

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tracleer, 62,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tracleer, 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tracleer, 62,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 62,5 mg bosentaani (*bosentanum*) (monohüdraadina).

Tracleer, 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 125 mg bosentaani (*bosentanum*) (monohüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tabletid):

Tracleer, 62,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Oranžikasvalged ümmargused kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on reljeefselt kirjutatud tekst „62,5“.

Tracleer, 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Oranžikasvalged ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on reljeefselt kirjutatud tekst „125“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi WHO III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel koormustaluvuse parandamiseks ja sümptomite leevendamiseks. Efektiivsust on näidatud järgmistel juhtudel:

- primaarne (idiopaatiline ja pärilik) pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon;
- skleroderma korral sekundaarselt tekkinud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon ilma olulise interstitsiaalse kopsuhaiguseta;
- pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, mis on seotud kaasasündinud šuntidega süsteemsest vereringest kopsuringesse ja Eisenmengeri sündroomiga.

Teatavat paranemist on näidatud ka pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni WHO II funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel (vt lõik 5.1).

Tracleer on näidustatud ka uute sõrme- ja varbahaavandite arvu vähendamiseks süsteemse skleroosi ja samaaegse sõrme- ja varbahaavandihaigusega patsientidel (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis

Tablette tuleb võtta suu kaudu hommikuti ja õhtuti, koos söögiga või ilma. Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb koos veega alla neelata.

Patsiente tuleb hoiatada, et nad valgetes kõrgtihedast polüetüleenist pudelites sisalduvat desikanti alla ei neelaks.

Annustamine

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Ravi peab määrama ja jälgima ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi kogemusi omav arst. Pakendis on patsiendi hoiatuskaart olulise ohutusosalase teabega, millest patsient peab olema teadlik enne ravi alustamist ja ravi ajal Tracleer'iga.

Täiskasvanud

Täiskasvanud patsientidel peab Tracleer'i algannuseks olema 62,5 mg kaks korda ööpäevas nelja nädala jooksul. Seejärel peaks ravimi annust suurendama säilitusannuseni 125 mg kaks korda ööpäevas. Samad soovitusel kehtivad ka Tracleer'iga ravi uuesti alustamisel pärast ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Lapsed

Farmakokineetilised andmed on näidanud, et pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lastel vanuses 1 aastast kuni 15 aastani olid bosentaani plasmakontsentratsioonid keskmiselt väiksemad kui täiskasvanud patsientidel ega suurenenud Tracleer'i annuse tõstmisega üle 2 mg/kg kehamassi kohta ega annustamise sageduse suurendamisega kahelt korralt ööpäevas kolme korra ööpäevas (vt lõik 5.2). Annuse või annustamissageduse suurendamisega tõenäoliselt ei kaasne täiendavat kliinilist kasu.

Nende farmakokineetiliste tulemuste põhjal on ravimi kasutamisel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga 1-aastastel ja vanematel lastel soovitatav algannus ja säilitusannus 2 mg/kg hommikul ja õhtul.

Bosentaani kasulikkust vastsündinute püsiva pulmonaalse hüpertensiooniga vastsündinutel ei ole tavaravi käigus tõestatud. Soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Ravi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni kliinilise halvenemise korral

Juhul, kui Tracleer'i ravi on kestnud vähemalt 8 nädalat (sihtannusega vähemalt 4 nädala jooksul), kuid kliiniline seisund on sellegipoolest halvenenud (nt 6-minutilise kõndimistesti jooksul läbitud vahemaa on ravieelsete mõõtmistega võrreldes vähenenud vähemalt 10%), tuleks kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi. Siiski on täheldatud, et teatud hulgal patsientidel, kel pole ilmnenud paranemistunnuseid pärast kaheksa nädalat kestnud Tracleer'i ravikuuri, võivad need ilmneda pärast täiendavat 4- kuni 8-nädalast ravikuuri.

Kui hoolimata ravist Tracleer'iga ilmneb hilisem kliinilise seisundi halvenemine (nt pärast mitmekuulist ravi), tuleb ravi uuesti hinnata. Osal patsientidest, kes pole piisaval määral reageerinud ravile Tracleer'iga annuses 125 mg kaks korda ööpäevas, võib sooritusvõime veidi paraneda, kui annust suurendatakse 250 mg-ni kaks korda ööpäevas. Tuleb teostada hoolikas kasu ja riski hindamine, võttes arvesse maksatoksilisuse sõltuvust annuse suurusest (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Ravi katkestamine

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel Tracleer'iga ravi järsu katkestamise kogemus on piiratud. Haiguse akuutset taaspuhkemist pole täheldatud. Siiski soovitatakse annuseid vähendada järk-järgult (alandades annust kolmeks kuni seitsmeks päevaks poole annuseni), et vältida tagasilöögi efektina tekkida võivat ohtlikku kliinilist halvenemist. Ravi katkestamise ajal soovitatakse patsienti eriti hoolikalt jälgida.

Juhul kui Tracleer'i kasutamisest otsustatakse loobuda, tuleb seda teha järk-järgult, samaaegselt alternatiivse ravi kasutuselevõttuga.

Süsteemne skleroos koos samaaegse sõrmehaavandihaigusega

Ravi peab alustama ja jälgima süsteemse skleroosi ravi kogemusega arst.

Pakendis on patsiendi hoiatuskaart olulise ohutuslase teabega, millest patsient peab olema teadlik enne ravi alustamist ja ravi ajal Tracleer'iga.

