAH) je bila po 24 tednih 96,9% v skupini z odmerjanjem dvakrat na dan in 96,7% v skupini z odmerjanjem trikrat na dan.

Ni dokazov o klinični koristi odmerjanja 2 mg/kg trikrat na dan v primerjavi z odmerjanjem 2 mg/kg dvakrat na dan.

Študija opravljena pri novorojenčkih s trdovratno pljučno hipertenzijo novorojenčkov (PPHN):

FUTURE 4 (ac-052-391)

To je bila dvojno slepa, s placebom nadzorovana, randomizirana študija pri nedonošenih ali donošenih novorojenčkih (gestacijska starost 36–42 tednov) s PPHN. Bolniki s suboptimalnim odzivom na vdihani dušikov oksid (iNO) kljub vsaj 4 ure trajajoči neprekinjeni terapiji so prejeli disperzibilne tablete bosentana 2 mg/kg dvakrat na dan (N = 13) ali placebo (N = 8) po nazogastrični sondi kot dodatno terapijo poleg iNO do popolne ukinitve iNO ali do neuspeha zdravljenja (opredeljen kot potreba po izventesni membranski oksigenaciji [ECMO] ali uvedba alternativnega pljučnega vazodilatatorja), in to največ 14 dni.

Mediana izpostavljenost študijskemu zdravljenju je bila v skupini z bosentanom 4,5 (razpon 0,5–10,0) dni, v skupini s placebom pa 4,0 (razpon 2,5–6,5) dni.

Rezultati ne kažejo na dodatno korist bosentana pri tej populaciji:

- mediana časa do popolne ukinitve iNO je bila pri bosentanu 3,7 dni (95-% meje zaupanja [MZ] 1,17, 6,95), pri placebu pa 2,9 dni (95-% meje zaupanja [MZ] 1,26; 4,23) ($p = 0,34$).
- mediana časa do popolne ukinitve mehanske ventilacije je bila pri bosentanu 10,8 dni (95-% meje zaupanja [MZ] 3,21; 12,21 dni), pri placebu pa 8,6 dni (95-% meje zaupanja [MZ] 3,71; 9,66 dni) ($p = 0,24$).
- Pri enem bolniku v skupini z bosentanom zdravljenje ni bilo uspešno (potreba po ECMO po opredelitvi v protokolu), kar je bilo ugotovljeno na podlagi naraščajočih vrednosti oksigenacijskega indeksa v 8 urah po prvem odmerku študijskega zdravila. Ta bolnik je v 60-dnevnem obdobju spremljanja okreval.

Kombinacija z epoprostenolom

Kombinacijo bosentana in epoprostenola so raziskovali v dveh študijah: AC-052-355 (BREATHE-2) in AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 je bila randomizirana multicentrična dvojno slepa študija, v kateri so s pomočjo vzporedne skupine primerjali bosentan s placebom pri 33 bolnikih s hudo PAH, ki so sočasno prejeli epoprostenol. AC-052-356 je bila nenadzorovana odprta študija; 10 od 19 pediatričnih bolnikov je v času 12-tedenske študije sočasno prejelo bosentan in epoprostenol. Varnostni profil kombinacije se ni razlikoval od profila, ki bi ga pričakovali za vsako posamezno zdravilo, kombinirano zdravljenje pa so dobro prenašali tako otroci kot odrasli. Klinične koristi kombinacije niso dokazali.

Sistemska skleroza z boleznijo razjed prstov

Opravili so dve randomizirani dvojno slepi multicentrični s placebom nadzorovani študiji in sicer pri 122 (študija AC-052-401 [RAPIDS-1]) in 190 (študija AC-052-331 [RAPIDS-2]) odraslih bolnikih s sistemsko sklerozo in boleznijo razjed prstov (bodisi nastajajočimi razjedami prstov ali z anamnezo razjed prstov v prejšnjem letu). V študiji AC-052-331 so bolniki morali imeti vsaj eno razjedo na prstih, ki je nastopila nedavno in v obeh študijah je 85% bolnikov na začetku imelo nastajajoče razjede prstov. Po 4 tednih jemanja bosentana v odmerku 62,5 mg dvakrat na dan je bil vzdrževalni odmerek, preučevan v teh študijah, 125 mg dvakrat na dan. Dvojno slepa terapija je v študiji AC-052-401 trajala 16 tednov in v študiji AC-052-331 24 tednov.

Osnovna zdravljenja za sistemsko sklerozo in razjede prstov so bila dovoljena, če so ostala nespremenjena vsaj en mesec pred začetkom zdravljenja in med dvojno slepo študijo.

Primarni opazovani dogodek obeh študij je bilo število novih razjed prstov od izhodišča do konca študije. Zdravljenje z bosentanom je v primerjavi s placebom pripeljalo do manj novih razjed prstov med trajanjem terapije. V študiji AC-052-401 so bolniki v skupini, zdravljeni z bosentanom, med 16-tedensko dvojno slepo terapijo razvili povprečno 1,4 nove razjede prstov v primerjavi s pojavom 2,7 novih razjed prstov v skupini, zdravljeni s placebom ($p = 0,0042$). V študiji AC-052-331 so bile ustrezne številke med 24-tedensko dvojno slepo terapijo 1,9 proti 2,7 nove razjede prstov v enakem

zaporedju ($p = 0,0351$). V obeh študijah se je izkazalo, da so bolniki, zdravljeni z bosentanom, imeli manj možnosti za pojav novih razjed prstov med študijo in so potrebovali več časa za razvoj vsake naslednje razjede prstov kot bolniki, ki so prejeli placebo. Učinek bosentana na zmanjšanje števila novih razjed prstov je bil izrazitejši pri bolnikih z več razjedami prstov.

Učinka bosentana na čas ozdravljenja razjed prstov niso opazili v nobeni študiji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko bosentana so večinoma dokumentirali pri zdravih osebah. Omejeni podatki o bolnikih kažejo, da je izpostavljenost bosentanu pri odraslih bolnikih s PAH približno 2-krat večja kot pri zdravih odraslih osebah.

Pri zdravih osebah je farmakokinetika bosentana odvisna od odmerka in časa. Očistek in volumen porazdelitve se zmanjšujeta s povečevanjem intravenskih odmerkov in večata s časom. Po peroralnem dajanju je sistemska izpostavljenost sorazmerna odmerku do 500 mg. Pri večjih peroralnih odmerkih se C_{max} in AUC_{τ} zvišujeta manj kot sorazmerno odmerku.

Absorpcija

Pri zdravih osebah je absolutna biološka uporabnost bosentana približno 50% in ni odvisna od hrane. Največje plazemske koncentracije so dosežene v 3–5 urah.

Porazdelitev

Bosentan se v veliki meri veže (> 98%) na plazemske beljakovine, zlasti na albumine. Bosentan ne prodre v eritrocite.

Po intravenskem odmerku 250 mg je bil ugotovljeni volumen porazdelitve (V_{ss}) približno 18 litrov.

Biotransformacija in izločanje

Po enkratnem intravenskem odmerku 250 mg je bil očistek 8,2 l/h. Končni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je 5,4 ure.

Po večkratnem odmerjanju se plazemske koncentracije bosentana postopoma znižajo na 50–65% koncentracij po enkratnem odmerku. To znižanje je verjetno posledica avtoindukcije presnavljajočih encimov v jetrih. Stanje dinamičnega ravnovesja se vzpostavi v 3–5 dneh.

Bosentan se presnavlja v jetrih z izoencimi citokroma P450 (CYP2C9 in CYP3A4) in se nato izloči z žolčem. Manj kot 3% prejetega peroralnega odmerka se izloči z urinom.

Pri presnovi bosentana nastanejo trije presnovki in samo eden med njimi je farmakološko aktiven. Ta presnovek se večinoma izloči v nespremenjeni obliki z žolčem. Odrasli bolniki so bolj izpostavljeni aktivnemu presnovku kot zdrave osebe. Pri bolnikih z znaki holestaze je lahko izpostavljenost aktivnemu presnovku povečana.

