

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 bosentana monohidrata.

Tracleer 125 mg filmsko obložene tablete

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

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

Oranžnobela, okrogla, na obeh straneh izbočena filmsko obložena tableta, ki ima na eni strani vtisnjeno „62,5“.

Tracleer 125 mg filmsko obložene tablete

Oranžnobela, ovalna, na obeh straneh izbočena filmsko obložena tableta, ki ima na eni strani vtisnjeno „125“.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH – *Pulmonary Arterial Hypertension*), da bi se izboljšala fizična zmogljivost in simptomi pri bolnikih s III. funkcijskim razredom po SZO.

Učinkovitost je bila ugotovljena pri:

- primarni (idiopatski in podedovani) 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 nastajajočimi razjedami 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 se zaužijejo 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.

Odrasli

Pri odraslih bolnikih začnemo zdravljenje z zdravilom Tracleer z odmerkom 62,5 mg dvakrat na dan štiri tedne, nato pa odmerek povišamo 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 z zvišanjem odmerka zdravila Tracleer nad 2 mg/kg telesne mase ali s povečanjem pogostnosti odmerjanja z dvakrat dnevno na trikrat dnevno 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 pri uporabi pri otrocih s PAH, starih 1 leto in več, je 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 kliničnega poslabšanja 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 8-tedenskem zdravljenju z zdravilom Tracleer (ciljni odmerek uporabljan vsaj 4 tedne) razmislimo o drugačnih možnostih zdravljenja. Nekateri bolniki, ki po 8 tednih zdravljenja z zdravilom Tracleer ne pokažejo nobenega 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. Nekateri bolniki, ki se ne odzovejo dobro pri odmerku 125 mg zdravila Tracleer dvakrat na dan, bi lahko nekoliko izboljšali svojo fizično zmogljivost, če odmerek povišamo na 250 mg dvakrat na dan. Skrbno moramo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem, pri čemer upoštevamo, da odmerek vpliva na toksičnost za jetra (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Prekinitev zdravljenja

Z nenadno prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Tracleer pri bolnikih s PAH je le malo izkušenj. Kakih znakov ponovnega pojava akutnega bolezenskega stanja niso opažali. Da preprečimo možno škodljivo poslabšanje kliničnega stanja zaradi možnega učinka ponovnega pojava bolezenskega stanja, odmerek nižamo postopoma (razpolavljanje odmerka 3 do 7 dni). V obdobju nižanja odmerka zdravila priporočamo skrbnejše spremljanje. Če se odločite za prenehanje jemanja zdravila Tracleer, je treba to izvesti postopoma, medtem ko sočasno uvajate drugo zdravljenje.

Sistemska skleroza z nastajajočimi razjedami prstov

Zdravljenje naj začne in vodi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem sistemske skleroze.

Odrasli

Zdravljenje z zdravilom Tracleer začnemo z odmerkom 62,5 mg dvakrat na dan štiri tedne, nato pa odmerek povišamo 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 nadaljnji terapiji moramo redno ponovno ocenjevati. Skrbno moramo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem, pri čemer upoštevamo, toksičen vpliv 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 skupine

Okvarjeno delovanje jeter

Zdravilo Tracleer je pri bolnikih s srednje in hudo okvarjenim delovanjem jeter kontraindicirano (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Prilaganje odmerka pri bolnikih z blago okvarjenim delovanjem jeter (po klasifikaciji Child-Pugh razred A) ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvarjeno delovanje ledvic

Prilaganje odmerka pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ni potrebno. Prilaganje odmerka pri dializno odvisnih bolnikih ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Starostniki

Prilaganje 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
- srednje do hudo okvarjeno delovanje jeter, tj. razred B ali C po Child-Pughu (glejte poglavje 5.2),
- izhodiščne vrednosti jetrnih aminotransferaz, tj. aspartat-aminotransferaze (AST) in/ali alanin-aminotransferaze (ALT), več kot 3 × 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 zanesljivih metod 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 pride do poslabšanja kliničnega stanja (glejte poglavje 4.2), premislite o prevedbi na zdravljenje, priporočeno za hudo obliko bolezni (denimo, poprostenol).

Pri bolnikih s PAH I. funkcijskega razreda po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije razmerja med koristjo in tveganjem za bosentan še niso ugotovili.

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 vrednosti 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 pri okvarjenem delovanju jeter verjetno vpleteni tudi drugi, za sedaj še ne popolnoma razjasnjeni mehanizmi. Kopičenje bosentana v hepatocitih, kar lahko povzroči razpad celic s potencialno hudimi poškodbami jeter, ali imunološki mehanizem nista izključena. Tveganje okvare delovanja jeter se lahko poveča tudi, kadar sočasno z bosentanom dajemo zdravila, ki so zaviralci črpalke žolčnih soli, denimo, rifampicin, glibenklamid in ciklosporin A (glejte poglavji 4.3 in 4.5), vendar so o tem na voljo le omejeni podatki.

Ravni jetrnih aminotransferaz moramo izmeriti pred začetkom zdravljenja in nato redno enkrat na mesec ves čas zdravljenja z zdravilom Tracleer. Poleg tega moramo ravni jetrnih aminotransferaz izmeriti 2 tedna po vsakem povišanju odmerka.

Priporočila, če so vrednosti ALT/AST povišane

Ravni ALT/AST

> 3 in $\leq 5 \times$ ZMN

Priporočila za zdravljenje in spremljanje

Rezultat je treba potrditi še z drugo preiskavo jetrnih encimov; če je potrjen, se za vsakega posameznega bolnika odločite, ali boste z zdravljenjem z zdravilom Tracleer nadaljevali, morebiti znižali odmerek ali dajanje zdravila Tracleer prekinili (glejte poglavje 4.2). Spremljanje ravni aminotransferaz naj se nadaljuje vsaj na 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 drugo preiskavo jetrnih encimov; če je potrjen, je treba zdravljenje prekiniti in spremljati ravni aminotransferaz vsaj na vsaka 2 tedna. Če se ravni 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 moramo prekiniti in ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Tracleer ni dovoljena.

V primeru kliničnih simptomov, povezanih z okvarjenim delovanjem jeter, npr. slabost, bruhanje, povišana telesna temperatura, bolečine v trebuhu, zlatenica, nenavadna letargija ali utrujenost, gripi podobni simptomi (bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, povišana telesna temperatura), moramo zdravljenje prekiniti in ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Tracleer ni dovoljena.

Ponovna uvedba zdravljenja

Ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Tracleer pride v poštev le, če so potencialne koristi zdravljenja z zdravilom Tracleer večje kot potencialno tveganje in so ravni jetrnih aminotransferaz v okviru vrednosti pred zdravljenjem. Priporočamo posvet s hepatologom. Pri ponovni uvedbi zdravljenja se ravnamo po smernicah, opisanih v poglavju 4.2. **Ravni aminotransferaz moramo preveriti v 3 dneh po ponovni uvedbi zdravljenja, nato še enkrat po dveh tednih in kasneje v skladu z zgornjimi priporočili.**

ZMN = Zgornja meja normalnih vrednosti

Koncentracija hemoglobina

Zdravljenje z bosentanom je bilo povezano z majhnim znižanjem koncentracije hemoglobina v odvisnosti od odmerka (glejte poglavje 4.8). V študijah, nadziranih s placebom, 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, zatem pa vsako četrletje. Če pride do klinično pomembnega znižanja koncentracije hemoglobina, opravimo dodatna vrednotenja in preiskave, da ugotovimo vzrok in potrebo po specifičnem zdravljenju. V obdobju po uvedbi zdravila na trg so poročali o primerih anemije, zaradi katere je bila potrebna transfuzija eritrocitov (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 zdravilo 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 edini način kontracepcije med zdravljenjem z zdravilom Tracleer.
- se med zdravljenjem zaradi zgodnjega ugotavljanja nosečnosti priporočajo mesečni testi nosečnosti.

Za več informacij glejte poglavje 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 sočasne venookluzivne bolezni. V obdobju po uvedbi zdravila na trg so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tracleer, pri katerih so sumili na pljučno venookluzivno bolezen, o pljučnem edemu poročali redko.

Bolniki s pljučno arterijsko hipertenzijo in sočasnim popuščanjem levega prekata

Posebni študij pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo in sočasnim motenim delovanjem levega prekata niso opravili. Je pa v s placebom nadzorovani študiji (študija AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]) s povprečnim trajanjem zdravljenja 1,5 let sodelovalo 1611 bolnikov (804 bolniki so jemali 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 je 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 jemali bosentan, in bolniki, ki so prejeli placebo, ni bilo razlike niti v skupnem številu hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja niti v umrljivosti. Zato priporočamo, da bolnike opazujete glede pojava znakov zadrževanja tekočine (denimo, povečanje telesne mase) in to še zlasti, če imajo sočasno hudo sistolično disfunkcijo. Če pride do tega, priporočamo uvedbo zdravljenja z diuretiki ali povišanje odmerka diuretika, ki ga bolnik že uporablja. O zdravljenju z diuretiki razmislimo pri bolnikih z znaki zadrževanja tekočine 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, imamo omejene izkušnje iz kliničnih študij (glejte poglavje 5.1). Študija medsebojnega delovanja med bosentanom in lopinavirjem in ritonavirjem pri zdravih prostovoljcih je pokazala zvišane koncentracije bosentana v plazmi z največjo ravniyo v prvih 4 dneh zdravljenja (glejte poglavje 4.5). Ko se zdravljenje z zdravilom Tracleer uvede pri bolnikih, ki potrebujejo zaviralce proteaze, pospešene z ritonavirjem, je treba prenašanje zdravila Tracleer pri teh bolnikih skrbno nadzirati s posebno pozornostjo na začetku faze uvajanja v zvezi s tveganjem hipotenzije in preiskavami delovanja jeter. Zvišanja dolgoročnega tveganja jetrne toksičnosti in neželenih hematoloških učinkov ni mogoče izključiti, ko se bosentan uporablja v kombinaciji z antiretrovirusnimi zdravili. Zaradi možnosti medsebojnega delovanja v povezavi z učinkom bosentana

na indukcijo encima CYP450 (glejte poglavje 4.5), ki bi lahko vplivalo na učinkovitost protiretrovirusnega zdravljenja, moramo te bolnike skrbno spremljati tudi v smislu njihove okužbe s HIV.

Pljučna hipertenzija sekundarno h kronični obstruktivni pljučni bolezni (KOPB)

Varnost in prenašanje bosentana so raziskali v raziskovalni, nekontrolirani 12-tedenski študiji z 11 bolniki s sekundarno pljučno hipertenzijo kot posledico hude KOPB (stopnja III po razvrstitvi GOLD). Opazili so zvišanje vdihov na minuto in zmanjšanje zasičenosti s kisikom, pri čemer je bil najpogostejši neželeni učinek dispneja, ki je izginila 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 se ne priporoča. Za podrobnosti glejte poglavje 4.5.

Izogibati se moramo 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 v plazmi znižajo koncentracije snovi, ki jih presnavljajo ti izoenzimi. Upoštevajte možnost spremenjene učinkovitosti zdravil, ki jih presnavljajo ti izoenzimi. Morebiti bo po uvedbi zdravljenja, spremembi odmerka ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tracleer treba odmerke teh zdravil prilagoditi.

Bosentan presnavljata CYP2C9 in CYP3A4. Zaviranje teh izoenzimov lahko poviša koncentracijo bosentana v plazmi (glejte ketokonazol). Vpliva zaviralcev CYP2C9 na koncentracijo bosentana niso preučili. Bodite previdni pri uporabi te kombinacije.

Flukonazol in drugi zaviralci CYP2C9 in CYP3A4: Sočasno dajanje s flukonazolom, ki zavira predvsem CYP2C9, do določene mere pa tudi CYP3A4, lahko povzroči do veliko povišanje plazemskih koncentracij bosentana. Te kombinacije ne priporočamo. Iz istega razloga odsvetujemo sočasno uporabo zdravila Tracleer tako z močnim zaviralcem CYP3A4 (denimo, ketokonazolom, itrakonazolom ali ritonavirjem) in tudi zaviralcem CYP2C9 (denimo, vorikonazolom).

Ciklosporin A: Sočasna uporaba zdravila Tracleer in ciklosporina A (kalcinevrinski zaviralec) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Kadar so ju uporabljali sočasno, so bile ob začetku odmerjanja koncentracije bosentana tik pred naslednjim odmerkom 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 transportne beljakovine za privzem bosentana v hepatocite, ki ga povzroči ciklosporin. Koncentracije ciklosporina A (substrat CYP3A4) v krvi so se znižale za približno 50 %. To je najverjetneje posledica indukcije CYP3A4 z bosentanom.

Takrolimus, sirolimus: Sočasne uporabe zdravila Tracleer s takrolimusom in sirolimusom pri človeku sicer niso preučili, lahko pa sočasno dajanje takrolimusa ali sirolimusa z zdravilom Tracleer povzroči povišane plazemske koncentracije bosentana po analogiji sočasnega dajanja 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 pazljivo opazovati glede neželenih dogodkov, 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. Plazemske koncentracije bosentana so se tudi 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 črpalko žolčnih soli, kar bi lahko razložilo povišanje aminotransferaz. Te kombinacije ne smemo 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 zmanjšalo plazemske koncentracije bosentana za 58 %, v enem primeru je to zmanjšanje doseglo 90 %. Posledično se pričakuje ob sočasnem dajanju bosentana z rifampicinom pomembno manjši 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 ne moremo izključiti.

Lopinavir in ritonavir (in drugi zaviralci proteaze, katerih učinek krepi ritonavir): Dajanje bosentana 125 mg dvakrat na dan skupaj z lopinavirjem 400 mg, ter ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan, ki je trajalo 9,5 dni, je pri zdravih prostovoljcih na začetku odmerjanja povzročilo koncentracije bosentana v plazmi tik pred naslednjim odmerkom, ki so bile približno 48-krat višje od koncentracij, izmerjenih pri zdravljenju samo z bosentanom. 9. dan so bile koncentracije bosentana v plazmi približno 5-krat višje kot pri dajanju samega bosentana. Zaviranje privzema s transportnimi beljakovinami v hepatocite in CYP3A4, ki ga povzroči ritonavir, kar zmanjša očistek bosentana, najverjetneje povzroči to medsebojno delovanje. Pri sočasnem dajanju lopinavirja in ritonavirja ali drugih zaviralcev proteaze, ki jih okrepi ritonavir, je treba nadzirati prenašanje zdravila Tracleer pri bolniku.

Po 9,5-dnevnem sočasnem dajanju bosentana se je izpostavljenost lopinavirju in ritonavirju v plazmi zmanjšala na klinično nepomembno raven (za približno 14 % oz. 17 %). Vendar pa popolna indukcija z bosentanom morda ni bila dosežena, zato nadaljnjega zmanjševanja zaviralcev proteaze ni mogoče izključiti. Priporoča se ustrezno nadziranje zdravljenja HIV. Podobni učinki se pričakujejo z drugimi zaviralci proteaze, ki jih okrepi ritonavir (glejte poglavje 4.4).

Druga antiretrovirusna zdravila: Zaradi pomanjkanja podatkov ni specifičnih priporočil glede drugih antiretrovirusnih zdravil, ki so na voljo. Zaradi izrazite hepatotoksičnosti nevirapina, ki bi lahko dodatno povečala toksičnost za jetra, ki jo povzroči bosentan, se ta kombinacija ne priporoča.

Hormonska kontracepcija: Sočasno dajanje bosentana 25 mg dvakrat na dan 7 dni s peroralnim kontraceptivom v enem odmerku, vsebujočim noretisteron 1 mg in etinilestradiol 35 µg, je zmanjšalo AUC_τ noretisterona in etinilestradiola za 14 % oziroma 31 %. Pri posameznicah pa so bila zmanjšanja izpostavljenosti tudi do 56 % oziroma 66 %. Zato kontracepcija, ki temelji samo na hormonih, ni zanesljiv način kontracepcije, ne glede na način apliciranja (npr. peroralno, parenteralno, 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 na koncu kliničnih študij). Poleg tega je bila med študijami pogostnost sprememb odmerka varfarina zaradi sprememb INR ali zaradi neželenih dogodkov podobna pri bolnikih, ki so jemali bosentan, in pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Za varfarin in podobne peroralne antikoagulate ob začetku zdravljenja z bosentanom prilagajanje odmerka ni potrebno, priporočamo pa pogostejše spremljanje INR, še zlasti med uvajanjem in višanjem odmerka bosentana.

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 ravni 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, se je plazemska koncentracija bosentana zvišala 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 (denimo, itrakonazolom ali ritonavirjem). V kombinaciji z zaviralcem CYP3A4 obstaja pri bolnikih, ki slabo presnavljajo s CYP2C9, tveganje še večjega povišanja plazemske koncentracije bosentana, kar lahko povzroči potencialno škodljive neželene dogodke.

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 s kontinuirano infuzijo epoprostenola ali brez nje (glejte poglavje 5.1).

Sildenafil: Šestdnevno sočasno dajanje bosentana 125 mg dvakrat na dan (stanje dinamičnega ravnovesja) s sildenafilom 80 mg trikrat na dan (v stanju dinamičnega ravnovesja) zdravim prostovoljcem je povzročilo 63 % zmanjšanje AUC_{τ} sildenafila in 50 % povečanje AUC_{τ} bosentana. V primeru sočasnega dajanja 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 z digoksinom 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 vpliv na sposobnost razmnoževanja (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 kontraindicirano (glejte poglavje 4.3) med nosečnostjo.

Ženske v rodni dobi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tracleer je treba pri ženskah v rodni dobi izključiti nosečnost, jim nuditi ustrezen nasvet v zvezi z zanesljivimi načini kontracepcije in začeti z zanesljivo kontracepcijo. Bolnica in zdravnik, ki zdravilo predpiše, se morata zavedati, da lahko zaradi možnih farmakokinetičnih interakcij zdravilo Tracleer povzroči neučinkovitost hormonske kontracepcije (glejte poglavje 4.5). Zato ženske v rodni dobi ne smejo uporabljati hormonske kontracepcije (vključno s peroralnimi, transdermalnimi oblikami, oblikami za vbrizganje ali vsadki) kot edinega načina kontracepcije, temveč morajo uporabljati dodatno ali drugo zanesljivo metodo kontracepcije. V primeru dvoma v zvezi z načinom kontracepcije, ki se svetuje posamični bolnici, se priporoča posvetovanje z ginekologom. Zaradi možne odpovedi hormonske kontracepcije v času zdravljenja z zdravilom Tracleer in ob upoštevanju tveganja, da se pljučna hipertenzija z nosečnostjo hudo poslabša, se v času zdravljenja z zdravilom Tracleer priporočajo mesečni testi nosečnosti za zgodnje odkrivanje nosečnosti.

Dojenje

Ni znano, ali se bosentan izloča v materino mleko. V času jemanja zdravila Tracleer se dojenje odsvetuje.

Plodnost

Študije pri živalih so pokazale učinke na testise (glejte poglavje 5.3). V študiji, ki je preučevala učinke bosentana na funkcijo testisov pri moških bolnikih s PAH, so po 3 ali 6 mesecih zdravljenja z bosentanom pri 8 od 24 bolnikov ugotovili zmanjšano koncentracijo sperme za najmanj 42 % 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, zamagljenega vida ali sinkope, ki bi lahko vplivala na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V 20 s placebom kontroliranih študijah, ki so se izvajale za številne terapevtske indikacije, je bilo skupaj 2.486 bolnikov zdravljenih z bosentanom v dnevni odmerki v razponu od 100 mg do 2.000 mg in 1.838 bolnikov s placebom. Povprečno je zdravljenje 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 vode (13,2 %), nenormalne vrednosti preiskav delovanja jeter (10,9 %) in anemija/zmanjšanje ravni hemoglobina (9,9 %).

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

Neželeni učinki, ki so jih opazili v 20 s placebo kontroliranih študijah in v izkušnjah v obdobju trženja bosentana so razvrščeni po pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); 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 ravni hemoglobina (glejte poglavje 4.4)
	neznana	anemija ali znižanje ravni hemoglobina, zaradi katere je bila potrebna transfuzija eritrocitov 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	nenormalne vrednosti preiskav 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, jetrna odpoved 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 nerazložene jetrne ciroze po dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Tracleer pri bolnikih s številnimi drugimi sočasnimi boleznimi in zdravljenji z zdravili. Obstajajo tudi redka poročila o jetrni odpovedi. Ti primeri še poudarjajo pomen doslednosti upoštevanja mesečnega režima nadziranja 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 študijah pri odraslih bolnikih s PAH. V študiji BREATHE-3 so bili najpogostejši neželeni učinki rdečica (21 %), glavobol in nenormalni testi delovanja jeter (po 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 tednov) v

primerjavi z odraslimi preiskovanci (mediana 17,4 tedne). 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 vrednosti hemoglobina so se pojavili pri 9 % oziroma 5 % bolnikov.

V randomizirani, s placebom kontrolirani 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 dnevno (8 bolnikov je dobivalo 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 vrednosti hemoglobina (7 oz. 2 bolnika), generalizirani edem (3 oz. 0 bolnikov) in bruhanje (2 oz. 0 bolnikov).

Nenormalne laboratorijske vrednosti

Nenormalne vrednosti preiskav jetrnega delovanja

V kliničnem programu so se od odmerka odvisna zvišanja jetrnih aminotransferaz na splošno pojavila v prvih 26 tednih zdravljenja, običajno so se razvijale postopoma in so bile večinoma brez simptomov. V obdobju trženja so poročali o redkih primerih jetrne ciroze in jetrne odpovedi.

Mehanizem tega neželenega učinka ni jasen. Povišane vrednosti aminotransferaz se lahko spontano znižajo z nadaljevanjem zdravljenja z vzdrževalnim odmerkom zdravila Tracleer ali po znižanju 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 vrednosti 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 jemali bosentan, in 0,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Zvišanja aminotransferaz so bila povezana z zvišanjem bilirubina ($\geq 2 \times$ ZMN) brez znakov biliarne obstrukcije pri 0,2 % (5 bolnikih) na bosentanu in 0,3 % (6 bolnikov) na placebo.

V skupni analizi 100 otrok s PAH iz nenadzorovanih pediatričnih študij FUTURE 1/2 in FUTURE 3/podaljšanje, so povišane vrednosti 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 dnevno manj kot 10 dni (razpon 0,5–10,0 dni), ni bilo primerov povišanja 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 nadzorovani študiji pri odraslih so poročali o znižanju koncentracije hemoglobina na manj kot 10 g/dl od izhodiščne vrednosti za 8,0 % bolnikov, ki so jemali bosentan, in 3,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4).

V skupni 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 dajali v enkratnem odmerku do 2.400 mg zdravim osebam in do 2.000 mg na dan 2 meseca bolnikom, ki niso imeli pljučne hipertenzije, temveč drugo bolezen. Najpogostejši neželeni učinek je bil blag do srednje močan glavobol.

Zelo veliko preveliko odmerjanje lahko povzroči izrazito hipotenzijo, pri kateri so potrebni aktivni srčnožilni podporni ukrepi. V obdobju po začetku 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 podpori krvnemu tlaku povsem opomogel. Opomba: bosentan se z dializo ne odstrani.

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, ishemijo 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 malo 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 živalskih modelih pljučne fibroze je bosentan zmanjšal kopičenje kolagena v pljučih.

Učinkovitost pri odraslih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo

Opravili so 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 Svetovne zdravstvene organizacije (primarna pljučna hipertenzija ali sekundarna pljučna hipertenzija predvsem zaradi skleroderme). Po 4 tednih jemanja bosentana v odmerku 62,5 mg dvakrat na dan so bili vzdrževalni odmerki, preučevani v teh študijah, 125 mg dvakrat na dan v AC-052-351 ter odmerek 125 mg dvakrat na dan in 250 mg dvakrat na dan v AC-052-352.

Bosentan so dodali k tedanji terapiji bolnikov, ki je lahko vključevala kombinacijo antikoagulantov, vazodilatatorjev (denimo, zaviralcev kalcijevih kanalčkov), diuretike, kisik in digoksin, ne pa epoprostenola. Kontrolna skupina je prejela placebo in redno terapijo.

Primarni opazovani dogodek obeh študij je bila sprememba v prehojeni razdalji v 6 minutah hoje po 12. tednu v prvi študiji in po 16. tednu v drugi študiji. V obeh študijah je zdravljenje z bosentanom pripeljalo do pomembnega povečanja fizične zmogljivosti. Za placebo popravljeno podaljšanje prehojene razdalje v primerjavi z izhodiščno vrednostjo je bilo 76 metrov ($p = 0,02$; t-test) za prvo študijo oziroma 44 metrov ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U test) za drugo študijo. 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 in je vztrajalo vseh 28 tednov dvojno slepega zdravljenja v podskupini populacije bolnikov.

Za bolnike, ki so se odzvali na zdravljenje, je kasnejša retrospektivna analiza na podlagi spremembe prehojene razdalje, funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO in dispneje pri 95 bolnikih, ki so v randomiziranih s placebom nadzorovanih preskušanih jemali bosentan v odmerku 125 mg dvakrat na dan, pokazala, da je po 8 tednih pri 66 bolnikih prišlo do izboljšanja stanja, pri 22 bolnikih je bilo stanje stabilno, pri 7 bolnikih pa je prišlo do poslabšanja. 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 jemali bosentan. V študiji AC-052-352 so 92 % od 213 bolnikov izhodiščno opredelili 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 Svetovne zdravstvene organizacije v obeh študijah je bila pomembno boljše 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 nadzirani 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 sildenafil (n = 29). Dodatni primarni opazovani dogodki so bile spremembe od izhodiščne vrednosti pri pljučno-žilnem uporu (PŽU) in sprememba prehojene razdalje v 6 minutah hoje od izhodiščne vrednosti do 6. meseca proti placebo. 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)
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 sklop simptomatičnega napredovanja, hospitalizacije zaradi PAH in smrti v primerjavi s placebom (sorazmerno zmanjšanje tveganja 77 %, 95-% interval zaupanja [IZ] 20 %–94 %, $p = 0,0114$). Vodilo učinkov zdravljenja je bilo izboljšanje napredovanja posameznih simptomov. V zvezi s poslabšanjem 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 na podlagi vseh 173 bolnikov, zdravljenih z bosentanom v kontrolirani fazi in/ali ki so prešli s placeba na bosentan v fazi odprtega podaljšanja študije EARLY. 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 odprtem podaljškju. Večina bolnikov je bila diagnosticirana z idiopatsko ali podedovano PAH (61 %). Na splošno je 78 % bolnikov ostalo v II. funkcijskem razredu po merilih SZO. Ocena preživetja po metodi Kaplan-Meier je bila 90 % 3 leta in 85 % 4 leta po začetku zdravljenja. V istih časovnih točkah ni prišlo do poslabšanja PAH pri 88 % in 79 % bolnikov (opredeljenega kot smrt zaradi vseh razlogov, presaditev pljuč, atrijska septostomija ali začetek intravenskega ali subkutanega prostanoidnega zdravljenja). Relativni prispevek predhodnega zdravljenja s placebom v dvojno slepi fazi in druga zdravila, uvedena v obdobju odprtega podaljška, niso znani.