Bosentan je induktor izoencimov CYP2C9 in CYP3A4 ter morda tudi CYP2C19 in P-glikoproteina. *In vitro* bosentan v hepatocitnih kulturah zavira eksportno črpalko žolčnih soli.

Podatki *in vitro* so pokazali, da bosentan ni imel nobenega pomembnega zaviralnega učinka na testirane izoencime CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Zato ne pričakujemo, da bi bosentan povišal plazemske koncentracije zdravil, ki jih presnavljajo ti izoencimi.

Primerjava med formulacijama

V farmakokinetični navzkrižni študiji (AC-052-116) je 16 zdravih odraslih oseb prejelo 62,5 mg bosentana v obliki formulacije z 62,5 mg filmsko obloženo tableto ali 64 mg bosentana v obliki

formulacije z 32 mg disperzibilno tableto. Po zdravljenju z disperzibilno tableto je bila izpostavljenost bosentanu nižja kot pri filmsko obloženi tableti (razmerje geometričnih sredin za $AUC_{0-\infty}$ 0,87 [90-odstotni IZ: 0,78; 0,97]). Formulacija ni bistveno vplivala na T_{max} in $t_{1/2}$ bosentana.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Na podlagi raziskanega razpona za vsako spremenljivko ni pričakovati, da bi na farmakokinetiko bosentana pomembno vplival spol, telesna masa, rasa ali starost odrasle populacije.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko pri pediatričnih bolnikih so preučevali v 4 kliničnih študijah (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 in FUTURE-4, glejte poglavje 5.1). Zaradi pomanjkljivih podatkov pri otrocih, mlajših od 2 let, ostaja farmakokinetika pri tej starostni skupini slabše opredeljena.

V študiji AC-052-356 (BREATHE-3) so ocenjevali farmakokinetiko enkratnega in večkratnih peroralnih odmerkov bosentana v obliki filmsko obloženih tablet pri 19 otrocih, starih od 3 do 15 let, s PAH, katerih odmerke so določili na podlagi telesne mase in so znašali 2 mg/kg dvakrat na dan. V tej študiji se je izpostavljenost bosentanu manjšala s časom na način, ki se je ujemal z znanimi samoiindukcijskimi lastnostmi bosentana. Srednja vrednost AUC_{τ} (CV%) bosentana pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli 31,25 mg bosentana dvakrat na dan, je bila 3496 (49) ng·h/ml, pri 62,5 mg dvakrat na dan 5428 (79) ng·h/ml ter pri 125 mg dvakrat na dan 6124 (27) ng·h/ml. Te vrednosti so bile nižje kot vrednost 8149 (47) ng·h/ml, izmerjena pri odraslih bolnikih s PAH, ki so jemali 125 mg dvakrat na dan. Sistemska izpostavljenost pri pediatričnih bolnikih, ki so tehtali 10–20 kg, 20–40 kg in > 40 kg, je bila v stanju dinamičnega ravnovesja 43%, 67% oziroma 75% sistemske izpostavljenosti pri odraslih.

V študiji AC-052-365 (FUTURE 1) je 36 otrok s PAH, starih 2–11 let prejelo disperzibilne tablete. Sorazmernosti odmerka niso opazili, saj so bile koncentracije bosentana v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja in AUC_{τ} pri peroralnih odmerkih 2 in 4 mg/kg podobne (AUC_{τ} : 3577 ng·h/ml pri 2 mg/kg dvakrat na dan in 3371 ng·h/ml pri 4 mg/kg dvakrat na dan). Povprečna izpostavljenost bosentanu pri teh bolnikih je bila približno polovica izpostavljenosti odraslih bolnikov z vzdrževalnim odmerkom 125 mg dvakrat na dan, vendar je kazala veliko prekrivanje z izpostavljenostjo pri odraslih.

V študiji AC-052-373 (FUTURE 3) z disperzibilnimi tabletami je bila izpostavljenost bosentanu pri bolnikih, zdravljenih z 2 mg/kg dvakrat na dan, primerljiva s tisto v študiji FUTURE 1. Pri celotni populaciji (n = 31) z odmerkom 2 mg/kg dvakrat na dan je bila dnevna izpostavljenost 8535 ng·h/ml, AUC_{τ} pa 4268 ng·h/ml (CV: 61%). Pri bolnikih, starih od 3 mesecev do 2 leti, je bila dnevna izpostavljenost 7879 ng·h/ml, AUC_{τ} pa 3939 ng·h/ml (CV: 72%). Pri bolnikih, starih od 3 mesece do 1 leta (n = 2), je bila AUC_{τ} 5914 ng·h/ml (CV: 85%), pri bolnikih, starih od 1 do 2 leti (n = 7) pa 3507 ng·h/ml (CV: 70%). Pri bolnikih, starejših od 2 let (n = 22) je bila dnevna izpostavljenost 8820 ng·h/ml, AUC_{τ} pa 4410 ng·h/ml (CV: 58%). Odmerjanje bosentana 2 mg/kg trikrat dnevno ni povečalo izpostavljenosti, dnevna izpostavljenost je bila 7275 ng/ml (CV: 83%, n = 27).

Na podlagi izsledkov študij BREATHE-3, FUTURE 1 in FUTURE-3 kaže, da doseže izpostavljenost bosentanu vrhunec pri pediatričnih bolnikih z manjšimi odmerki kot pri odraslih in da odmerki, višji od 2 mg/kg dvakrat na dan (4 mg/kg dvakrat na dan ali 2 mg/kg trikrat na dan) pri pediatričnih bolnikih ne bodo povzročili večje izpostavljenosti bosentanu.

V študiji AC-052-391 (FUTURE 4), ki so jo izvedli pri novorojenčkih, so koncentracije bosentana v prvem intervalu odmerjanja počasi in stalno naraščale, kar je imelo za posledico nizko izpostavljenost (AUC_{0-12} v polni krvi: 164 ng·h/ml, n = 11). V stanju dinamičnega ravnovesja je bila AUC_{τ} 6165 ng·h/ml (CV: 133%, n = 7), kar je podobno izpostavljenosti, ki so jo opazili pri odraslih bolnikih s PAH, ki so prejeli 125 mg dvakrat na dan, in upošteva razmerje porazdelitve v krvi/plazmi 0,6.

Posledice teh izsledkov glede hepatotoksičnosti niso znane. Spol in sočasna uporaba intravenskega epopostenola nimata značilnega učinka na farmakokinetiko bosentana.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh razred A) niso opazili pomembnih sprememb v farmakokinetiki. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila vrednost AUC_{τ} bosentana za 9% višja in vrednost AUC_{τ} za aktivni presnovek, Ro 48-5033, za 33% višja pri bolnikih z blago okvaro jeter kot pri zdravih prostovoljcih.

Vpliv zmerne okvare jeter (Child-Pugh razred B) na farmakokinetiko bosentana in njegov primarni presnovek Ro 48-5033 so raziskali v študiji, v katero je bilo vključenih 5 bolnikov s pljučno hipertenzijo, povezano s portalno hipertenzijo in okvaro jeter razreda B po klasifikaciji Child-Pugh, in 3 bolniki s PAH zaradi drugih razlogov in normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih z okvaro jeter razreda B po klasifikaciji Child-Pugh je bil povprečni (95-% IZ) AUC_{τ} v stanju dinamičnega ravnovesja za bosentan 360 (212–613) ng·h/ml, tj., 4,7-krat višji, povprečni (95-% IZ) AUC_{τ} aktivnega presnovka Ro 48-5033 pa je bil 106 (58,4–192) ng·h/ml, tj. 12,4-krat višji kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter (bosentan: povprečje [95-% IZ] AUC_{τ} : 76,1 [9,07–638] ng·h/ml; Ro 48–5033: povprečje [95-% IZ] AUC_{τ} 8,57 [1,28–57,2] ng·h/ml). Čeprav je bilo število vključenih bolnikov omejeno in so se med seboj močno razlikovali, ti podatki kažejo na izrazito povečanje izpostavljenosti bosentanu in njegovemu primarnemu presnovku Ro 48-5033 pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja jeter (Child-Pugh razred B).

Farmakokinetike bosentana pri bolnikih z okvaro jeter razreda C po klasifikaciji Child-Pugh niso raziskali. Zdravilo Tracleer je kontraindicirano pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter, tj. razreda B ali C po klasifikaciji Child-Pugh (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina 15–30 ml/min) so se plazemske koncentracije bosentana znižale za približno 10%. Pri teh bolnikih so se plazemske koncentracije presnovkov bosentana povečale za približno 2-krat v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Prilagajanje odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno. Specifičnih kliničnih izkušenj pri bolnikih na dializi ni. Na podlagi fizikalno-kemičnih lastnosti in visoko stopnjo vezave na beljakovine ni pričakovati bistvenega odstranjevanja bosentana iz krvnega obtoka zaradi zdravljenja z dializo (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dvoletna študija kancerogenosti pri miših je pokazala povečanje kombinirane pogostnosti hepatocelularnih adenomov in karcinomov pri samcih, ne pa pri samicah, pri plazemskih koncentracijah, približno 2- do 4-krat višjih od plazemskih koncentracij, doseženih pri terapevtskem odmerku pri ljudeh. Pri podganah je 2-letno peroralno dajanje bosentana povzročilo majhno, a pomembno povečanje pogostnosti adenomov in karcinomov folikularnih celic v ščitnici pri samcih, ne pa pri samicah, pri plazemskih koncentracijah, približno 9- do 14-krat višjih od plazemskih koncentracij, doseženih pri terapevtskem odmerku pri ljudeh. Rezultati testov genotoksičnosti bosentana so bili negativni. Pri podganah so dokazali, da bosentan povzroča blago hormonsko neravnovesje v ščitnici. Ni pa bilo nobenih dokazov, da bi bosentan vplival na delovanje ščitnice (tiroksin, TSH) pri ljudeh.

Učinek bosentana na delovanje mitohondrijev ni znan.

Za bosentan so ugotovili, da je teratogen pri podganah pri plazemskih koncentracijah, več kot 1,5-krat višjih od plazemskih koncentracij, doseženih pri ljudeh pri terapevtskem odmerku. Teratogeni učinki, kot so malformacije glave, obraza in velikih žil, so bili odvisni od odmerka. Podobnosti v vzorcu malformacij, ki so jih opazili pri drugih antagonistih receptorjev ET in pri ET „knock-out“ miših, kažejo, da gre za učinek skupine zdravil. Pri ženskah v rodni dobi je treba upoštevati ustrezne varnostne ukrepe (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.6).

Razvoj tubularne atrofije testisov in zmanjšana plodnost sta bila pri glodavcih povezana s kroničnim dajanjem antagonistov endotelinskih receptorjev.

V študijah plodnosti na podganjih samcih in samicah niso opazili nobenih učinkov na število, gibljivost in preživetje spermijev ali na uspešnost parjenja ali plodnost pri izpostavljenostih, ki so bile 21-krat in 43-krat višje od pričakovane terapevtske ravni pri ljudeh, niti ni bilo nobenega neželenega učinka na razvoj zarodka pred ugnezditvijo ali na ugnezditvev samo.

Rahlo povečano pojavnost tubularne atrofije testisov so opazili pri podganah, ki so jim dve leti dajali bosentan peroralno v odmerkih, ki niso presegali 125 mg/kg/dan (približno 4-kratni najvišji priporočeni odmerek pri ljudeh [MRHD] in najnižji preskušani odmerek), ne pa tudi pri tako visokih odmerkih kot je 1500 mg/kg/dan (približno 50-krat MRHD), ki so jih dajali 6 mesecev. V študiji toksičnosti pri podganjih mladičih, kjer so podgane tretirali od 4. dne po skotitvi do odraslosti, so po ukinitvi dajanja opazili zmanjšano absolutno maso testisov in obmodkov ter zmanjšano število spermijev v obmodkih. Raven brez neželenih učinkov (NOAEL) je bila na 21. dan po skotitvi 21-krat višja, na 69. dan po skotitvi pa 2,3-krat višja od terapevtske izpostavljenosti pri ljudeh.

Kljub temu pa na 21. dan po skotitvi niso opazili nobenih učinkov na splošni razvoj, rast, senzorne in kognitivne funkcije ter na reproduktivno sposobnost pri 7-kratniku (samci) in 19-kratniku (samice) terapevtske izpostavljenosti pri ljudeh. Pri odrasli starosti (69. dan po skotitvi) niso opazili učinkov bosentana pri 1,3-kratniku (samci) in 2,6-kratniku (samice) izpostavljenosti pri otrocih s PAH.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat
natrijev karmelozat, premreženi
koloidni brezvodni silicijev dioksid
vinska kislina
aroma sadja
aspartam (E951)
kalijev acesulfamat
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Preostali deli razdeljene disperzibilne tablete se lahko hranijo pri sobni temperaturi in jih je treba porabiti v 7 dneh.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Luščljiv pretisni omot iz aluminija/aluminija s 14 disperzibilnimi tabletami.
Škatle vsebujejo po 56 disperzibilnih tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Disperzibilna tableta je v za otroke varnem pretisnem omotu.

Vsako disperzibilno tableto lahko raztopite v vodi, da nastane tekoče zdravilo tako, da tableto položite na žlico z malo vode, pri tem uporabite toliko vode, da prekrije celo tableto. Tekočino s povsem raztopljeno tableto dajte bolniku.

Po potrebi lahko disperzibilno tableto prelomite po črtah, vtisnjenih v površino. Tableto držite s palcema in kazalcema na vsaki strani črte, ki naj gledajo navzgor, in tableto prelomite na pol po črti (glejte spodnji prikaz).



Preostale dele razdeljene disperzibilne tablete se lahko hrani pri sobni temperaturi in jih je treba porabiti v 7 dneh.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/02/220/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 15. maj 2002.

Datum zadnjega podaljšanja: 20. april 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR vključno z jetrnimi poročili za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristjo in tveganjem, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Izobraževalni program obsega opozorilno kartico za bolnika, ki jo ima bolnik pri sebi. Glavni namen opozorilne kartice za bolnika je bolnike poučiti o pomembnih varnostnih informacijah, s katerimi morajo biti seznanjeni pred in med zdravljenjem z zdravilom Tracleer.

Namen opozorilne kartice za bolnika, ki je sestavni del pakiranja zdravila, je:

- olajšati ozaveščanje bolnikov o potrebi rednih krvnih preiskav zaradi preverjanja delovanja jeter.
- obveščanje bolnikov o potrebi preprečitve zanositve in o zagotavljanju uporabe zanesljivih načinov kontracepcije.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA S 14, 56 IN 112 TABLETAMI**

ZUNANJA ŠKATLA/PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Tracleer 62,5 mg filmsko obložene tablete

bosentan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 62,5 mg bosentana (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
112 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Tracleer 62,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA S 56 IN 112 TABLETAMI**

ZUNANJA ŠKATLA/PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Tracleer 125 mg filmsko obložene tablete

bosentan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 125 mg bosentana (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet
112 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Tracleer 125 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA S 56 TABLETAMI**

ZUNANJA ŠKATLA/PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Tracleer 32 mg disperzibilne tablete

bosentan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena disperzibilna tableta vsebuje 32 mg bosentana v obliki bosentana monohidrata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Aspartam (E951), glejte navodila za uporabo za več informacij.
Aspartam (E951) lahko škoduje ljudem s fenilketonurijo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 disperzibilnih tablet (14 × 4)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/220/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Tracleer 32 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN STIČNI OVOJNINI
ŠKATLA S 56 TABLETAMI**

NALEPKA ZUNANJE ŠKATLE IN PLASTENKE/ PLASTENKE

1. IME ZDRAVILA

Tracleer 62,5 mg filmsko obložene tablete

bosentan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 62,5 mg bosentana (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne zaužijte sušilnega sredstva

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

Uporabite v 30 dneh po prvem odprtju.

Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/220/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI (VELJA SAMO ZA ŠKATLO)

Tracleer 62,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA (VELJA SAMO ZA ŠKATLO)

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI (VELJA SAMO ZA ŠKATLO)

PC
SN
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN STIČNI OVOJNINI
ŠKATLA S 56 TABLETAMI**

NALEPKA ZUNANJE ŠKATLE IN PLASTENKE/ PLASTENKE

1. IME ZDRAVILA

Tracleer 125 mg filmsko obložene tablete

bosentan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 125 mg bosentana (v obliki monohidrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Ne zaužijte sušilnega sredstva

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

Uporabite v 30 dneh po prvem odprtju.

Datum odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/02/220/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI (VELJA SAMO ZA ŠKATLO)

Tracleer 125 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA (VELJA SAMO ZA ŠKATLO)

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI (VELJA SAMO ZA ŠKATLO)

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Tracleer 62,5 mg tablete

bosentan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag Int

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Tracleer 125 mg tablete

bosentan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag Int

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Tracleer 32 mg disperzibilne tablete

bosentan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Janssen-Cilag Int

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

**OPOZORILNA KARICA ZA
BOLNIKA**

<p>((Prednja stran))</p> <p>Pomembna varnostna opozorila za bolnike, ki jemljejo zdravilo Tracleer (bosentan)</p> <p>Kartica vsebuje pomembne informacije o zdravilu Tracleer. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tracleer skrbno preberite to kartico.</p> <p>Vaše ime: _____</p> <p>Zdravnik, ki je zdravilo predpisal: _____</p> <p>Če imate kakšna vprašanja o zdravilu Tracleer, se posvetujte z zdravnikom.</p> <p>Janssen-Cilag International NV</p>	<p>((Zadnja stran))</p> <p>Kontracepcija</p> <p>Ali trenutno uporabljate ali jemljete kontraceptive? <input type="checkbox"/> Da <input type="checkbox"/> Ne</p> <p>Če ste odgovorili z Da, napišite, kaj uporabljate: _____ _____</p> <p>Ob naslednjem obisku zdravnika ali ginekologa vzemite to kartico s seboj, da vam bo lahko svetoval/a glede potrebe po dodatni ali drugi kontracepcijski metodi.</p>												
<p>((Znotraj 1))</p> <p>Ženske v rodni dobi naj skrbno preberejo to stran</p> <p>Nosečnost</p> <p>Zdravilo Tracleer lahko škoduje razvoju ploda. Zato zdravila Tracleer ne smete jemati, če ste noseči, v času, ko jemljete zdravilo Tracleer, pa tudi ne smete zanositi.</p> <p>Če imate pljučno hipertenzijo, lahko nosečnost hudo poslabša simptome vaše bolezni. Če sumite, da ste morda noseči, to povejte svojemu zdravniku ali ginekologu.</p> <p>Kontracepcija</p> <p>Hormonske kontracepcijske metode, kot so peroralni kontraceptivi ali kontracepcijske tabletki, hormonske injekcije, vsadki ali kožni obliži nosečnosti ne preprečujejo zanesljivo pri ženskah, ki jemljejo zdravilo Tracleer. Poleg katerekoli oblike hormonske kontracepcije morate uporabiti pregradno metodo, kot so kondom, diafragma ali kontracepcijska spužva. O vseh vprašanjih, ki se pojavijo, se posvetujte z zdravnikom ali ginekologom. Izpolnite podatke na hrbtni strani te kartice in jo ob naslednjem obisku svojega zdravnika ali ginekologa vzemite s seboj.</p> <p>Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tracleer in vsak mesec med zdravljenjem opravite test nosečnosti, tudi če menite, da niste noseči.</p> <p>Datum prvega mesečnega testa: _____</p>	<p>((Znotraj 2))</p> <p>Preiskave krvi za oceno delovanja jeter</p> <p>Nekateri bolniki, ki so jemali zdravilo Tracleer, so imeli nenormalne rezultate preiskav delovanja jeter. V času jemanja zdravila Tracleer bo zdravnik naročil redne preiskave krvi, da preveri, če je prišlo do sprememb v delovanju jeter.</p> <p>Vsak mesec opravite preiskavo krvi za oceno delovanja jeter. Po zvišanju odmerka zdravila bo po 2 tednih opravljena še ena dodatna preiskava.</p> <p>Datum prve mesečne preiskave: _____</p> <p>Urnik mesečnih preiskav krvi za oceno delovanja jeter:</p> <table><tr><td><input type="checkbox"/> Jan _____</td><td><input type="checkbox"/> Maj _____</td><td><input type="checkbox"/> Sep _____</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> Feb _____</td><td><input type="checkbox"/> Jun _____</td><td><input type="checkbox"/> Okt _____</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> Mar _____</td><td><input type="checkbox"/> Jul _____</td><td><input type="checkbox"/> Nov _____</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> Apr _____</td><td><input type="checkbox"/> Avg _____</td><td><input type="checkbox"/> Dec _____</td></tr></table>	<input type="checkbox"/> Jan _____	<input type="checkbox"/> Maj _____	<input type="checkbox"/> Sep _____	<input type="checkbox"/> Feb _____	<input type="checkbox"/> Jun _____	<input type="checkbox"/> Okt _____	<input type="checkbox"/> Mar _____	<input type="checkbox"/> Jul _____	<input type="checkbox"/> Nov _____	<input type="checkbox"/> Apr _____	<input type="checkbox"/> Avg _____	<input type="checkbox"/> Dec _____
<input type="checkbox"/> Jan _____	<input type="checkbox"/> Maj _____	<input type="checkbox"/> Sep _____											
<input type="checkbox"/> Feb _____	<input type="checkbox"/> Jun _____	<input type="checkbox"/> Okt _____											
<input type="checkbox"/> Mar _____	<input type="checkbox"/> Jul _____	<input type="checkbox"/> Nov _____											
<input type="checkbox"/> Apr _____	<input type="checkbox"/> Avg _____	<input type="checkbox"/> Dec _____											

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tracleer 62,5 mg filmsko obložene tablete Tracleer 125 mg filmsko obložene tablete bosentan

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tracleer in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tracleer
3. Kako jemati zdravilo Tracleer
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tracleer
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tracleer in za kaj ga uporabljamo

Tablete zdravila Tracleer vsebujejo bosentan, ki zavira naravno prisoten hormon, imenovan endotelin-1 (ET-1), ki povzroča zožitev krvnih žil. Zdravilo Tracleer zato povzroči razširitev krvnih žil in spada v skupino zdravil, imenovanih „antagonisti endotelinskih receptorjev“.

Zdravilo Tracleer uporabljamo za zdravljenje:

- **Pljučne arterijske hipertenzije (PAH).** PAH je bolezen hude zožitve krvnih žil v pljučih, kar povzroči visok krvni tlak v krvnih žilah (pljučnih arterijah), ki prenašajo kri iz srca v pljuča. Ta tlak zmanjša količino kisika, ki lahko pride v kri v pljučih in oteži telesno dejavnost. Zdravilo Tracleer razširi pljučne arterije in olajša srcu črpanje krvi skozi te žile. S tem se zniža krvni tlak in lajšajo simptomi.

Zdravilo Tracleer se uporablja za zdravljenje bolnikov s PAH III. razreda za izboljšanje fizične zmogljivosti (zmožnost izvajanja telesne dejavnosti) in simptomov. ‘Razred’ odraža resnost bolezni: ‘III. razred’ pomeni znatno omejitev telesne dejavnosti. Nekatera izboljšanja so opazili tudi pri bolnikih s PAH II. razreda. ‘II. razred’ pomeni blago omejitev fizične aktivnosti. PAH, zaradi katere je zdravilo Tracleer predpisano, je lahko:

- primarna (brez ugotovljenega vzroka ali družinska),
- posledica skleroderme (imenovane tudi sistemska skleroza, bolezen nenormalne rasti vezivnega tkiva, ki podpira kožo in druge organe),
- posledica kongenitalnih (prirojenih) srčnih napak s šanti (nenormalni prehodi), kar povzroča nenormalen pretok krvi skozi srce in pljuča.
- **Razjed prstov** (rane na prstih rok in nog) pri odraslih bolnikih z boleznijo, imenovano skleroderma. Zdravilo Tracleer zmanjšuje število novo nastalih razjed prstov na rokah in nogah, ki se pojavijo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tracleer

Ne jemljite zdravila Tracleer:

- če ste **alergični na bosentan** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate **težave z jetri** (vprašajte svojega zdravnika),

- če ste noseči ali lahko zanosite, ker ne uporabljate zanesljivih kontracepcijskih metod. Preberite informacije v poglavju „Kontraceptivi“ in „Druga zdravila in zdravilo Tracleer“,
- če jemljete ciklosporin A (zdravilo, ki se uporablja po presaditvi ali za zdravljenje luskavice).