V prospektivni multicentrični randomizirani dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji (AC-052-405 [BREATHE-5]) so bolniki s PAH III. razreda po klasifikaciji SZO in Eisenmengerjevo fiziologijo, povezano s kongenitalno srčno boleznijo, 4 tedne prejeli bosentan 2,5 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 dvosmerni šant). Primarni cilj je bil pokazati, da bosentan ni poslabšal hipoksemije. Po 16 tednih je bila v skupini, ki je prejela bosentan, povprečna saturacija 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 manjši (pri čemer so največji učinek opazili pri podskupini bolnikov z dvosmernim intrakardialnim šantom). Po 16 tednih je bilo povprečje s placebom korigiranega podaljšanja razdalje, prehojene v 6 minutah, 53 metrov ($p = 0,0079$), kar je kazalo izboljšanje zmogljivosti bolnikov za telesno vadbo. V fazi odprtega podaljška je šestindvajset bolnikov še naprej prejelo bosentan v nadaljnjem 24-tedenskem obdobju zdravljenja (AC-052-409) študije BREATHE-5 (povprečno trajanje zdravljenja = $24,4 \pm 2,0$ tedna), pri čemer se je učinek na splošno ohranil.

V odprti, neprimerjalni študiji (AC-052-362 [BREATHE-4]) je sodelovalo šestnajst bolnikov s PAH III. razreda po klasifikaciji SZO, povezanim z okužbo HIV. Štiri tedne so prejeli bosentan 62,5 mg dvakrat na dan, nato pa nadaljnjih 12 tednov 125 mg dvakrat na dan. Po 16 tednih so opazili pomembna izboljšanja od izhodiščne zmogljivosti za telesno vadbo: povprečno povečanje razdalje, prehojene v 6-minutnem preizkusu s hojo: 91,4 metra s povprečne izhodiščne razdalje 332,6 metra ($p < 0,001$). O učinkih bosentana na učinkovitost protiretrovirusnih zdravil ni bilo mogoče sklepati (glejte tudi poglavje 4.4).

Raziskav, s katerimi bi pokazali koristne učinke zdravljenja z zdravilom Tracleer na preživetje bolnikov, ni. Vendar so v dveh ključnih s placebom nadzorovanih študijah (AC-052-351 in AC-052-352) in/ali njunih dveh nekontroliranih podaljšanjih z znanim zdravilom pri vseh 235 bolnikih, ki so jih zdravili z bosentanom, dolgoročno spremljali vitalno stanje. 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 ugotovili primarno pljučno hipertenzijo (72 %), bili pa so v III. funkcijskem razredu po merilih 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 bolnikih je na oceno morda vplivalo zdravljenje 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 $0,5 \text{ l/min/m}^2$, povprečno znižanje povprečnega pljučnega arterijskega tlaka je bilo 8 mm Hg in povprečno zmanjšanje PŽU $389 \text{ din} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$. 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 izvajali z bosentanom v obliki disperzibilnih tablet v vzdrževalnem odmerku 4 mg/kg dvakrat dnevno, ki so ga dajali 36 bolnikom, starih 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 raziskovanemu zdravljenju 13,1 tednov (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 znašalo 2,3 leta (razpon: 0,2 do 5,0 let). Ob izhodišču je v študiji FUTURE 1 9 bolnikov jemalo epoprostenol. 9 bolnikov je na novo začelo dobivati 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. Po Kaplan-Meierjevem izračunu je bilo skupno preživetje po 2 letih 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 zgolj 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 pljučnim šantom, vključno z Eisenmengerjevim sindromom (13 %). Bolniki so bili ob začetku zdravljenja 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 [sildenafilil] [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 dnevno, 100 % trikrat dnevno) ter na podlagi splošne klinične ocene zdravnika (94 % dvakrat dnevno, 93 % trikrat dnevno).

Po Kaplan-Meierjevem izračunu je bilo po 24 tednih brez dogodkov poslabšanja PAH (smrt, presaditev pljuč ali hospitalizacija zaradi poslabšanja PAH) 96,9 % bolnikov izmed tistih, ki so prejeli zdravilo dvakrat dnevno, in 96,7 % tistih, ki so prejeli zdravilo trikrat dnevno.

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

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 in donošenih novorojenčkih (gestacijska starost 36–42 tednov) s PPHN. Bolniki s suboptimalnim odzivom na vdihavanje dušikovega oksida (iNO) kljub vsaj 4 ure trajajoči neprekinjeni terapiji so prejeli disperzibilne tablete bosentana 2 mg/kg dvakrat dnevno (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 študija z znanim zdravilom; 10 od 19 pediatričnih bolnikov je v času 12-tedenske študije sočasno jemalo 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 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 bila 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 na prstih nasproti 2,7 novim razjedam 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 novih razjed prstov v enakem zaporedju ($p = 0,0351$). V obeh študijah so bolniki, zdravljeni z bosentanom, med študijo razvili manj novih razjed na prstih in so potrebovali dlje, da so razvili vsako naslednjo razjedo kot bolniki, zdravljeni s placebom. Učinek bosentana na zmanjšanje števila novih razjed prstov je bil jasnejši pri bolnikih z več razjedami.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko bosentana so preučevali zlasti pri zdravih osebah. Omejeni podatki, ki so na voljo za bolnike, kažejo, da je izpostavljenost bosentanu pri odraslih bolnikih s PAH približno 2-krat večja kot pri zdravih odraslih.

Pri zdravih osebah je farmakokinetika bosentana odvisna od odmerka in časa. Očistek in volumen porazdelitve se zmanjšujeta z višanjem intravenskega odmerka in večata s časom. Po peroralnem dajanju je sistemska izpostavljenost sorazmerna danemu odmerku do 500 mg. Pri višjih peroralnih odmerkih se C_{max} in AUC_{τ} povečujeta manj kot bi bilo sorazmerno odmerku.

Absorpcija

Pri zdravih osebah je absolutna biološka uporabnost bosentana približno 50 % in ni odvisna od hrane. Maksimalne plazemske koncentracije dosega 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 ur.

Po večkratnem odmerjanju se plazemske koncentracije bosentana postopoma znižajo na 50–65 % koncentracij po enkratnem odmerku. To znižanje je verjetno posledica samoindukcije 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 % danega peroralnega odmerka se izloči v urinu.

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 večja.

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

Podatki *in vitro* so pokazali, da bosentan ni imel nobenega pravega 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 ne pričakujemo, da bi na farmakokinetiko bosentana pomembno vplival spol, telesna masa, rasa ali starost odrasle populacije.

Otroci

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 dnevno. V tej študiji se je izpostavljenost bosentanu manjšala s časom na način, ki se je ujema 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 3.496 (49) ng·h/ml, pri 62,5 mg dvakrat na dan 5.428 (79) ng·h/ml ter pri 125 mg dvakrat na dan 6.124 (27) ng·h/ml. Te vrednosti so bile nižje kot vrednost 8.149 (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} : 3.577 ng·h/ml pri 2 mg/kg dvakrat dnevno in 3.371 ng·h/ml pri 4 mg/kg dvakrat dnevno). 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 dnevno, primerljiva s tisto v študiji FUTURE 1. Pri celotni populaciji (n = 31) z odmerkom 2 mg/kg dvakrat dnevno je bila dnevna izpostavljenost 8.535 ng·h/ml, AUC_{τ} pa 4.268 ng·h/ml (CV: 61 %). Pri bolnikih, starih od 3 mesece do 2 leti, je bila dnevna izpostavljenost 7.879 ng·h/ml, AUC_{τ} pa 3.939 ng·h/ml (CV: 72 %). Pri bolnikih, starih od 3 mesece do 1 leto (n = 2), je bila AUC_{τ} 5.914 ng·h/ml (CV: 85 %), pri bolnikih, starih od 1 do 2 leti (n = 7) pa 3.507 ng·h/ml (CV: 70 %). Pri bolnikih, starejših od 2 let (n = 22) je bila dnevna izpostavljenost 8.820 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 7.275 ng·h/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 nižjimi odmerki kot pri odraslih in da odmerki višji od

2 mg/kg dvakrat na dan (4 mg/kg dvakrat dnevno ali 2 mg/kg trikrat dnevno) 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 celi 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 dnevno, 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.

Okvarjeno delovanje jeter

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

Vpliv zmerno okvarjenega delovanja ledvic (razred B po klasifikaciji Child-Pugh) 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 okvarjenim delovanjem 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, nakazujejo ti podatki na veliko povešanje izpostavljenosti bosentanu in njegovemu primarnemu presnovku Ro 48-5033 pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja jeter (razred B po klasifikaciji Child-Pugh).

Farmakokinetike bosentana pri bolnikih z okvarjenim delovanjem 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).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem 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 povišale za približno 2-krat v primerjavi z osebami z normalnim ledvičnim delovanjem. Prilaganje odmerka pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ni potrebno. Kliničnih izkušenj pri dializno odvisnih bolnikih ni. Na podlagi fizikalno-kemičnih lastnosti in visoke stopnje vezave na beljakovine ne pričakujemo, da bi lahko z dializo iz krvnega obtoka odstranili veliko bosentana (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dvoletna študija kancerogenosti pri miših je pokazala povečanje incidence hepatocelularnih adenomov in karcinomov pri samcih, ne pa pri samicah, pri plazemskih koncentracijah, približno 2- do 4-krat višjih od plazemskih koncentracij, doseženih pri ljudeh po terapevtskih odmerkih. Pri podganah je peroralno dajanje bosentana preko obdobja dveh let povzročilo majhno, a pomembno povečanje incidence adenomov in karcinomov ščitničnih folikularnih celic pri samcih, ne pa pri samicah, pri plazemskih koncentracijah, približno 9- do 14-krat višjih od plazemskih koncentracij, doseženih pri ljudeh po terapevtskih odmerkih. Test genotoksičnosti bosentana je bil negativen. 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 po terapevtskih odmerkih. 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 moramo 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 1.500 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

Vsebino belih plastenk 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 30 °C.

Za bele plastenke 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 omot iz PVC/PE/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.
Škatle vsebujejo 14, 56 ali 112 filmsko obloženih tablet.

Bele plastenke 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 omot iz PVC/PE/PVDC/aluminija s 14 filmsko obloženimi tabletami.
Škatle vsebujejo 56 ali 112 filmsko obloženih tablet.

Bele plastenke 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 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 (kot monohidrata).
Pomožne snovi: v vsaki disperzibilni tableti je 3,7 mg aspartama (E951).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Disperzibilna tableta:

Bledo rumena do belkasta tableta v obliki deteljice, ki ima 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*), da bi se izboljšala fizična zmogljivost in simptomi pri bolnikih s III. funkcijskim razredom po SZO.

Učinkovitost je bila ugotovljena pri:

- primarni (idiopatski in podedovani) 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 nastajajočimi razjedami prstov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

Na žlico z vodo se da disperzibilna tableta, nato se tekočina meša za lažjo raztopitev, preden se pogoltne. Bolnik naj na žlico doda še nekoliko vode in spiže, da zagotovi uporaba celotnega zdravila. Če je možno, naj bolnik spiže kozarec vode in zagotovi zaužitje celotnega 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. Primerjave 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 pridržana bolnikom, ki ne morejo zaužiti filmsko obložene tablete.

Odmerjanje

Pljučna arterijska hipertenzija

Zdravljenje naj začne in vodi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem PAH.

Odrasli

Pri odraslih bolnikih začnemo zdravljenje z zdravilom Tracleer z odmerkom 62,5 mg dvakrat na dan štiri tedne, nato pa odmerek povišamo 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 z zvišanjem odmerka zdravila Tracleer nad 2 mg/kg telesne mase ali s povečanjem pogostnosti odmerjanja z dvakrat dnevno na trikrat dnevno 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 pri uporabi pri otrocih s PAH, starih 1 leto in več, je 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 kliničnega poslabšanja 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 8-tedenskem zdravljenju z zdravilom Tracleer (ciljni odmerek uporabljan vsaj 4 tedne) razmislimo o drugačnih možnostih zdravljenja. Nekateri bolniki, ki po 8 tednih zdravljenja z zdravilom Tracleer ne pokažejo nobenega 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. Nekateri bolniki, ki se ne odzovejo dobro pri odmerku 125 mg zdravila Tracleer dvakrat na dan, bi lahko nekoliko izboljšali svojo fizično zmogljivost, če odmerek povišamo na 250 mg dvakrat na dan. Skrbno moramo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem, pri čemer upoštevamo, da odmerek vpliva na toksičnost za jetra (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Prekinitiv zdravljenja

Z nenadno prekinitvijo zdravljenja z zdravilom TRACLEER pri bolnikih s PAH je le malo izkušenj. Kakih znakov ponovnega pojava akutnega bolezenskega stanja niso opažali. Da preprečimo možno škodljivo poslabšanje kliničnega stanja zaradi možnega učinka ponovnega pojava bolezenskega stanja, odmerek nižamo postopoma (razpolavljanje odmerka 3 do 7 dni). V obdobju nižanja odmerka zdravila priporočamo skrbnejše spremljanje. Če se odločite za prenehanje jemanja zdravila Tracleer, je treba to izvesti postopoma, medtem ko sočasno uvajate drugo zdravljenje.

Sistemska skleroza z nastajajočimi razjedami prstov

Zdravljenje naj začne in vodi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem sistemske skleroze.