Če kar koli od tega velja za vas, obvestite zdravnika.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preiskave, ki jih bo vaš zdravnik opravil pred zdravljenjem

- preiskava krvi za oceno delovanja jeter
- preiskava krvi za ugotavljanje slabokrvnosti (nizek hemoglobin)
- testi nosečnosti za ženske v rodni dobi

Pri nekaterih bolnikih, ki so uporabljali zdravilo Tracleer, so ugotovili nenormalne vrednosti testov delovanja jeter in anemijo (nizek hemoglobin).

Preiskave, ki jih bo vaš zdravnik opravil med zdravljenjem

Med zdravljenjem z zdravilom Tracleer bo vaš zdravnik skrbel za redne krvne preiskave, s katerimi bo nadziral spremembe v delovanju vaših jeter in koncentracije hemoglobina.

Za vse te preiskave glejte tudi Opozorilno kartico za bolnika (v škatli s tabletami zdravila Tracleer). Pomembno je, da redno opravljate preiskave krvi v času jemanja zdravila Tracleer. Predlagamo, da si datum zadnje in naslednje preiskave (zdravnika prosite za datum) zapišete na Opozorilno kartico za bolnika, da si boste lažje zapomnili, kdaj imate naslednjo preiskavo.

Krvne preiskave za delovanje jeter

Opraviti jih je treba vsak mesec v času zdravljenja z zdravilom Tracleer. Po povečanju odmerka je treba dodatno preiskavo opraviti po 2 tednih.

Krvne preiskave za anemijo

Opraviti jih je treba vsak mesec v prvih 4 mesecih zdravljenja, nato pa vsake 3 mesece, saj lahko bolniki, ki jemljejo zdravilo Tracleer, postanejo slabokrvni.

Če bodo rezultati preiskav nenormalni, se bo vaš zdravnik lahko odločil za zmanjšanje vašega odmerka ali prekinitve zdravljenja z zdravilom Tracleer ter opravil dodatne preiskave, da bi odkril vzrok za nenormalne rezultate.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Tracleer se ne priporoča pri pediatričnih bolnikih s sistemsko sklerozo in napredujočo boleznijo razjed prstov. Glejte tudi poglavje 3, Kako jemati zdravilo Tracleer.

Druga zdravila in zdravilo Tracleer

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, vključno z zdravili, ki ste jih dobili brez recepta. Še posebej pomembno je, da obvestite zdravnika, če jemljete:

- ciklosporin A (zdravilo, ki se uporablja po presaditvah in za zdravljenje luskavice), ki se ga ne sme uporabljati skupaj z zdravilom Tracleer,
- sirolimus ali takrolimus, zdravili, ki se uporabljata pri presaditvah, saj njuna uporaba skupaj z zdravilom Tracleer ni priporočljiva,
- glibenklamid (za zdravljenje sladkorne bolezni), rifampicin (za zdravljenje tuberkuloze), flukonazol (za zdravljenje glivičnih okužb), ketokonazol (za zdravljenje Cushingovega sindroma) ali nevirapin (za zdravljenje okužbe s HIV), saj uporaba teh zdravil skupaj z zdravilom Tracleer ni priporočljiva,
- druga zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, zaradi katerih bo morda potrebno skrbno spremljanje, če se jemljejo sočasno z zdravilom Tracleer,
- hormonske kontraceptive, ki kot edini način preprečevanja zanositve niso učinkoviti, če jemljete zdravilo Tracleer. Skrbno preberite Opozorilno kartico za bolnika, ki je v škatli s tabletami zdravila. Vaš zdravnik in/ali ginekolog bo ugotovil, katera kontracepcija je za vas najprimernejša,
- druga zdravila za zdravljenje pljučne hipertenzije: sildenafil in tadalafil,

- varfarin (zdravilo za preprečevanje strjevanja krvi),
- simvastatin (uporablja se za zdravljenje zvišane koncentracije holesterola v krvi).

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Tracleer nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravilo Tracleer lahko povzroči hipotenzijo (znižanje krvnega tlaka), zaradi česar ste lahko omotični, ali poslabšanje vida, kar lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Če ste v času jemanja zdravila Tracleer omotični ali imate zamegljen vid, ne vozite in ne upravljajte nobenega orodja ali strojev.

Ženske v rodni dobi

NE jemljite zdravila Tracleer, če ste noseči ali načrtujete zanositev.

Testi nosečnosti

Zdravilo Tracleer lahko škoduje nerojenemu otroku, spočetemu pred začetkom zdravljenja ali med njim. Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, vam bo zdravnik naročil, da opravite test nosečnosti, preden začnete jemati zdravilo Tracleer, nato pa redno v času jemanja zdravila Tracleer.

Kontraceptivi

Če je možno, da zanosite med jemanjem zdravila Tracleer, uporabite zanesljivo obliko kontracepcije. Vaš zdravnik ali ginekolog vam bo svetoval glede zanesljivih kontracepcijskih metod v času jemanja zdravila Tracleer. Ker lahko zdravilo Tracleer povzroči neučinkovitost hormonske kontracepcije (npr. peroralne oblike, oblike za injiciranje, vsadki ali kožni obliži), uporaba samo te metode kontracepcije ni zanesljiva. Če uporabljate hormonsko kontracepcijo, morate zato uporabiti tudi pregradno metodo (npr. ženski kondom, diafragmo, kontracepcijsko spužvo ali pa mora vaš partner uporabiti tudi kondom). V škatli s tabletami zdravila Tracleer je Opozorilna kartica za bolnika. To kartico izpolnite in jo ob naslednjem obisku pokažite svojemu zdravniku, da bo le ta ali ginekolog lahko ocenil, ali potrebujete dodatne ali druge zanesljive kontracepcijske metode. Če ste v rodni dobi, so v času jemanja zdravila Tracleer priporočljivi mesečni testi nosečnosti.

Svojemu zdravniku takoj povejte, če v času jemanja zdravila Tracleer zanosite ali če načrtujete zanositev v bližnji prihodnosti.

Dojenje

Zdravilo Tracleer prehaja v materino mleko. Če vam je bilo predpisano zdravilo Tracleer, vam svetujemo, da prenehate dojit, ker ni znano, ali lahko zdravilo Tracleer v materinem mleku škoduje vašemu otroku. O tem se pogovorite z zdravnikom.

Plodnost

Če ste moški in jemljete zdravilo Tracleer, je možno, da lahko to zdravilo zmanjša število semenčic. Ni mogoče izključiti, da bi to lahko vplivalo na vašo sposobnost zaploditi otroka. Če imate kakršna koli vprašanja ali pomisleke glede tega, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Tracleer vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'

3. Kako jemati zdravilo Tracleer

Zdravljenje z zdravilom Tracleer mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami v zdravljenju PAH ali sistemske skleroze. Pri jemanju tega zdravila vedno natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Tracleer skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Tracleer lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Priporočeni odmerki

Odrasli

Zdravljenje pri odraslih se običajno začne prve 4 tedne z odmerkom 62,5 mg dvakrat na dan (zjutraj in zvečer), po tem obdobju pa vam bo zdravnik glede na vaš odziv na zdravilo Tracleer, običajno svetoval, da začnete z jemanjem 125 mg tablet dvakrat na dan.

Otroci in mladostniki

Priporočeni odmerek za otroke velja le za zdravljenje PAH. Za otroke, stare 1 leto in več, se zdravljenje z zdravilom Tracleer običajno začne z 2 mg na kg telesne mase dvakrat na dan (zjutraj in zvečer). Zdravnik vam bo svetoval glede odmerjanja.

Če menite, da je učinek zdravila Tracleer premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom, da ugotovite, ali je treba vaš odmerek spremeniti.

Kako jemati zdravilo Tracleer

Tablete morate vzeti zjutraj in zvečer, zaužijte jih z vodo. Tablete lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tracleer, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot vam je bilo predpisano, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Tracleer

Če ste pozabili vzeti zdravilo Tracleer, vzemite odmerek takoj, ko se spomnite, nato nadaljujte z jemanjem tablet ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjega.

Če ste prenehali jemati zdravilo Tracleer

Nenadna prekinitev zdravljenja z zdravilom Tracleer lahko povzroči poslabšanje vaših simptomov. Zdravilo Tracleer ne prenehajte jemati, razen če vam tako naroči zdravnik. Vaš zdravnik vam bo morda odmerek postopoma zmanjševal (nekaj dni), preden popolnoma prekinete z zdravljenjem.

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najresnejša neželena učinka pri uporabi zdravila Tracleer sta:

- nenormalno delovanje jeter, ki se lahko pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov
- anemija (majhno število rdečih krvničk), ki se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov. Anemija lahko občasno zahteva transfuzijo krvi.

Med zdravljenjem z zdravilom Tracleer bodo spremljali vaše jetrne in krvne vrednosti (glejte poglavje 2). Pomembno je, da te preiskave opravljate tako, kot vam naroči zdravnik.

Znaki, da morda vaša jetra ne delujejo pravilno, vključujejo:

- navzeo (siljenje na bruhanje)
- bruhanje
- zvišano telesno temperaturo (vročina)
- bolečine v želodcu (trebuhu)
- zlatenico (rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic)
- temno obarvan urin
- srbenje kože
- letargijo ali utrujenost (nenavadna utrujenost ali izčrpanost)
- gripi podobni sindromi (bolečine sklepov in mišic z zvišano telesno temperaturo)

Če opazite katerega od teh znakov, **takoj obvestite svojega zdravnika.**

Drugi neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol
- edem (otekanje nog in gležnjev ali drugi znaki zastajanja tekočine)

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zardelost ali rdečina kože
- preobčutljivostne reakcije (vključno z vnetjem kože, srbenjem in izpuščajem)
- gastroezofagealna refluksna bolezen (refluks kisline)
- driska
- sinkopa (omedlevica)
- palpitanje (hitro ali nepravilno bitje srca)
- nizek krvni tlak
- zamašenost nosu

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- trombocitopenija (majhno število trombocitov)
- nevtropenija/levkopenija (majhno število belih krvničk)
- zvišane vrednosti preiskav delovanja jeter pri hepatitisu (vnetje jeter), vključno z možnim poslabšanjem obstoječega hepatitisa, in/ali zlatenice (rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic)

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- anafilaksa (splošna alergijska reakcija), angioedem (otekanje, najpogosteje okoli oči, ustnic, jezika ali grla)
- ciroza (brazgotinjenje) jeter, odpoved jeter (resna motnja delovanja jeter)

Poročali so tudi o zamegljenem vidu, z neznano pogostnostjo (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri otrocih, zdravljenih z zdravilom Tracleer, so enaki kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tracleer

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatlici in pretisnem omotu poleg oznake „EXP“.

Vsebino belih plastenk iz polietilena visoke gostote porabite v 30 dneh po prvem odprtju.

Za pretisne omote PVC/PE/PVDC/aluminij:

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za bele plastenke iz polietilena visoke gostote:

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tracleer

- **Tracleer 62,5 mg filmsko obložene tablete:** učinkovina je bosentan v obliki monohidrata. Ena tableta vsebuje 62,5 mg bosentana (v obliki monohidrata).
- **Tracleer 125 mg filmsko obložene tablete:** učinkovina je bosentan v obliki monohidrata. Ena tableta vsebuje 125 mg bosentana (v obliki monohidrata).
- **Druge sestavine** v jedru tablete so koruzni škrob, predgelirani škrob, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A), povidon, glicerildibehenat in magnezijev stearat. **Filmska obloga** vsebuje hipromelozo, gliceriltriacetat, smukec, titanov dioksid (E171), rumen železov oksid (E172), rdeč železov oksid (E172) in etilcelulozo.

Izgled zdravila Tracleer in vsebina pakiranja

Tracleer 62,5 mg filmsko obložene tablete:

Tracleer 62,5 mg filmsko obložene tablete so oranžno-bele okrogle filmsko obložene tablete z napisom „62,5“ na eni strani.

PVC/PE/PVDC/aluminijevi pretisni omot s 14 filmsko obloženimi tabletami. Škatlice vsebujejo po 14, 56 ali 112 filmsko obloženih tablet (Tracleer 62,5 mg filmsko obložene tablete).

Bele plastenke iz polietilena visoke gostote s silikagelnim sušilom, ki vsebujejo 56 filmsko obloženih tablet. Škatle vsebujejo 56 filmsko obloženih tablet (zdravilo Tracleer 62,5 mg filmsko obložene tablet).

Ne zaužijte sušilnega sredstva.

Tracleer 125 mg filmsko obložene tablete:

Tracleer 125 mg filmsko obložene tablete so oranžno-bele ovalne filmsko obložene tablete z napisom „125“ na eni strani.

PVC/PE/PVDC/aluminijevi pretisni omot s 14 filmsko obloženimi tabletami. Škatlice vsebujejo po 56 ali 112 filmsko obloženih tablet (Tracleer 125 mg filmsko obložene tablete).

Bele plastenke iz polietilena visoke gostote s silikagelnim sušilom, ki vsebujejo 56 filmsko obloženih tablet. Škatle vsebujejo 56 filmsko obloženih tablet (zdravilo Tracleer 125 mg filmsko obložene tablete).

Ne zaužijte sušilnega sredstva.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

Navodilo za uporabo

Tracleer 32 mg filmsko disperzibilne tablete bosentan

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tracleer in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tracleer
3. Kako jemati zdravilo Tracleer
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tracleer
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tracleer in za kaj ga uporabljamo

Tablete zdravila Tracleer vsebujejo bosentan, ki zavira naravno prisoten hormon, imenovan endotelin-1 (ET-1), ki povzroča zožitev krvnih žil. Zdravilo Tracleer zato povzroči razširitev krvnih žil in spada v skupino zdravil, imenovanih „antagonisti endotelinskih receptorjev“.

Zdravilo Tracleer uporabljamo za zdravljenje:

- **Pljučne arterijske hipertenzije (PAH).** PAH je bolezen hude zožitve krvnih žil v pljučih, kar povzroči visok krvni tlak v krvnih žilah (pljučnih arterijah), ki prenašajo kri iz srca v pljuča. Ta tlak zmanjša količino kisika, ki lahko pride v kri v pljučih in oteži telesno dejavnost. Zdravilo Tracleer razširi pljučne arterije in olajša srcu črpanje krvi skozi te žile. S tem se zniža krvni tlak in lajšajo simptomi.

Zdravilo Tracleer se uporablja za zdravljenje bolnikov s PAH III. razreda za izboljšanje fizične zmogljivosti (zmožnost izvajanja telesne dejavnosti) in simptomov. ‘Razred’ odraža resnost bolezni: ‘III. razred’ pomeni znatno omejitev telesne dejavnosti. Nekatera izboljšanja so opazili tudi pri bolnikih s PAH II. razreda. ‘II. razred’ pomeni blago omejitev fizične aktivnosti. PAH, zaradi katere je zdravilo Tracleer predpisano, je lahko:

- primarna (brez ugotovljenega vzroka ali družinska),
- posledica skleroderme (imenovane tudi sistemska skleroza, bolezen nenormalne rasti vezivnega tkiva, ki podpira kožo in druge organe),
- posledica kongenitalnih (prirojenih) srčnih napak s šanti (nenormalni prehodi), ki povzroča nenormalen pretok krvi skozi srce in pljuča.
- **Razjed prstov** (rane na prstih rok in nog) pri odraslih bolnikih z boleznijo, imenovano skleroderma. Zdravilo Tracleer zmanjšuje število novo nastalih razjed prstov na rokah in nogah, ki se pojavijo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tracleer

Ne jemljite zdravila Tracleer:

- če ste **alergični na bosentan** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate težave z **jetri** (vprašajte zdravnika),

- če ste noseči ali lahko zanosite, ker ne uporabljate zanesljivih kontracepcijskih metod. Preberite informacije v poglavju „Kontraceptivi“ in „Druga zdravila in zdravilo Tracleer“,
- če jemljete ciklosporin A (zdravilo, ki se uporablja po presaditvi ali za zdravljenje luskavice).