Odrasli

Zdravljenje z zdravilom Tracleer začnemo z odmerkom 62,5 mg dvakrat na dan štiri tedne, nato pa odmerek povišamo 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 nadaljnji terapiji moramo redno ponovno ocenjevati. Skrbno moramo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem, pri čemer upoštevamo toksičen vpliv 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 skupine

Okvarjeno delovanje jeter

Zdravilo Tracleer je pri bolnikih s srednje in hudo okvarjenim delovanjem jeter kontraindicirano (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2). Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago okvarjenim delovanjem jeter (po klasifikaciji Child-Pugh razred A) ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvarjeno delovanje ledvic

Prilaganje odmerka pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ni potrebno. Prilaganje odmerka pri dializno odvisnih bolnikih 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
- srednje do hudo okvarjeno delovanje jeter, tj. razred B ali C po Child-Pughu (glejte poglavje 5.2),
- izhodiščne vrednosti jetrnih aminotransferaz, tj. aspartat-aminotransferaze (AST) in/ali alanin-aminotransferaze (ALT), več kot 3 × 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 zanesljivih metod 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 pride do poslabšanja kliničnega stanja (glejte poglavje 4.2), premislite o prevedbi na zdravljenje, priporočeno za hudo obliko bolezni (denimo, epoprostenol).

Pri bolnikih s PAH I. funkcijskega razreda po klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije razmerja med koristjo in tveganjem za bosentan še niso ugotovili.

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 vrednosti 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 pri okvarjenem delovanju jeter verjetno vpleteni tudi drugi, za sedaj še ne popolnoma razjasnjeni mehanizmi. Kopičenje bosentana v hepatocitih, kar lahko povzroči razpad celic s potencialno hudimi poškodbami jeter, ali imunološki mehanizem nista izključena. Tveganje okvare delovanja jeter se lahko poveča tudi, kadar sočasno z bosentanom dajemo zdravila, ki so zaviralci črpalke žolčnih soli, denimo, rifampicin, glibenklamid in ciklosporin A (glejte poglavji 4.3 in 4.5), vendar so o tem na voljo le omejeni podatki.

Ravni jetrnih aminotransferaz moramo izmeriti pred začetkom zdravljenja in nato redno enkrat na mesec ves čas zdravljenja z zdravilom Tracleer. Poleg tega moramo ravni jetrnih aminotransferaz izmeriti 2 tedna po vsakem povišanju odmerka.

Priporočila, če so vrednosti ALT/AST povišane

Ravni ALT/AST	Priporočila za zdravljenje in spremljanje
$> 3 \text{ in } \leq 5 \times \text{ZMN}$	Rezultat je treba potrditi še z drugo preiskavo jetrnih encimov; če je potrjen, se za vsakega posameznega bolnika odločite, ali boste z zdravljenjem z zdravilom Tracleer nadaljevali, morebiti znižali odmerek ali dajanje zdravila Tracleer prekinili (glejte poglavje 4.2). Spremljanje ravni aminotransferaz naj se nadaljuje vsaj na 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.
$> 5 \text{ in } \leq 8 \times \text{ZMN}$	Rezultat je treba potrditi še z drugo preiskavo jetrnih encimov; če je potrjen, je treba zdravljenje prekiniti in spremljati ravni aminotransferaz vsaj na vsaka 2 tedna. Če se ravni aminotransferaz vrnejo na vrednosti pred zdravljenjem, je treba presoditi o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Tracleer v skladu s spodaj opisanimi pogoji.
$> 8 \times \text{ZMN}$	Zdravljenje moramo prekiniti in ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Tracleer ni dovoljena.

V primeru kliničnih simptomov, povezanih z okvarjenim delovanjem jeter, npr. slabost, bruhanje, povišana telesna temperatura, bolečine v trebuhu, zlatenica, nenavadna letargija ali utrujenost, gripi podobni simptomi (bolečine v sklepih, bolečine v mišicah, povišana telesna temperatura), **moramo zdravljenje prekiniti in ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Tracleer ni dovoljena.**

Ponovna uvedba zdravljenja

Ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Tracleer pride v poštev le, če so potencialne koristi zdravljenja z zdravilom Tracleer večje kot potencialno tveganje in so ravni jetrnih aminotransferaz v okviru vrednosti pred zdravljenjem. Priporočamo posvet s hepatologom. Pri ponovni uvedbi zdravljenja se ravnamo po smernicah, opisanih v poglavju 4.2. **Ravni aminotransferaz moramo preveriti v 3 dneh po ponovni uvedbi zdravljenja, nato še enkrat po dveh tednih in kasneje v skladu z zgornjimi priporočili.**

ZMN = Zgornja meja normalnih vrednosti

Koncentracija hemoglobina

Zdravljenje z bosentanom je bilo povezano z majhnim znižanjem koncentracije hemoglobina v odvisnosti od odmerka (glejte poglavje 4.8). V študijah, nadziranih s placebom, 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, zatem pa vsako četrletje. Če pride do klinično pomembnega

znižanja koncentracije hemoglobina, opravimo dodatna vrednotenja in preiskave, da ugotovimo vzrok in potrebo po specifičnem zdravljenju. V obdobju po uvedbi zdravila na trg so poročali o primerih anemije, zaradi katere je bila potrebna transfuzija eritrocitov (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 zdravilo 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 edini način kontracepcije med zdravljenjem z zdravilom Tracleer.
- se med zdravljenjem zaradi zgodnjega ugotavljanja nosečnosti priporočajo mesečni testi nosečnosti.

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 sočasne venookluzivne bolezni. V obdobju po uvedbi zdravila na trg so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tracleer, pri katerih so sumili na pljučno venookluzivno bolezen, o pljučnem edemu poročali redko.

Bolniki s pljučno arterijsko hipertenzijo in sočasnim popuščanjem levega prekata

Posebni študij pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo in sočasnim motenim delovanjem levega prekata niso opravili. Je pa v s placebom nadzorovani študiji (študija AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]) s povprečnim trajanjem zdravljenja 1,5 let sodelovalo 1.611 bolnikov (804 bolniki so jemali 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 je 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 jemali bosentan, in bolniki, ki so prejeli placebo, ni bilo razlike niti v skupnem številu hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja niti v umrljivosti. Zato priporočamo, da bolnike opazujete glede pojava znakov zadrževanja tekočine (denimo, povečanje telesne mase) in to še zlasti, če imajo sočasno hudo sistolično disfunkcijo. Če pride do tega, priporočamo uvedbo zdravljenja z diuretiki ali povišanje odmerka diuretika, ki ga bolnik že uporablja. O zdravljenju z diuretiki razmislimo pri bolnikih z znaki zadrževanja tekočine 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, imamo omejene izkušnje iz kliničnih študij (glejte poglavje 5.1). Študija medsebojnega delovanja med bosentanom in lopinavirjem in ritonavirjem pri zdravih prostovoljcih je pokazala zvišane koncentracije bosentana v plazmi z največjo ravniyo v prvih 4 dneh zdravljenja (glejte poglavje 4.5). Ko se zdravljenje z zdravilom Tracleer uvede pri bolnikih, ki potrebujejo zaviralce proteaze, pospešene z ritonavirjem, je treba prenašanje zdravila Tracleer pri teh bolnikih skrbno nadzirati s posebno pozornostjo na začetku faze uvajanja v zvezi s tveganjem hipotenzije in preiskavami delovanja jeter. Zvišanja dolgoročnega tveganja jetrne toksičnosti in neželenih hematoloških učinkov ni mogoče izključiti, ko se bosentan uporablja v kombinaciji z antiretrovirusnimi zdravili. Zaradi možnosti medsebojnega delovanja v povezavi z učinkom bosentana na indukcijo encima CYP450 (glejte poglavje 4.5), ki bi lahko vplivalo na učinkovitost protiretrovirusnega zdravljenja, moramo te bolnike skrbno spremljati v smislu njihove okužbe s HIV.

Pljučna hipertenzija sekundarno h kronični obstruktivni pljučni bolezni (KOPB)

Varnost in prenašanje bosentana so raziskali v raziskovalni, nekontrolirani 12-tedenski študiji z 11 bolniki s sekundarno pljučno hipertenzijo kot posledico hude KOPB (stopnja III po razvrstitvi GOLD). Opazili so zvišanje vdihov na minuto in zmanjšanje zasičenosti s kisikom, pri čemer je bil najpogostejši neželeni učinek dispneja, ki je izginila 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 se ne priporoča. Za podrobnosti glejte poglavje 4.5.

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

Zdravilo Tracleer 32 mg disperzibilne tablete vsebujejo vir fenilalanina (aspartam – E951). To je lahko škodljivo za ljudi s fenilketonurijo.

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 v plazmi znižajo koncentracije snovi, ki jih presnavljajo ti izoencimi. Upoštevajte možnost spremenjene učinkovitosti zdravil, ki jih presnavljajo ti izoencimi. Morebiti bo po uvedbi zdravljenja, spremembi odmerka ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Tracleer treba odmerke teh zdravil prilagoditi.

Bosentan presnavljata CYP2C9 in CYP3A4. Zaviranje teh izoencimov lahko poviša koncentracijo bosentana v plazmi (glejte ketokonazol). Vpliva zaviralcev CYP2C9 na koncentracijo bosentana niso preučili. Bodite previdni pri uporabi te kombinacije.

Flukonazol in drugi zaviralci CYP2C9 in CYP3A4: Sočasno dajanje s flukonazolom, ki zavira predvsem CYP2C9, do določene mere pa tudi CYP3A4, lahko povzroči do veliko povišanje plazemskih koncentracij bosentana. Te kombinacije ne priporočamo. Iz istega razloga odsvetujemo sočasno uporabo zdravila Tracleer tako z močnim zaviralcem CYP3A4 (denimo, ketokonazolom, itrakonazolom ali ritonavirjem) in tudi zaviralcem CYP2C9 (denimo, vorikonazolom).

Ciklosporin A: Sočasna uporaba zdravila Tracleer in ciklosporina A (kalcinevrinski zaviralec) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Kadar so ju uporabljali sočasno, so bile ob začetku odmerjanja koncentracije bosentana tik pred naslednjim odmerkom 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 transportne beljakovine za privzem bosentana v hepatocite, ki ga povzroči ciklosporin. Koncentracije ciklosporina A (substrat CYP3A4) v krvi so se znižale za približno 50 %. To je najverjetneje posledica indukcije CYP3A4 z bosentanom.

Takrolimus, sirolimus: Sočasne uporabe zdravila Tracleer s takrolimusom in sirolimusom pri človeku sicer niso preučili, lahko pa sočasno dajanje takrolimusa ali sirolimusa z zdravilom Tracleer povzroči povišane plazemske koncentracije bosentana po analogiji sočasnega dajanja 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 pazljivo opazovati glede neželenih dogodkov, 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. Plazemske koncentracije bosentana so se tudi 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 črpalko žolčnih soli, kar bi lahko razložilo povišanje aminotransferaz. Te kombinacije ne smemo 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 zmanjšalo plazemske koncentracije bosentana za 58 %, v enem primeru je to zmanjšanje doseglo 90 %. Posledično se pričakuje ob sočasnem dajanju bosentana z rifampicinom pomembno manjši 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 ne moremo izključiti.

Lopinavir in ritonavir (in drugi zaviralci proteaze, katerih učinek krepi ritonavir): Dajanje bosentana 125 mg dvakrat na dan skupaj z lopinavirjem 400 mg, ter ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan, ki je trajalo 9,5 dni, je pri zdravih prostovoljcih na začetku odmerjanja povzročilo koncentracije bosentana v plazmi tik pred naslednjim odmerkom, ki so bile približno 48-krat višje od koncentracij, izmerjenih pri zdravljenju samo z bosentanom. 9. dan so bile koncentracije bosentana v plazmi približno 5-krat višje kot pri dajanju samega bosentana. Zaviranje privzema s transportnimi beljakovinami v hepatocite in CYP3A4, ki ga povzroči ritonavir, kar zmanjša očistek bosentana, najverjetneje povzroči to medsebojno delovanje. Pri sočasnem dajanju lopinavirja in ritonavirja ali drugih zaviralcev proteaze, ki jih okrepi ritonavir, je treba nadzirati prenašanje zdravila Tracleer pri bolniku.

Po 9,5-dnevnem sočasnem dajanju bosentana se je izpostavljenost lopinavirju in ritonavirju v plazmi 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. Priporoča se ustrezno nadziranje zdravljenja HIV. Podobni učinki se pričakujejo z drugimi zaviralci proteaze, ki jih okrepi ritonavir (glejte poglavje 4.4).

Druga antiretrovirusna zdravila: Zaradi pomanjkanja podatkov ni specifičnih priporočil glede drugih antiretrovirusnih zdravil, ki so na voljo. Zaradi izrazite hepatotoksičnosti nevirapina, ki bi lahko dodatno povečala toksičnost za jetra, ki jo povzroči bosentan, se ta kombinacija ne priporoča.

Hormonska kontracepcija: Sočasno dajanje bosentana 125 mg dvakrat na dan 7 dni s peroralnim kontraceptivom v enem odmerku, vsebujočim noretisteron 1 mg in etinilestradiol 35 µg, je zmanjšalo AUC_τ noretisterona in etinilestradiola za 14 % oziroma 31 %. Pri posameznicah pa so bila zmanjšanja izpostavljenosti tudi do 56 % oziroma 66 %. Zato kontracepcija, ki temelji samo na hormonih, ni zanesljiv način kontracepcije, ne glede na način apliciranja (npr. peroralno, parenteralno, 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 na koncu kliničnih študij). Poleg tega je bila med študijami pogostnost sprememb odmerka varfarina zaradi sprememb INR ali zaradi neželenih dogodkov podobna pri bolnikih, ki so jemali bosentan, in pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Za varfarin in podobne peroralne antikoagulate ob začetku zdravljenja z bosentanom prilagajanje odmerka ni potrebno, priporočamo pa pogostejše spremljanje INR, še zlasti med uvajanjem in višanjem odmerka bosentana.