Če karkoli od tega velja za vas, obvestite zdravnika.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preiskave, ki jih bo vaš zdravnik opravil pred zdravljenjem

- preiskava krvi za oceno delovanja jeter
- preiskava krvi za ugotavljanje slabokrvnosti (nizek hemoglobin)
- testi nosečnosti za ženske v rodni dobi

Pri nekaterih bolnikih, ki so uporabljali zdravilo Tracleer, so ugotovili nenormalne vrednosti testov delovanja jeter in anemijo (nizek hemoglobin).

Preiskave, ki jih bo vaš zdravnik opravil med zdravljenjem

Med zdravljenjem z zdravilom Tracleer bo vaš zdravnik skrbel za redne krvne preiskave, s katerimi bo nadziral spremembe v delovanju vaših jeter in koncentracije hemoglobina.

Za vse te preiskave glejte tudi Opozorilno kartico za bolnika (v škatli s tabletami zdravila Tracleer). Pomembno je, da redno opravljate preiskave krvi v času jemanja zdravila Tracleer. Predlagamo, da si datum zadnje in naslednje preiskave (zdravnika prosite za datum) zapišete na Opozorilno kartico za bolnika, da si boste lažje zapomnili, kdaj imate naslednjo preiskavo.

Krvne preiskave za delovanje jeter

Opraviti jih je treba vsak mesec v času zdravljenja z zdravilom Tracleer. Po povečanju odmerka je treba dodatno preiskavo opraviti po 2 tednih.

Krvne preiskave za anemijo

Opraviti jih je treba vsak mesec v prvih 4 mesecih zdravljenja, nato pa vsake 3 mesece, saj lahko bolniki, ki jemljejo zdravilo Tracleer, postanejo slabokrvni.

Če bodo rezultati preiskav nenormalni, se bo vaš zdravnik lahko odločil za zmanjšanje vašega odmerka ali prekinitve zdravljenja z zdravilom Tracleer ter opravil dodatne preiskave, da bi odkril vzrok za nenormalne rezultate.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Tracleer se ne priporoča pri pediatričnih bolnikih s sistemsko sklerozo in napredujočo boleznijo razjed prstov. Glejte tudi poglavje 3, Kako jemati zdravilo Tracleer.

Druga zdravila in zdravilo Tracleer

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, vključno z zdravili, ki ste jih dobili brez recepta. Še posebej pomembno je, da obvestite zdravnika, če jemljete:

- ciklosporin A (zdravilo, ki se uporablja po presaditvah in za zdravljenje luskavice), ki se ga ne sme uporabljati skupaj z zdravilom Tracleer,
- sirolimus ali takrolimus, zdravili, ki se uporabljata pri presaditvah, saj njuna uporaba skupaj z zdravilom Tracleer ni priporočljiva,
- glibenklamid (za zdravljenje sladkorne bolezni), rifampicin (za zdravljenje tuberkuloze), flukonazol (za zdravljenje glivičnih okužb), ketokonazol (za zdravljenje Cushingovega sindroma) ali nevirapin (za zdravljenje okužbe s HIV), saj uporaba teh zdravil skupaj z zdravilom Tracleer ni priporočljiva,
- druga zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, zaradi katerih bo morda potrebno skrbno spremljanje, če se jemljejo sočasno z zdravilom Tracleer,
- hormonske kontraceptive, ki kot edini način preprečevanja zanositve niso učinkoviti, če jemljete zdravilo Tracleer. Skrbno preberite Opozorilno kartico za bolnika, ki je v škatli s tabletami zdravila. Vaš zdravnik in/ali ginekolog bo ugotovil, katera kontracepcija je za vas najprimernejša,
- druga zdravila za zdravljenje pljučne hipertenzije: sildenafil in tadalafil,

- varfarin (zdravilo za preprečevanje strjevanja krvi),
- simvastatin (uporablja se za zdravljenje zvišane koncentracije holesterola v krvi).

Druga zdravila in zdravilo Tracleer

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, vključno z zdravili, ki ste jih dobili brez recepta. Še posebej pomembno je, da obvestite zdravnika, če jemljete:

- ciklosporin A (zdravilo, ki se uporablja po presaditvah in za zdravljenje luskavice), ki se ga ne sme uporabljati skupaj z zdravilom Tracleer,
- sirolimus ali takrolimus, zdravili, ki se uporabljata pri presaditvah, saj njuna uporaba skupaj z zdravilom Tracleer ni priporočljiva,
- glibenklamid (za zdravljenje sladkorne bolezni), rifampicin (za zdravljenje tuberkuloze), flukonazol (za zdravljenje glivičnih okužb), ketokonazol (za zdravljenje Cushingovega sindroma) ali nevirapin (za zdravljenje okužbe s HIV), saj uporaba teh zdravil skupaj z zdravilom Tracleer ni priporočljiva,
- druga zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, zaradi katerih bo morda potrebno skrbno spremljanje, če se jemljejo sočasno z zdravilom Tracleer,
- hormonske kontraceptive, ki kot edini način preprečevanja zanositve niso učinkoviti, če jemljete zdravilo Tracleer. Skrbno preberite Opozorilno kartico za bolnika, ki je v škatli s tabletami zdravila. Vaš zdravnik in/ali ginekolog bo ugotovil, katera kontracepcija je za vas najprimernejša,
- druga zdravila za zdravljenje pljučne hipertenzije: sildenafil in tadalafil,
- varfarin (zdravilo za preprečevanje strjevanja krvi),
- simvastatin (uporablja se za zdravljenje zvišane koncentracije holesterola v krvi).

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Tracleer nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravilo Tracleer lahko povzroči hipotenzijo (znižanje krvnega tlaka), zaradi česar ste lahko omotični, ali poslabšanje vida, kar lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Če ste v času jemanja zdravila Tracleer omotični ali imate zamegljen vid, ne vozite in ne upravljajte nobenega orodja ali strojev.

Ženske v rodni dobi

NE jemljite zdravila Tracleer, če ste noseči ali načrtujete zanositev.

Testi nosečnosti

Zdravilo Tracleer lahko škoduje nerojenemu otroku, spočetemu pred začetkom zdravljenja ali med njim. Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, vam bo zdravnik naročil, da opravite test nosečnosti, preden začnete jemati zdravilo Tracleer, nato pa redno v času jemanja zdravila Tracleer.

Kontraceptivi

Če je možno, da zanosite med jemanjem zdravila Tracleer, uporabite zanesljivo obliko kontracepcije. Vaš zdravnik ali ginekolog vam bo svetoval glede zanesljivih kontracepcijskih metod v času jemanja zdravila Tracleer. Ker lahko zdravilo Tracleer povzroči neučinkovitost hormonske kontracepcije (npr. peroralne oblike, oblike za injiciranje, vsadki ali kožni obliži), uporaba samo te metode kontracepcije ni zanesljiva. Če uporabljate hormonsko kontracepcijo, morate zato uporabiti tudi pregradno metodo (npr. ženski kondom, diafragmo, kontracepcijsko spužvo ali pa mora vaš partner uporabiti tudi kondom). V škatli s tabletami zdravila Tracleer je Opozorilna kartica za bolnika. To kartico izpolnite in jo ob naslednjem obisku pokažite svojemu zdravniku, da bo le ta ali ginekolog lahko ocenil, ali potrebujete dodatne ali druge zanesljive kontracepcijske metode. Če ste v rodni dobi, so v času jemanja zdravila Tracleer priporočljivi mesečni testi nosečnosti.

Svojemu zdravniku takoj povejte, če v času jemanja zdravila Tracleer zanosite ali če načrtujete zanositev v bližnji prihodnosti.

Dojenje

Zdravilo Tracleer prehaja v materino mleko. Če vam je bilo predpisano zdravilo Tracleer, vam svetujemo, da prenehate dojit, ker ni znano, ali lahko zdravilo Tracleer v materinem mleku škoduje vašemu otroku. O tem se pogovorite z zdravnikom.

Plodnost

Če ste moški in jemljete zdravilo Tracleer, je možno, da lahko to zdravilo zmanjša število semenčic. Ni mogoče izključiti, da bi to lahko vplivalo na vašo sposobnost zaploditi otroka. Če imate kakršna koli vprašanja ali pomisleke glede tega, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Tracleer vsebuje aspartam in natrij

To zdravilo vsebuje 3,7 mg aspartama v eni disperzibilni tableti. Aspartam je vir fenilalanina. Lahko vam škoduje, če imate fenilketonurijo, redko genetsko bolezen, pri kateri pride do kopičenja fenilalanina, ker se ne more ustrezno odstranjevati iz telesa.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Tracleer

Zdravljenje z zdravilom Tracleer mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami v zdravljenju PAH ali sistemske skleroze. Pri jemanju tega zdravila vedno natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Tracleer skupaj s hrano in pijačo

Zdravilo Tracleer lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Priporočeni odmerek

Odrasli

Zdravljenje pri odraslih se običajno začne prve 4 tedne z odmerkom 62,5 mg dvakrat na dan (zjutraj in zvečer), po tem obdobju pa vam bo zdravnik glede na vaš odziv na zdravilo Tracleer, običajno svetoval, da začnete z jemanjem 125 mg tablet dvakrat na dan.

Otroci in mladostniki

Priporočeni odmerek za otroke velja le za zdravljenje PAH. Za otroke, stare 1 leto in več, se zdravljenje z zdravilom Tracleer običajno začne z 2 mg na kg telesne mase dvakrat na dan (zjutraj in zvečer). Zdravnik vam bo svetoval glede odmerjanja.

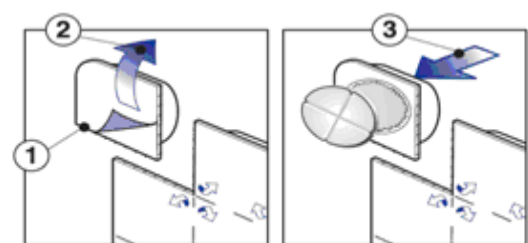
Po potrebi lahko disperzibilno tableto prelomite po črtah na štiri enake dele.

Če menite, da je učinek zdravila Tracleer premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom, da ugotovite, ali je treba vaš odmerek spremeniti.

Kako jemati zdravilo Tracleer

Tablete morate vzeti zjutraj in zvečer, zaužijte jih z vodo. Tablete lahko vzamete s hrano ali brez nje. Disperzibilna tableta je v za otroke varnem pretisnem omotu.

Odstranitev disperzibilne tablete:



1. Posamične tablete v pretisnem omotu ločite po perforaciji.
2. Odluščite vrhnje plasti.
3. Potisnite tableto skozi folijo.

Vsako disperzibilno tableto zdravila Tracleer lahko raztopite v vodi, da nastane tekoče zdravilo. Na žlico z vodo dajte disperzibilno tableto. Uporabite dovolj vode, da prekrije celo tableto. Počakajte

približno eno minuto, da se tableta povsem raztopi, nato pa spijte z dovolj tekočine. Na žlico dodajte še nekoliko vode in spijte, da uporabite celotno zdravilo. Če je možno, spijte kozarec vode in zagotovite zaužitje celotnega zdravila.

Po potrebi lahko disperzibilno tableto prelomite po črtah, vtisnjenih v površino. Tableto držite s palcema in kazalcema na vsaki strani črte, ki naj gledajo navzgor, in tableto prelomite po črti (glejte spodnji prikaz).



Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tracleer, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot vam je bilo predpisano, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Tracleer

Če ste pozabili vzeti zdravilo Tracleer, vzemite odmerek takoj, ko se spomnite, nato nadaljujte z jemanjem tablet ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Tracleer

Nenadna prekinitev zdravljenja z zdravilom Tracleer lahko povzroči poslabšanje vaših simptomov. Zdravila Tracleer ne prenehajte jemati, razen če vam tako naroči zdravnik. Vaš zdravnik vam bo morda odmerek postopoma zmanjševal (nekaj dni), preden popolnoma prekinete z zdravljenjem.

Če imate kakršna koli dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najresnejša neželena učinka pri uporabi zdravila Tracleer sta:

- nenormalno delovanje jeter, ki se lahko pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov
- anemija (majhno število rdečih krvničk), ki se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov. Anemija lahko občasno zahteva transfuzijo krvi.

Med zdravljenjem z zdravilom Tracleer bodo spremljali vaše jetrne in krvne vrednosti (glejte poglavje 2). Pomembno je, da te preiskave opravljate tako, kot vam naroči zdravnik.

Znaki, da morda vaša jetra ne delujejo pravilno, vključujejo:

- navzeo (siljenje na bruhanje)
- bruhanje
- zvišano telesno temperaturo (vročina)
- bolečine v želodcu (trebuhu)
- zlatenico (rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic)
- temno obarvan urin
- srbenje kože
- letargijo ali utrujenost (nenavadna utrujenost ali izčrpanost)
- gripi podobni sindromi (bolečine sklepov in mišic z zvišano telesno temperaturo)

Če opazite katerega od teh znakov, **takoj obvestite svojega zdravnika.**

Drugi neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri **več kot 1 od 10** bolnikov):

- glavobol
- edem (otekanje nog in gležnjev ali drugi znaki zastajanja tekočine)

Pogosti (pojavi se lahko pri **največ 1 od 10** bolnikov):

- zardelost ali rdečina kože
- preobčutljivostne reakcije (vključno z vnetjem kože, srbenjem in izpuščajem)
- gastroezofagealna refluksna bolezen (refluks kisline)
- driska
- sinkopa (omedlevica)
- palpitacije (hitro ali nepravilno bitje srca)
- nizek krvni tlak
- zamašenost nosu

Občasni (pojavi se lahko pri **največ 1 od 100** bolnikov):

- trombocitopenija (majhno število trombocitov)
- nevtropenija/levkopenija (majhno število belih krvničk)
- zvišanje vrednosti preiskav delovanja jeter pri hepatitisu (vnetje jeter), vključno z možnim poslabšanjem obstoječega hepatitisa, in/ali zlatenice (rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic)

Redki (pojavi se lahko pri **največ 1 od 1000** bolnikov):

- anafilaksa (splošna alergijska reakcija), angioedem (otekanje, najpogosteje okoli oči, ustnic, jezika ali grla)
- ciroza (brazgotinjenje) jeter, odpoved jeter (resna motnja delovanja jeter)

Poročali so tudi o zamegljenem vidu, z neznano pogostnostjo (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri otrocih, zdravljenih z zdravilom Tracleer, so enaki kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tracleer

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatlici in pretisnem omotu poleg oznake „EXP“.

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Preostali deli razdeljene disperzibilne tablete se lahko hranijo pri sobni temperaturi in jih je treba porabiti v 7 dneh.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tracleer

- Učinkovina v zdravilu Tracleer je bosentan monohidrat. Ena disperzibilna tableta vsebuje 32 mg bosentana (v obliki monohidrata).
- Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, brezvodni kalcijev hidrogenfosfat, premreženi natrijev karmelozat, koloidni brezvodni silicijev dioksid, vinska kislina, aroma sadja, aspartam (E951, preberite dodatne informacije na koncu poglavja 2), kalijev acesulfam, magnezijev stearat.

Izgled zdravila Tracleer in vsebina pakiranja

Tracleer 32 mg disperzibilne tablete so blede rumene do belkaste tablete v obliki deteljice, ki imajo delilno črto za štiri dele na eni strani in vtis „32“ na drugi strani.

Luščljiv pretisni omot s 14 disperzibilnimi tabletami: škatlice vsebujejo po 56 disperzibilnih tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Janssen-Cilag SpA
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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.