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 ravni holesterola in posledično prilagoditvi odmerka.

Ketokonazol: Pri 6-dnevni sočasni uporabi bosentana v odmerku 62,5 mg dvakrat na dan 6 dni in ketokonazola, močnega zaviralca CYP3A4, se je plazemska koncentracija bosentana zvišala 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 (denimo, itrakonazolom ali ritonavirjem). V kombinaciji z zaviralcem CYP3A4 obstaja pri bolnikih, ki slabo presnavljajo s CYP2C9, tveganje še večjega povišanja plazemske koncentracije bosentana, kar lahko povzroči potencialno škodljive neželene dogodke.

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 s kontinuirano infuzijo epoprostenola ali brez nje (glejte poglavje 5.1).

Sildenafil: Šestdnevno sočasno dajanje bosentana 125 mg dvakrat na dan (stanje dinamičnega ravnovesja) s sildenafilom 80 mg trikrat na dan (v stanju dinamičnega ravnovesja) zdravim prostovoljcem je povzročilo 63 % zmanjšanje AUC_{τ} sildenafilu in 50 % povečanje AUC_{τ} bosentana. V primeru sočasnega dajanja 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 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 vpliv na sposobnost razmnoževanja (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 kontraindicirano (glejte poglavje 4.3) med nosečnostjo.

Ženske v rodni dobi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tracleer je treba pri ženskah v rodni dobi izključiti nosečnost, jim nuditi ustrezen nasvet v zvezi z zanesljivimi načini kontracepcije in začeti z zanesljivo kontracepcijo. Bolnica in zdravnik, ki zdravilo predpiše, se morata zavedati, da lahko zaradi možnih farmakokinetičnih interakcij zdravilo Tracleer povzroči neučinkovitost hormonske kontracepcije (glejte poglavje 4.5). Zato ženske v rodni dobi ne smejo uporabljati hormonske kontracepcije (vključno s peroralnimi, transdermalnimi oblikami, oblikami za vbizganje ali vsadki) kot edinega načina kontracepcije, temveč morajo uporabljati dodatno ali drugo zanesljivo metodo kontracepcije. V primeru dvoma v zvezi z načinom kontracepcije, ki se svetuje posamični bolnici, se priporoča posvetovanje z ginekologom. Zaradi možne odpovedi hormonske kontracepcije v času zdravljenja z zdravilom Tracleer in ob upoštevanju tveganja, da se pljučna hipertenzija z nosečnostjo hudo poslabša, se v času zdravljenja z zdravilom Tracleer priporočajo mesečni testi nosečnosti za zgodnje odkrivanje nosečnosti.

Dojenje

Ni znano, ali se bosentan izloča v materino mleko. V času jemanja zdravila Tracleer se dojenje odsvetuje.

Plodnost

Študije pri živalih so pokazale učinke na testise (glejte poglavje 5.3). V študiji, ki je preučevala učinke bosentana na funkcijo testisov pri moških bolnikih s PAH, so po 3 ali 6 mesecih zdravljenja z bosentanom pri 8 od 24 bolnikov ugotovili zmanjšano koncentracijo sperme za najmanj 42 % 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 in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V 20 s placebom kontroliranih študijah, ki so se izvajale za številne terapevtske indikacije, je bilo skupaj 2.486 bolnikov zdravljenih z bosentanom v dnevni odmerki v razponu od 100 mg do 2.000 mg in 1.838 bolnikov s placebom. Povprečno je zdravljenje 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 vode (13,2 %), nenormalne vrednosti preiskav delovanja jeter (10,9 %) in anemija/zmanjšanje ravni hemoglobina (9,9 %).

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

Neželeni učinki, ki so jih opazili v 20 s placebo kontroliranih študijah in v izkušnjah v obdobju trženja bosentana so razvrščeni po pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); 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 ravni hemoglobina (glejte poglavje 4.4)
	neznana	anemija ali znižanje ravni hemoglobina, zaradi katere je bila potrebna transfuzija eritrocitov 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	nenormalne vrednosti preiskav delovanja jeter (glejte poglavje 4.4)
	Občasni	zvišanje aminotransferaz, povezano s hepatitisom (vključno z možnim poslabšanjem osnovnega hepatitisa) ¹ in/ali zlatenico ¹ (glejte poglavje 4.4)
	Redki	ciroza jeter, jetrna odpoved 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 10,9 % bolnikov na placebo.

V obdobju trženja so poročali o redkih primerih nerazložene jetrne ciroze po dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Tracleer pri bolnikih s številnimi drugimi sočasnimi boleznimi in zdravljenji z zdravili. Obstajajo tudi redka poročila o jetrni odpovedi. Ti primeri še poudarjajo pomen doslednosti upoštevanja mesečnega režima nadziranja 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 študijah pri odraslih bolnikih s PAH. V študiji BREATHE-3 so bili najpogostejši neželeni učinki rdečica (21 %), glavobol in nenormalni testi delovanja jeter (po 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 tednov) v primerjavi z odraslimi preiskovanci (mediana 17,4 tedne). 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 vrednosti hemoglobina so se pojavili pri 9 % oziroma 5 % bolnikov.

V randomizirani, s placebom kontrolirani 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 dnevno (8 bolnikov je dobivalo 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 vrednosti hemoglobina (7 oz. 2 bolnika), generalizirani edem (3 oz. 0 bolnikov) in bruhanje (2 oz. 0 bolnikov).

Nenormalne laboratorijske vrednosti

Nenormalne vrednosti preiskav jetrnega delovanja

V kliničnem programu so se od odmerka odvisna zvišanja jetrnih aminotransferaz na splošno pojavila v prvih 26 tednih zdravljenja, običajno so se razvijale postopoma in so bile večinoma brez simptomov. V obdobju trženja so poročali o redkih primerih jetrne ciroze in jetrne odpovedi.

Mehanizem tega neželenega učinka ni jasen. Povišane vrednosti aminotransferaz se lahko spontano znižajo z nadaljevanjem zdravljenja z vzdrževalnim odmerkom zdravila Tracleer ali po znižanju 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 vrednosti jetrnih aminotransferaz za $\geq 3 \times \text{ZMN}$, in to pri 11,2 % bolnikov, ki so jemali bosentan, in 2,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Zvišanja do $\geq 8 \times \text{ZMN}$ so opazili pri 3,6 % bolnikov, ki so jemali bosentan, in 0,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Zvišanja aminotransferaz so bila povezana z zvišanjem bilirubina ($\geq 2 \times \text{ZMN}$) brez znakov biliarne obstrukcije pri 0,2 % (5 bolnikih) na bosentanu in 0,3 % (6 bolnikov) na placebo.

V skupni analizi 100 otrok s PAH iz nenadzorovanih pediatričnih študij FUTURE 1/2 in FUTURE 3/podaljšanje, so povišane vrednosti jetrnih aminotransferaz $\geq 3 \times \text{ULN}$ opazili pri 2 % bolnikov.

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

Hemoglobin

V s placebom nadzorovani študiji pri odraslih so poročali o znižanju koncentracije hemoglobina na manj kot 10 g/dl od izhodiščne vrednosti za 8,0 % bolnikov, ki so jemali bosentan, in 3,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.4).

V skupni 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 dajali v enkratnem odmerku do 2.400 mg zdravim osebam in do 2.000 mg na dan 2 meseca bolnikom, ki niso imeli pljučne hipertenzije, temveč drugo bolezen. Najpogostejši neželeni učinek je bil blag do srednje močan glavobol.

Zelo veliko preveliko odmerjanje lahko povzroči izrazito hipotenzijo, pri kateri so potrebni aktivni srčnožilni podporni ukrepi. V obdobju po začetku 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 podpori krvnemu tlaku povsem opomogel. Opomba: bosentan se z dializo ne odstrani.

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 bolezni.

Bosentan tekmuje z vezavo ET-1 in drugih peptidov ET na receptorje ET_A in ET_B, z malo večjo afiniteto za receptorje ET_A ($K_i = 4,1\text{--}43$ nanomolarna) kot za receptorje ET_B ($K_i = 38\text{--}730$ 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 živalskih modelih pljučne fibroze je bosentan zmanjšal kopičenje kolagena v pljučih.

Učinkovitost pri odraslih bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo

Opravili so 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 Svetovne zdravstvene organizacije (primarna pljučna hipertenzija ali sekundarna pljučna hipertenzija predvsem zaradi skleroderme). Po 4 tednih jemanja bosentana v odmerku 62,5 mg dvakrat na dan so bili vzdrževalni odmerki, preučevani v teh študijah, 125 mg dvakrat na dan v AC-052-351 ter odmerek 125 mg dvakrat na dan in 250 mg dvakrat na dan v AC-052-352.

Bosentan so dodali k tedanji terapiji bolnikov, ki je lahko vključevala kombinacijo antikoagulantov, vazodilatatorjev (denimo, zaviralcev kalcijevih kanalčkov), diuretike, kisik in digoksin, ne pa epoprostenola. Kontrolna skupina je prejela placebo in redno terapijo.

Primarni opazovani dogodek obeh študij je bila sprememba v prehojeni razdalji v 6 minutah hoje po 12. tednu v prvi študiji in po 16. tednu v drugi študiji. V obeh študijah je zdravljenje z bosentanom pripeljalo do pomembnega povečanja fizične zmogljivosti. Za placebo popravljeno podaljšanje prehojene razdalje v primerjavi z izhodiščno vrednostjo je bilo 76 metrov ($p = 0,02$; t-test) za prvo študijo oziroma 44 metrov ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U test) za drugo študijo. 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 in je vztrajalo vseh 28 tednov dvojno slepega zdravljenja v podskupini populacije bolnikov.

Za bolnike, ki so se odzvali na zdravljenje, je kasnejša retrospektivna analiza na podlagi spremembe prehojene razdalje, funkcijskega razreda po klasifikaciji SZO in dispneje pri 95 bolnikih, ki so v randomiziranih s placebom nadzorovanih preskušanih jemali bosentan v odmerku 125 mg dvakrat na dan, pokazala, da je po 8 tednih pri 66 bolnikih prišlo do izboljšanja stanja, pri 22 bolnikih je bilo stanje stabilno, pri 7 bolnikih pa je prišlo do poslabšanja. 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 jemali bosentan. V študiji AC-052-352 so 92 % od 213 bolnikov izhodiščno opredelili 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 Svetovne zdravstvene organizacije v obeh študijah je bila pomembno 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 placebu, $p = 0,0015$).

V randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom nadzirani 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 sildenafil ($n = 29$). Dodatni primarni opazovani dogodki so bile spremembe od izhodiščne vrednosti pri pljučno-žilnem uporu (PŽU) in sprememba prehojene razdalje v 6 minutah hoje od izhodiščne vrednosti do 6. meseca proti placebu. 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 sklop simptomatičnega napredovanja, hospitalizacije zaradi PAH in smrti v primerjavi s placebom (sorazmerno zmanjšanje tveganja 77 %, 95-% interval zaupanja [IZ] 20 %–94 %, $p = 0,0114$). Vodilo učinkov zdravljenja je bilo izboljšanje napredovanja posameznih simptomov. V zvezi s poslabšanjem 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 na podlagi vseh 173 bolnikov, zdravljenih z bosentanom v kontrolirani fazi in/ali ki so prešli s placeba na bosentan v fazi odprtega podaljšanja študije EARLY. 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 odprtem podaljškju. Večina bolnikov je bila diagnosticirana z idiopatsko ali podedovano PAH (61 %). Na splošno je 78 % bolnikov ostalo v II. funkcijskem razredu po merilih SZO. Ocena preživetja po metodi Kaplan-Meier je bila 90 % 3 leta in 85 % 4 leta po začetku zdravljenja. V istih časovnih točkah ni prišlo do poslabšanja PAH pri 88 % in 79 % bolnikov (opredeljenega kot smrt zaradi vseh razlogov, presaditev pljuč, atrijska septostomija ali začetek intravenskega ali subkutanega prostanoidnega zdravljenja). Relativni prispevek predhodnega zdravljenja s placebom v dvojno slepi fazi in druga zdravila, uvedena v obdobju odprtega podaljška, niso znani.

V prospektivni multicentrični randomizirani dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji (AC-052-405 [BREATHE-5]) so bolniki s PAH III. razreda po klasifikaciji SZO in Eisenmengerjevo fiziologijo, povezano s kongenitalno srčno boleznijo, 4 tedne prejeli bosentan 2,5 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 dvosmerni šant). Primarni cilj je bil pokazati, da bosentan ni poslabšal hipoksemije. Po 16 tednih je bila v skupini, ki je prejela bosentan, povprečna saturacija 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 manjši (pri čemer so največji učinek opazili pri podskupini bolnikov z dvosmernim intrakardialnim šantom). Po 16 tednih je bilo povprečje s placebom korigiranega podaljšanja razdalje, prehojene v 6 minutah, 53 metrov ($p = 0,0079$), kar je kazalo izboljšanje zmogljivosti bolnikov za telesno vadbo. V fazi odprtega podaljška je šestindvajset bolnikov še naprej prejelo bosentan v nadaljnjem 24-tedenskem obdobju zdravljenja (AC-052-409) študije BREATHE-5 (povprečno trajanje zdravljenja = $24,4 \pm 2,0$ tedna), pri čemer se je učinek na splošno ohranil.

V odprti, neprimerjalni študiji (AC-052-362 [BREATHE-4]) je sodelovalo šestnajst bolnikov s PAH III. razreda po klasifikaciji SZO, povezanim z okužbo HIV. Štiri tedne so prejeli bosentan 62,5 mg dvakrat na dan, nato pa nadaljnjih 12 tednov 125 mg dvakrat na dan. Po 16 tednih so opazili pomembna izboljšanja od izhodiščne zmogljivosti za telesno vadbo: povprečno povečanje razdalje, prehojene v 6-minutnem preizkusu s hojo: 91,4 metra s povprečne izhodiščne razdalje 332,6 metra ($p < 0,001$). O učinkih bosentana na učinkovitost protiretrovirusnih zdravil ni bilo mogoče sklepati (glejte tudi poglavje 4.4).

Raziskav, s katerimi bi pokazali koristne učinke zdravljenja z zdravilom Tracleer na preživetje bolnikov, ni. Vendar so v dveh ključnih s placebom nadzorovanih študijah (AC-052-351 in AC-052-352) in/ali njunih dveh nekontroliranih podaljšanjih z znanim zdravilom pri vseh 235 bolnikih, ki so jih zdravili z bosentanom, dolgoročno spremljali vitalno stanje. 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 ugotovili primarno pljučno hipertenzijo (72 %), bili pa so v III. funkcijskem razredu po merilih 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 bolnikih je na oceno morda vplivalo zdravljenje 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 odmerke bosentana približno 2 mg/kg dvakrat dnevno, ki so ga prejeli 12 tednov. Polovica bolnikov v vsaki skupini je že prejela epoprostenol intravensko, odmerke 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 izvajali z bosentanom v obliki disperzibilnih tablet v vzdrževalnem odmerku 4 mg/kg dvakrat dnevno, ki so ga dajali 36 bolnikom, starih 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 raziskovanemu zdravljenju 13,1 tednov (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 znašalo 2,3 leta (razpon: 0,2 do 5,0 let). Ob izhodišču je v študiji FUTURE 1 9 bolnikov jemalo epoprostenol. 9 bolnikov je na novo začelo dobivati 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. Po Kaplan-Meierjevem izračunu je bilo skupno preživetje po 2 letih 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 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 pljučnim šantom, vključno z Eisenmengerjevim sindromom (13 %). Bolniki so bili ob začetku zdravljenja 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 [sildenafilil] [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 dnevno, 100 % trikrat dnevno) ter na podlagi splošne klinične ocene zdravnika (94 % dvakrat dnevno, 93 % trikrat dnevno).

Po Kaplan-Meierjevem izračunu je bilo po 24 tednih brez dogodkov poslabšanja PAH (smrt, presaditev pljuč ali hospitalizacija zaradi poslabšanja PAH) 96,9 % bolnikov izmed tistih, ki so prejeli zdravilo dvakrat dnevno, in 96,7 % tistih, ki so prejeli zdravilo trikrat dnevno.

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

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 in donošenih novorojenčkih (gestacijska starost 36–42 tednov) s PPHN. Bolniki s suboptimalnim odzivom na vdihavanje duškovnega oksida (iNO) kljub vsaj 4 ure trajajoči neprekinjeni terapiji so prejeli disperzibilne tablete bosentana 2 mg/kg dvakrat dnevno (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 izventilesni 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 preiskovanega zdravila. Ta bolnik je v 60-dnevem 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 študija z znanim zdravilom; 10 od 19 pediatričnih bolnikov je v času 12-tedenske študije sočasno jemalo 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 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 bila 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 na prstih nasproti 2,7 novim razjedam 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 novih razjed prstov v enakem zaporedju ($p = 0,0351$). V obeh študijah so bolniki, zdravljeni z bosentanom, med študijo razvili manj novih razjed na prstih in so potrebovali dlje, da so razvili vsako naslednjo razjedo kot bolniki, zdravljeni s placebom. Učinek bosentana na zmanjšanje števila novih razjed prstov je bil jasnejši pri bolnikih z več razjedami.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko bosentana so preučevali zlasti pri zdravih osebah. Omejeni podatki, ki so na voljo za bolnike, kažejo, da je izpostavljenost bosentanu pri odraslih bolnikih s PAH približno 2-krat večja kot pri zdravih odraslih.

Pri zdravih osebah je farmakokinetika bosentana odvisna od odmerka in časa. Očistek in volumen porazdelitve se zmanjšujeta z višanjem intravenskega odmerka in večata s časom. Po peroralnem dajanju je sistemska izpostavljenost sorazmerna danemu odmerku do 500 mg. Pri višjih peroralnih odmerkih se C_{max} in AUC_{τ} povečujeta manj kot bi bilo sorazmerno odmerku.

Absorpcija

Pri zdravih osebah je absolutna biološka uporabnost bosentana približno 50 % in ni odvisna od hrane. Maksimalne plazemske koncentracije dosega 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 ur.

Po večkratnem odmerjanju se plazemske koncentracije bosentana postopoma znižajo na 50–65 % koncentracij po enkratnem odmerku. To znižanje je verjetno posledica samoindukcije 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 % danega peroralnega odmerka se izloči v urinu.

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 večja.

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

Podatki *in vitro* so pokazali, da bosentan ni imel nobenega pravega 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 ne pričakujemo, da bi na farmakokinetiko bosentana pomembno vplival spol, telesna masa, rasa ali starost odrasle populacije.

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: 07,8; 0,97]). Formulacija ni bistveno vplivala na T_{max} in $t_{1/2}$ bosentana.

Otroci

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 dnevno. V tej študiji se je izpostavljenost bosentanu manjšala s časom na način, ki se je ujema z znanimi samoiinducijskimi 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 5.428 (79) ng·h/ml ter pri 125 mg dvakrat na dan 6.124 (27) ng·h/ml. Te vrednosti so bile nižje kot vrednost 8.149 (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} : 3.577 ng·h/ml pri 2 mg/kg dvakrat dnevno in 3.371 ng·h/ml pri 4 mg/kg dvakrat dnevno). 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 dnevno, primerljiva s tisto v študiji FUTURE 1. Pri celotni populaciji (n = 31) z odmerkom 2 mg/kg dvakrat dnevno je bila dnevna izpostavljenost 8.535 ng·h/ml, AUC_{τ} pa 4.268 ng·h/ml (CV: 61 %). Pri bolnikih, starih od 3 mesece do 2 leti, je bila dnevna izpostavljenost 7.879 ng·h/ml, AUC_{τ} pa 3.939 ng·h/ml (CV: 72 %). Pri bolnikih, starih od 3 mesece do 1 leto (n = 2), je bila AUC_{τ} 5.914 ng·h/ml (CV: 85 %), pri bolnikih, starih od 1 do 2 leti (n = 7) pa 3.507 ng·h/ml (CV: 70 %). Pri bolnikih, starejših od 2 let (n = 22) je bila dnevna izpostavljenost 8.820 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 7.275 ng·h/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 nižjimi odmerki kot pri odraslih in da odmerki, višji od 2 mg/kg dvakrat na dan (4 mg/kg dvakrat dnevno ali 2 mg/kg trikrat dnevno) 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 celi krvi: 164 ng·h/ml, $n = 11$). V stanju dinamičnega ravnovesja je bila AUC_{τ} bosentana 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 dnevno, 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.

Okvarjeno delovanje jeter

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

Vpliv zmerno okvarjenega delovanja ledvic (razred B po klasifikaciji Child-Pugh) 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 okvarjenim delovanjem 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, nakazujejo ti podatki na veliko povešanje izpostavljenosti bosentanu in njegovemu primarnemu presnovku Ro 48-5033 pri bolnikih z zmerno okvaro delovanja jeter (razred B po klasifikaciji Child-Pugh).

Farmakokinetike bosentana pri bolnikih z okvarjenim delovanjem 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).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem 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 povišale za približno 2-krat v primerjavi z osebami z normalnim ledvičnim delovanjem. Prilaganje odmerka pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic ni potrebno. Kliničnih izkušenj pri dializno odvisnih bolnikih ni. Na podlagi fizikalno-kemičnih lastnosti in visoke stopnje vezave na beljakovine ne pričakujemo, da bi lahko z dializo iz krvnega obtoka odstranili veliko bosentana (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dvoletna študija kancerogenosti pri miših je pokazala povečanje incidence hepatocelularnih adenomov in karcinomov pri samcih, ne pa pri samicah, pri plazemskih koncentracijah, približno 2- do 4-krat višjih od plazemskih koncentracij, doseženih pri ljudeh po terapevtskih odmerkih. Pri podganah je peroralno dajanje bosentana preko obdobja dveh let povzročilo majhno, a pomembno povečanje incidence adenomov in karcinomov ščitničnih folikularnih celic pri samcih, ne pa pri samicah, pri plazemskih koncentracijah, približno 9- do 14-krat višjih od plazemskih koncentracij, doseženih pri ljudeh po terapevtskih odmerkih. Test genotoksičnosti bosentana je bil negativen. 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 po terapevtskih odmerkih. 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 moramo 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 hidrogen fosfat
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 leta.

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.

Na žlici se lahko z dodatkom dovolj vode, da pokrije celo tableto, vsaka disperzibilna tableta raztopi, da nastane tekoče zdravilo. 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 po črti (glejte spodnji prikaz).



Preostale dele razdeljene disperzibilne tablete lahko hranite pri sobni temperaturi in jih porabite 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 Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, 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. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Actelion Manufacturing GmbH
Emil-Barell-Strasse 7
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemčija

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV
Bedrijvenlaan 1
2800 Mechelen
Belgija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, 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 rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila 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 koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Nadziran distribucijski sistem:

Imetnik dovoljenja za promet se o podrobnostih nadzorovanega distribucijskega sistema dogovori s pristojnimi državnimi organi in mora tak program izvajati nacionalno in tako zagotovi, da imajo vsi

strokovnjaki zdravstvenega varstva, ki nameravajo predpisati in/ali izdati zdravilo Tracleer, že pred predpisovanjem zagotovljeno opremo za predpisovanje, ki vsebuje:

- podatke o zdravilu Tracleer
- navodilo za uporabo/Opozorilna kartica za bolnika

Navedeni podatki o zdravilu Tracleer morajo vsebovati naslednje ključne elemente:

- da je zdravilo Tracleer teratogeno za živali;
 - uporaba pri nosečnicah je kontraindicirana
 - potrebna je učinkovita kontracepcija
 - da obstaja medsebojno delovanje s hormonskimi kontraceptivi
 - pri ženskah v rodni dobi so priporočeni mesečni testi nosečnosti
- da je zdravilo Tracleer hepatotoksično;
 - zdravila Tracleer se ne sme uporabljati pri klasifikaciji Child Pugh razreda B ali C, tj. pri zmerni do resni okvari delovanja jeter
 - treba je meriti teste delovanja jeter:
 - pred začetkom zdravljenja
 - v mesečnih intervalih tekom celotnega zdravljenja
 - dva tedna po vsakem povečanju odmerka.
 - treba je natančno nadzorovati in prilagajati odmerek, če se vrednosti dvignejo nad 3-kratno zgornjo mejo normale (ZMN):
 - > 3 in $\leq 5 \times$ ZMN: potrdite vrednosti in če so potrjene, znižajte dnevni odmerek ali zdravljenje prekinite ter spremljajte delovanje jeter vsaj vsaka 2 tedna.
 - > 5 in $\leq 8 \times$ ZMN: potrdite vrednosti in če so potrjene, zdravljenje prekinite ter spremljajte delovanje jeter vsaj vsaka 2 tedna.
Če se v zgoraj navedenih okoliščinah vrednosti vrnejo na vrednosti pred zdravljenjem, presodite o nadaljevanju ali ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Tracleer.
 - $> 8 \times$ ZMN ali vsaka od zgoraj navedenih, pri čemer se pojavijo klinični simptomi okvarjenega delovanja jeter: zdravljenje morate prekiniti in ponovna uvedba zdravljenja z zdravilom Tracleer ni dovoljena.
- da je zdravljenje z zdravilom Tracleer povezano z znižanjem hemoglobina;
 - treba je spremljati kri
 - pred začetkom zdravljenja
 - prve 4 mesece mesečno
 - po tem vsako četrletje
- da je zdravljenje z zdravilom Tracleer lahko povezano z zmanjšanjem števila spermijev;
- da je sočasna uporaba zdravila Tracleer in ciklosporina kontraindicirana;

Navodilo za uporabo moravsebovati naslednje podatke:

- da je zdravilo Tracleer teratogeno za živali;
- da nosečnice ne smejo jemati zdravila Tracleer;
- da morajo ženske v rodni dobi jemati učinkovito kontracepcijo;
- da samo hormonska kontracepcija ni učinkovita;
- treba je redno izvajati teste nosečnosti;
- da zdravilo Tracleer povzroča znižanje hemoglobina in je treba redno izvajati krvne analize;
- da je zdravilo Tracleer hepatotoksično in je treba redno spremljati delovanje jeter.

Opozorilna kartica za bolnika:

- Opozorilna kartica za bolnika, ciljno usmerjena k ozaveščanju bolnika o potrebi rednih krvnih preiskav zaradi preverjanja delovanja jeter.
- Opozorilna kartica za bolnika, ciljno usmerjena k obveščanju bolnikov o potrebi preprečitve zanositve in o zagotavljanju uporabe zanesljivih načinov kontracepcije.

- **Obveznosti izvajanja ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Opis	Do datuma
<p>Neintervencijska študija o varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS):</p> <p>Študija AC-052-516: Značilnosti in izidi bolezni za pljučno arterijsko hipertenzijo pri otrocih in mladostnikih v realnih kliničnih okoliščinah za zbiranje nadaljnjih podatkov o dolgoročni varnosti in izidih pri pediatričnih bolnikih s PAH (sistematski pregled prospektivnih opazovalnih registrov)</p>	<p>3-letni cikel predložitve</p>

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

ZUNANJA ŠKATLA/PRETISNI OMOT

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 bosentana 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 30 °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 bosentana 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 30 °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 bosentana 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

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 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 bosentana 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/1/02/220/008

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, 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**

((Prednja stran))

**Pomembna varnostna opozorila za bolnike, ki jemljejo zdravilo Tracleer
(bosentan)**

Kartica vsebuje pomembne informacije o zdravilu Tracleer. Prosimo, da kartico pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tracleer skrbno preberete.

Vaše ime: _____

Zdravnik, ki je zdravilo predpisal: _____

Če imate kakšna vprašanja o zdravilu Tracleer, se posvetujte z zdravnikom.

Janssen-Cilag International NV

((Zadnja stran))

Kontracepcija

Ali trenutno uporabljate ali jemljete kontracepcijo?

Da

Ne

Če ste odgovorili z Da, napišite, kaj uporabljate:

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.

((Znotraj 1))

Ženske v rodni dobi naj skrbno preberejo to stran

Nosečnost

Zdravilo Tracleer lahko škoduje razvoju ploda. Zato zdravila Tracleer ne smete jemati, če ste noseči, v času, ko ga jemljete, pa tudi ne smete zanositi.

Če imate pljučno hipertenzijo, lahko nosečnost hudo poslabša simptome vaše bolezni. Če sumite, da ste morda noseči, to povejte svojemu zdravniku ali ginekologu.

Kontracepcija

Nadzor nad zanositvijo na podlagi hormonov, kot so na primer peroralni kontraceptivi ali kontracepcijske tabletki, hormonske brizge, vsadki ali kontraceptivni obliži nosečnosti ne preprečujejo zanesljivo pri ženskah, ki jemljejo zdravilo Tracleer. Za nadzor nad zanositvijo morate poleg katerekoli oblike hormonske zaščite 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.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tracleer in vsak mesec med zdravljenjem opravite test nosečnosti, tudi če menite, da niste noseči.

Datum prvega mesečnega testa: _____

((Znotraj 2))

Preiskave krvi za oceno delovanja jeter

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.

Vsak mesec opravite preiskavo krvi za oceno delovanja jeter.

Po zvišanju odmerka bo po 2 tednih opravljena še ena dodatna preiskava.

Datum prve mesečne preiskave: _____

Urnik vaših mesečnih preiskav krvi za oceno delovanja jeter:

Jan _____

Maj _____

Sep _____

Feb _____

Jun _____

Okt _____

Mar _____

Jul _____

Nov _____

Apr _____

Avg _____

Dec _____

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tracleer 62,5 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 zavre naravni hormon, imenovan endotelin-1 (ET-1), ki povzroča zožitev žil. Zdravilo Tracleer tako povzroči razširitev krvnih žil in sodi 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, ki povzroči visok krvni tlak v krvnih žilah v pljučih (pljučnih arterijah), ki prenašajo kri iz srca v pljuča. To zmanjša količino kisika, ki lahko pride v kri v pljučih, zato je fizična aktivnost otežena. 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 zmožnosti vadbe (zmožnost izvajanja fizične dejavnosti) in simptomov. ‘Razred’ odraža resnost bolezni: ‘III. razred’ pomeni znatno omejitev fizične aktivnosti. 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 kongenitalne (prirojene) napake srca 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. Tracleer zmanjšuje število novih 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 tablet (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).

Testi, ki jih bo vaš zdravnik opravil med zdravljenjem

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

Za 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 (svojega zdravnika prosite za datum) zapišete na Opozorilno kartico za bolnika, da si boste lažje zapomnili, kdaj imate naslednjo preiskavo.

Krvne preiskave za delovanje jeter

Opravijo se vsak mesec v času zdravljenja z zdravilom Tracleer. Po povečanju odmerka se dodatna preiskava opravi po 2 tednih.

Krvne preiskave za anemijo

Opravijo se 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 znižanje vašega odmerka ali prekinitev 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 svojega 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 svojega zdravnika, če jemljete:

- ciklosporin A (zdravilo, ki se uporablja po presaditvah in za zdravljenje luskavice), ki ga ne smete uporabljati skupaj z zdravilom Tracleer,
- sirolimus ali takrolimus, zdravili, ki se uporabljata pri presaditvah, saj se njuna uporaba skupaj z zdravilom Tracleer ne priporoča,
- 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 se uporaba teh zdravil skupaj z zdravilom Tracleer ne priporoča,
- druga zdravila za zdravljenje okužb s HIV, zaradi katerih je potrebno pri uporabi skupaj z zdravilom Tracleer skrbno spremljanje,
- hormonsko kontracepcijo, ki kot edini način preprečevanja zanositve ni učinkovit, 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 vožnje ali uporabe 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 želi zanositi, 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, uporabite zanesljivo obliko kontracepcije, medtem ko jemljete zdravilo Tracleer. 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), ta način sam ni zanesljiv. Zato morate, če uporabljate hormonsko kontracepcijo, uporabiti tudi pregradno metodo (npr. ženski kondom, diafragmo, kontracepcijsko spužvo ali pa mora vaš partner uporabiti tudi kondom). Znotraj škatle s tabletami Tracleer je Opozorilna kartica za bolnika. Izpolnite to kartico in jo ob naslednjem obisku pokažite svojemu zdravniku, da bo bodisi zdravnik ali ginekolog lahko ocenil, ali potrebujete dodatne ali druge zanesljive kontracepcijske metode. V času jemanja zdravila Tracleer se priporočajo mesečni testi nosečnosti, če ste v rodni dobi.

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

Dojenje

Svojemu zdravniku takoj povejte, če dojite. Svetujemo vam, da prenehate dojiti, če ste dobili predpisano zdravilo Tracleer, saj ni znano, ali se to zdravilo izloča v mleko.

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 s tem v zvezi, se posvetujte z zdravnikom.

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 odmerki

Odrasli

Zdravljenje pri odraslih se običajno začne za 4 tedne z odmerkom 62,5 mg dvakrat na dan (zjutraj in zvečer), nakar vam bo vaš zdravnik glede na to, kakšen je vaš odziv na zdravilo Tracleer, verjetno 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 dnevno (zjutraj in zvečer). Vaš zdravnik vam bo svetoval vaš odmerek.

Zdravilo Tracleer je na voljo tudi v obliki disperzibilne 32-miligramske tablete, ki lahko olajša pravilno odmerjanje pri otrocih in bolnikih z nizko telesno maso ali težavami pri požiranju filmsko obloženih tablet.

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

Kako jemati zdravilo Tracleer

Tableto morate vzeti zjutraj in zvečer, zaužijte jo 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 naročeno, takoj pokličite zdravnika.

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, da bodo vaši simptomi postali bolj izraziti. Zdravilo Tracleer jemljite, dokler vam vaš zdravnik ne reče, da ga nehajte jemati. Vaš zdravnik vam bo morda odmerek postopoma zniževal (nekaj dni), preden popolnoma prekinete z zdravljenjem.

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

4. Možni neželeni učinki

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

Najpogostejši neželeni učinki pri uporabi zdravila Tracleer so:

- nenormalno delovanje jeter, ki se lahko pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov
- anemija (nizke krvne vrednosti) ki se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov. Zaradi anemije je treba bolnike včasih zdraviti s krvno transfuzijo.

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

Znaki, da morda jetra ne delujejo pravilno, vključujejo:

- navzeo (siljenje na bruhanje)
- bruhanje
- zvišano telesno temperaturo (vročina)
- bolečine v želodcu (trebuhu)
- zlatenico (porumenelost kože ali beločnice v očeh)
- temno obarvan seč
- 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, **nemudoma obvestite svojega zdravnika.**

Drugi neželeni učinki:

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

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

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

- videz pordelosti ali rdečina kože
- preobčutljivostna reakcija (vključno z vnetjem kože, srbenjem in izpuščajem)
- gastroezofagealna refluksna bolezen (refluks kisline)
- driska
- sinkopa (omedlevanje)
- palpitacije (hitro ali nepravilno bitje srca)
- nizek krvni tlak
- zamašenost nosu

Občasni (prizadenejo lahko **do 1 od 100** bolnikov):

- trombocitopenija (nizko število trombocitov)
- nevtropenija/levkopenija (nizko število belih krvničk)
- zvišani izsledki preiskav delovanja jeter s hepatitisom (vnetjem jeter), vključno z možnim poslabšanjem obstoječega hepatitisa in/ali zlatenica (porumenelost kože ali beločnice v očeh)

Redki (prizadenejo lahko **do 1 od 1.000** bolnikov):

- anafilaksa (splošna alergijska reakcija), angioedem (oteklost, običajno okoli oči, ustnic, jezika ali grla)
- ciroza (brazgotinjenje) jeter, odpoved jeter (huda 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 plastenkov iz polietilena visoke gostote porabite v 30 dneh po prvem odprtju.

Za pretisne omote PVC/PE/PVDC/aluminij:

Shranjujte pri temperaturi do 30 °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).
- **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 so oranžno-bele okrogle filmsko obložene tablete z napisom „62,5“ na eni strani.

PVC/PE/PVDC/aluminij 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.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Actelion Manufacturing GmbH
Emil-Barell-Strasse 7
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemčija

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV
Bedrijvenlaan 1
2800 Mechelen
Belgija

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

België/Belgique/Belgien

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

Lietuva

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +370 5 278 68 88

България

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +420 221 968 006

Danmark

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tlf: +45 3694 45 95

Deutschland

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +49 761 45 64 0

Eesti

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Τηλ: +30 210 675 25 00

España

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +34 93 366 43 99

France

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tél: +33 (0)1 55 00 26 66

Hrvatska

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Sími: +46 8 544 982 50

Luxembourg/Luxemburg

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

Magyarország

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +36 1 413 3270

Malta

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +31 (0)348 435950

Norge

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tlf: +47 22480370

Österreich

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +43 1 505 4527

Polska

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +48 (22) 262 31 00

Portugal

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +351 214 368 600

România

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +386 1 401 18 00

Slovenská republika

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +420 221 968 006

Italia

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +39 0542 64 87 40

Κύπρος

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Τηλ: +30 210 675 25 00

Latvija

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +371 678 93561

Suomi/Finland

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Puh/Tel: +358 9 2510 7720

Sverige

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +46 8 544 982 50

United Kingdom

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Navodilo je bilo nazadnje revidirano:

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

Navodilo za uporabo

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 zavre naravni hormon, imenovan endotelin-1 (ET-1), ki povzroča zožitev žil. Zdravilo Tracleer tako povzroči razširitev krvnih žil in sodi 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, ki povzroči visok krvni tlak v krvnih žilah v pljučih (pljučnih arterijah), ki prenašajo kri iz srca v pljuča. To zmanjša količino kisika, ki lahko pride v kri v pljučih, zato je fizična aktivnost otežena. 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 zmožnosti vadbe (zmožnost izvajanja fizične dejavnosti) in simptomov. ‘Razred’ odraža resnost bolezni: ‘III. razred’ pomeni znatno omejitev fizične aktivnosti. 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 kongenitalne (prirojene) napake srca s šanti (nenormalni prehodi), ki povzročata nenormalen pretok krvi skozi srce in pljuča.
- **Razjed prstov** (rane na prstih rok in nog) pri odraslih bolnikih z boleznijo, imenovano skleroderma. Tracleer zmanjšuje število novih 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 tablet (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).

Testi, ki jih bo vaš zdravnik opravil med zdravljenjem

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

Za 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 (svojega zdravnika prosite za datum) zapišete na Opozorilno kartico za bolnika, da si boste lažje zapomnili, kdaj imate naslednjo preiskavo.

Krvne preiskave za delovanje jeter

Opravijo se vsak mesec v času zdravljenja z zdravilom Tracleer. Po povečanju odmerka se dodatna preiskava opravi po 2 tednih.

Krvne preiskave za anemijo

Opravijo se 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 znižanje vašega odmerka ali prekinitev 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 svojega 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 svojega zdravnika, če jemljete:

- ciklosporin A (zdravilo, ki se uporablja po presaditvah in za zdravljenje luskavice), ki ga ne smete uporabljati skupaj z zdravilom Tracleer,
- sirolimus ali takrolimus, zdravili, ki se uporabljata pri presaditvah, saj se njuna uporaba skupaj z zdravilom Tracleer ne priporoča,
- glibenklamid (za zdravljenje sladkorne bolezni), rifampicin (za zdravljenje tuberkuloze), flukonazol (za zdravljenje glivičnih okužb), ketokonazol (za zdravljenje Cushinovega sindroma) ali nevirapin (za zdravljenje okužbe s HIV), saj se uporaba teh zdravil skupaj z zdravilom Tracleer ne priporoča,
- druga zdravila za zdravljenje okužb s HIV, zaradi katerih je potrebno pri uporabi skupaj z zdravilom Tracleer skrbno spremljanje,
- hormonsko kontracepcijo, ki kot edini način preprečevanja zanositve ni učinkovit, 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 vožnje ali uporabe 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 želi zanositi, 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, uporabite zanesljivo obliko kontracepcije, medtem ko jemljete zdravilo Tracleer. 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), ta način sam ni zanesljiv. Zato morate, če uporabljate hormonsko kontracepcijo, uporabiti tudi pregradno metodo (npr. ženski kondom, diafragmo, kontracepcijsko spužvo ali pa mora vaš partner uporabiti tudi kondom). Znotraj škatle s tabletami Tracleer je Opozorilna kartica za bolnika. Izpolnite to kartico in jo ob naslednjem obisku pokažite svojemu zdravniku, da bo bodisi zdravnik ali ginekolog lahko ocenil, ali potrebujete dodatne ali druge zanesljive kontracepcijske metode. V času jemanja zdravila Tracleer se priporočajo mesečni testi nosečnosti, če ste v rodni dobi.

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

Dojenje

Svojemu zdravniku takoj povejte, če dojite. Svetujemo vam, da prenehate dojiti, če ste dobili predpisano zdravilo Tracleer, saj ni znano, ali se to zdravilo izloča v mleko.

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 s tem v zvezi, se posvetujte z zdravnikom.

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 za 4 tedne z odmerkom 62,5 mg dvakrat na dan (zjutraj in zvečer), nakar vam bo vaš zdravnik glede na to, kakšen je vaš odziv na zdravilo Tracleer, verjetno svetoval, da začnete z jemanjem 125 mg tablet dvakrat na dan.

Otroci in mladostniki

Priporočen 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 dnevno (zjutraj in zvečer). Vaš zdravnik vam bo svetoval vaš odmerek.

Zdravilo Tracleer je na voljo tudi v obliki disperzibilne 32-miligramske tablete, ki lahko olajša pravilno odmerjanje pri otrocih in bolnikih z nizko telesno maso ali težavami pri požiranju filmsko obloženih tablet.

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

Kako jemati zdravilo Tracleer

Tableto morate vzeti zjutraj in zvečer, zaužijte jo 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 naročeno, takoj pokličite zdravnika.

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 prekinitve zdravljenja z zdravilom Tracleer lahko povzroči, da bodo vaši simptomi postali bolj izraziti. Zdravilo Tracleer jemljite, dokler vam vaš zdravnik ne reče, da ga nehajte jemati. Vaš zdravnik vam bo morda odmerek postopoma zniževal (nekaj dni), preden popolnoma prekinete z zdravljenjem.

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

4. Možni neželeni učinki

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

Najpogostejši neželeni učinki pri uporabi zdravila Tracleer so:

- nenormalno delovanje jeter, ki se lahko pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov
- anemija (nizke krvne vrednosti) ki se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov. Zaradi anemije je treba bolnike včasih zdraviti s krvno transfuzijo.

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

Znaki, da morda jetra ne delujejo pravilno, vključujejo:

- navzeo (siljenje na bruhanje)
- bruhanje
- zvišano telesno temperaturo (vročina)
- bolečine v želodcu (trebuhu)
- zlatenico (porumenelost kože ali beločnice v očeh)
- temno obarvan seč
- 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, **nemudoma obvestite svojega zdravnika.**

Drugi neželeni učinki:

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

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

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

- videz pordelosti ali rdečina kože
- preobčutljivostna reakcija (vključno z vnetjem kože, srbenjem in izpuščajem)
- gastroezofagealna refluksna bolezen (refluks kisline)
- driska
- sinkopa (omedlevanje)
- palpitacije (hitro ali nepravilno bitje srca)
- nizek krvni tlak
- zamašenost nosu

Občasni (prizadenejo **lahko do 1 od 100** bolnikov):

- trombocitopenija (nizko število trombocitov)
- nevtropenija/levkopenija (nizko število belih krvničk)
- zvišani izsledki preiskav delovanja jeter s hepatitisom (vnetjem jeter), vključno z možnim poslabšanjem obstoječega hepatitisa, in/ali zlatenica (porumenelost kože ali beločnice v očeh)

Redki (prizadenejo lahko **do 1 od 1.000** bolnikov):

- anafilaksa (splošna alergijska reakcija), angioedem (oteklost, običajno okoli oči, ustnic, jezika ali grla)
- ciroza (brazgotinjenje) jeter, odpoved jeter (huda 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 plastenkov iz polietilena visoke gostote porabite v 30 dneh po prvem odprtju.

Za pretisne omote PVC/PE/PVDC/aluminij:

Shranjujte pri temperaturi do 30 °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 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, glicerildibehinat 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 125 mg filmsko obložene tablete so oranžno-bele ovalne filmsko obložene tablete z napisom „125“ na eni strani.

PVC/PE/PVDC/aluminij 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 tablet).

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

Izdelovalec

Actelion Manufacturing GmbH
Emil-Barell-Strasse 7
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemčija

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV
Bedrijvenlaan 1
2800 Mechelen
Belgija

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

België/Belgique/Belgien

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

България

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +420 221 968 006

Danmark

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tlf: +45 3694 45 95

Deutschland

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +49 761 45 64 0

Eesti

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Τηλ: +30 210 675 25 00

España

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +34 93 366 43 99

France

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tél: +33 (0)1 55 00 26 66

Hrvatska

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +353 1 800 709 122

Lietuva

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

Magyarország

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +36 1 413 3270

Malta

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +31 (0)348 435950

Norge

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tlf: +47 22480370

Österreich

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +43 1 505 4527

Polska

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +48 (22) 262 31 00

Portugal

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +351 214 368 600

România

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +386 1 401 18 00

Ísland

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Sími: +46 8 544 982 50

Italia

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +39 0542 64 87 40

Κύπρος

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Τηλ: +30 210 675 25 00

Latvija

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +371 678 93561

Slovenská republika

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +420 221 968 006

Suomi/Finland

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Puh/Tel: +358 9 2510 7720

Sverige

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +46 8 544 982 50

United Kingdom

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Navodilo je bilo nazadnje revidirano:

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 zavre naravni hormon, imenovan endotelin-1 (ET-1), ki povzroča zožitev žil. Zdravilo Tracleer tako povzroči razširitev krvnih žil in sodi 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, ki povzroči visok krvni tlak v krvnih žilah v pljučih (pljučnih arterijah), ki prenašajo kri iz srca v pljuča. To zmanjša količino kisika, ki lahko pride v kri v pljučih, zato je fizična aktivnost otežena. 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 zmožnosti vadbe (zmožnost izvajanja fizične dejavnosti) in simptomov. ‘Razred’ odraža resnost bolezni: ‘III. razred’ pomeni znatno omejitev fizične aktivnosti. 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 kongenitalne (prirojene) napake srca 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. Tracleer zmanjšuje število novih 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 tablet (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).

Testi, ki jih bo vaš zdravnik opravil med zdravljenjem

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

Za 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 (svojega zdravnika prosite za datum) zapišete na Opozorilno kartico za bolnika, da si boste lažje zapomnili, kdaj imate naslednjo preiskavo.

Krvne preiskave za delovanje jeter

Opravijo se vsak mesec v času zdravljenja z zdravilom Tracleer. Po povečanju odmerka se dodatna preiskava opravi po 2 tednih.

Krvne preiskave za anemijo

Opravijo se 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 znižanje vašega odmerka ali prekinitev 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 ujemati zdravilo Tracleer.

Druga zdravila in zdravilo Tracleer

Obvestite svojega 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 svojega zdravnika, če jemljete:

- ciklosporin A (zdravilo, ki se uporablja po presaditvah in za zdravljenje luskavice), ki ga ne smete uporabljati skupaj z zdravilom Tracleer,
- sirolimus ali takrolimus, zdravili, ki se uporabljata pri presaditvah, saj se njuna uporaba skupaj z zdravilom Tracleer ne priporoča,
- glibenklamid (za zdravljenje sladkorne bolezni), rifampicin (za zdravljenje tuberkuloze), flukonazol (za zdravljenjeglivičnih okužb), ketokonazol (za zdravljenje Cushingovega sindroma) ali nevirapin (za zdravljenje okužbe s HIV), saj se uporaba teh zdravil skupaj z zdravilom Tracleer ne priporoča,
- druga zdravila za zdravljenje okužb s HIV, zaradi katerih je potrebno pri uporabi skupaj z zdravilom Tracleer skrbno spremljanje,
- hormonsko kontracepcijo, ki kot edin način preprečevanja zanositve ni učinkovit, 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 vožnje ali uporabe 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 želi zanositi, 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, uporabite zanesljivo obliko kontracepcije, medtem ko jemljete zdravilo Tracleer. 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 za injiciranje, vsadki ali kožni obliž), ta način sam ni zanesljiv. Zato morate, če uporabljate hormonsko kontracepcijo, uporabiti tudi pregradno metodo (npr. ženski kondom, diafragma, kontracepcijsko spužvo ali pa mora vaš partner uporabiti tudi kondom). Znotraj škatle s tabletami Tracleer je Opozorilna kartica za bolnika. Izpolnite to kartico in jo ob naslednjem obisku pokažite svojemu zdravniku, da bo bodisi zdravnik ali ginekolog lahko ocenil, ali potrebujete dodatne ali druge zanesljive kontracepcijske metode. V času jemanja zdravila Tracleer se priporočajo mesečni testi nosečnosti, če ste v rodni dobi.

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

Dojenje

Svojemu zdravniku takoj povejte, če dojite. Svetujemo vam, da prenehate dojiti, če ste dobili predpisano zdravilo Tracleer, saj ni znano, ali se to zdravilo izloča v mleko.

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 s tem v zvezi, se posvetujte z zdravnikom.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Tracleer

Ena disperzibilna tableta zdravila Tracleer 32 mg vsebuje 3,7 mg aspartama (E951), ki je vir fenilalanina. Aspartam lahko škoduje ljudem s fenilketonurijo.

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 za 4 tedne z odmerkom 62,5 mg dvakrat na dan (zjutraj in zvečer), nakar vam bo vaš zdravnik glede na to, kakšen je vaš odziv na zdravilo Tracleer, verjetno 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 dnevno (zjutraj in zvečer). Vaš zdravnik vam bo svetoval vaš odmerek.

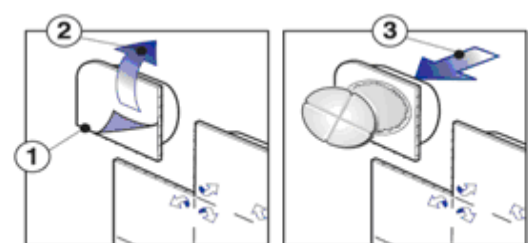
Če menite, da je učinek zdravila Tracleer premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom, da ugotovite, ali je treba spremeniti vaš odmerek.

Kako jemati zdravilo Tracleer

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

Disperzibilna tableta je v za otroke varnem pretisnem omotu.

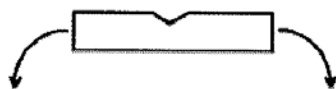
Odstranitev disperzibilne tablete:



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 zagotovi zaužitje celotnega zdravila.

Po potrebi lahko disperzibilno tableto prelomite po črtah, vtisnjenih v površino. Tableto držite s palčema 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 naročeno, takoj pokličite zdravnika.

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, da bodo vaši simptomi postali bolj izraziti. Zdravilo Tracleer jemljite, dokler vam vaš zdravnik ne reče, da ga nehajte jemati. Vaš zdravnik vam bo morda odmerek postopoma zniževal (nekaj dni), preden popolnoma prekinete z zdravljenjem.

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

4. Možni neželeni učinki

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

Najpogostejši neželeni učinki pri uporabi zdravila Tracleer so:

- nenormalno delovanje jeter, ki se lahko pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov
- anemija (nizke krvne vrednosti) ki se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov. Zaradi anemije je treba bolnike včasih zdraviti s krvno transfuzijo.

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

Znaki, da morda jetra ne delujejo pravilno, vključujejo:

- navzeo (siljenje na bruhanje)
- bruhanje
- zvišano telesno temperaturo (vročina)
- bolečine v želodcu (trebuhu)
- zlatenico (porumenelost kože ali beločnice v očeh)
- temno obarvan seč
- 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, **nemudoma obvestite svojega zdravnika.**

Drugi neželeni učinki:

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

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

Pogosti (prizadenejo lahko **do 1 od 10** bolnikov):

- videz pordelosti ali rdečina kože
- preobčutljivostna reakcija (vključno z vnetjem kože, srbenjem in izpuščajem)
- gastroezofagealna refluksna bolezen (refluks kisline)
- driska
- sinkopa (omedlevanje)
- palpitanje (hitro ali nepravilno bitje srca)
- nizek krvni tlak
- zamašenost nosu

Občasni (prizadenejo lahko **do 1 od 100** bolnikov):

- trombocitopenija (nizko število trombocitov)
- nevtropenija/levkopenija (nizko število belih krvničk)

- zvišani izsledki preiskav delovanja jeter s hepatitisom (vnetjem jeter), vključno z možnim poslabšanjem obstoječega hepatitisa, in/ali zlatenica (porumenelost kože ali beločnice v očeh)

Redki (prizadenejo lahko **do 1 od 1.000** bolnikov):

- anafilaksa (splošna alergijska reakcija), angioedem (oteklost, običajno okoli oči, ustnic, jezika ali grla)
- ciroza (brazgotinjenje) jeter, odpoved jeter (huda 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. Takí 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 hidrogen fosfat, 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

Izdelovalec

Actelion Manufacturing GmbH
Emil-Barell-Strasse 7
79639 Grenzach-Wyhlen
Nemčija

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV
Bedrijvenlaan 1
2800 Mechelen
Belgija

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

België/Belgique/Belgien

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

България

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +420 221 968 006

Danmark

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tlf: +45 3694 45 95

Deutschland

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +49 761 45 64 0

Eesti

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Τηλ: +30 210 675 25 00

Lietuva

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

Magyarország

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +36 1 413 3270

Malta

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +31 (0)348 435950

Norge

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tlf: +47 22480370

Österreich

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +43 1 505 4527

España

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +34 93 366 43 99

France

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tél: +33 (0)1 55 00 26 66

Hrvatska

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Sími: +46 8 544 982 50

Italia

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +39 0542 64 87 40

Κύπρος

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Τηλ: +30 210 675 25 00

Latvija

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +371 678 93561

Polska

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +48 (22) 262 31 00

Portugal

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +351 214 368 600

România

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +386 1 401 18 00

Slovenská republika

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +420 221 968 006

Suomi/Finland

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Puh/Tel: +358 9 2510 7720

Sverige

Actelion, a division of Janssen-Cilag
International NV
Tel: +46 8 544 982 50

United Kingdom

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Navodilo je bilo nazadnje revidirano:

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