Täiskasvanud

Ravi Tracleer'iga tuleb alustada annusega 62,5 mg kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul ning seejärel suurendada säilitusannuseni 125 mg kaks korda ööpäevas. Samad soovitusel kehtivad ka Tracleer'iga ravi uuesti alustamisel pärast ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Kontrolliga kliiniliste uuringute kogemused selle näidustusega piirduvad 6 kuuga (vt lõik 5.1).

Patsiendi ravivastust ja vajadust ravi jätkata tuleb regulaarselt uuesti hinnata. Tuleb teha põhjalik kasu/riski analüüs, võttes arvesse bosentaani toksilisust maksale (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta alla 18-aastastel patsientidel puuduvad. Andmed Tracleer'i farmakokineetika kohta antud haigusega väikelastel puuduvad.

Eripopulatsioonid

Maksakahjustus

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidele on Tracleer vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Kerge maksakahjustusega (nt Child-Pugh A klass) ei ole annuste kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustuse korral ei ole annuste kohandamine vajalik. Dialüüsi saavatel patsientidel ei ole annuste kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- Mõõdukas kuni raske maksakahjustus, nt Child-Pugh B või C klass (vt lõik 5.2)
- Maksa aminotransferaaside (nt aspartaadi aminotransferaas (ASAT) ja/võialaniini aminotransferaas (ALAT)) väärtused üle 3 korra suuremad normi ülemisest piirist (ULN; vt lõik 4.4)
- Tsüklosporiin A samaaegne manustamine (vt lõik 4.5)
- Rasedus (vt lõigud 4.4 ja 4.6)

- Fertiilses eas naised, kes ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.6)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tracleer'i efektiivsust pole tõestatud raske pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel. Kliinilise seisundi halvenedes tuleks kaaluda üleminekut ravile, mida soovitatakse juhul, kui haigus on raskes staadiumis (nt epoprostenool) (vt lõik 4.2).

Bosentaani kasu/riski suhe pole tõestatud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO) klassifikatsiooni alusel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni I funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel.

Tracleer-ravi tohib alustada vaid juhul, kui süsteemne süstoolne vererõhk on kõrgem kui 85 mmHg.

Tracleer'i kasulikkude toimet olemasolevate sõrmehaavandite paranemisele ei ole tõendatud.

Maksa funktsioon

Maksa aminotransferaaside (nt aspartaat- jaalaniinaminotransferaas (ASAT ja/või ALAT)) aktiivsuse tõus sõltub manustatavast bosentaani annusest. Muutused maksaensüümides ilmnevad tavaliselt ravi esimese 26 nädala jooksul, kuid võivad tekkida ka hiljem ravi käigus (vt lõik 4.8). Nende tõusude põhjuseks võib osaliselt olla sapisoolade maksarakkudest eemaldamise konkureeriv inhibeerimine, kuid maksa funktsioneerimise häiretes võivad tõenäoliselt hõlmatud olla ka muud mehhanismid, mis pole veel täiesti selged. Ei välistata võimalust, et põhjus peitub bosentaani ladestumises maksarakkudesse, mis viib maksa võimalikku rasket kahjustumist põhjustava tsütolüüsini. Ei saa välistada ka immunoloogiliste mehhanismide mõju. Maksafunktsiooni häire oht võib suurened ka juhul, kui koos bosentaaniga manustatakse ravimeid, mis pärsvad sapisoolade ekspordipumba tööd, nt rifampitsiin, glibenklamiid ja tsüklosporiin A (vt lõigud 4.3 ja 4.5), kuid andmed selle kohta on piiratud.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse taset tuleb mõõta enne ravi algust ning järgnevalt kuuajaliste intervallidega kogu Tracleer-ravi ajal. Lisaks sellele tuleb maksa aminotransferaaside aktiivsuse taset mõõta 2 nädalat pärast igasugust annuse suurendamist.

Soovitused ALAT/ASAT-tasemete tõusu puhul

ALAT/ASAT aktiivsus Soovitused raviks ja jälgimiseks

> 3 ja ≤ 5 × ULN	Tulemust tuleb kinnitada teise maksaanalüüsiga. Kinnituse saamisel tuleb teha konkreetset juhul otsus, kas jätkata Tracleer'i kasutamist, võimalik, et vähendatud annusega, või katkestada Tracleer'i manustamine (vt lõik 4.2). Aminotransferaaside aktiivsuse taseme jälgimist tuleb jätkata vähemalt iga kahe nädala järel. Kui aminotransferaaside aktiivsuse tase langeb ravieelsele tasemele, tuleb kaaluda Tracleer-ravi jätkamist või ravi taas alustamist vastavalt järgnevalt kirjeldatud tingimustele.
> 5 ja ≤ 8 × ULN	Tulemust tuleb kinnitada teise maksaanalüüsiga. Kinnituse saamisel tuleb katkestada ravi ja jälgida aminotransferaaside aktiivsuse taset vähemalt iga kahe nädala järel. Kui aminotransferaaside aktiivsuse tase langeb ravieelsele tasemele, tuleb kaaluda Tracleer-ravi taas alustamist vastavalt järgnevalt kirjeldatud tingimustele.
> 8 × ULN	Ravi tuleb lõpetada ning Tracleer'i taaskasutamist ei peaks enam kaaluma.

Juhul, kui kliinilises pildis esineb ka maksakahjustusega seonduvaid sümptomeid, näiteks iiveldus, oksendamine, palavik, kõhuvalu, kollatõbi, ebatavaline letargia või väsimus, gripile sarnanev sündroom (liigesevalu, lihasevalu, palavik), tuleb ravi peatada ja Tracleer'i ei tohi uuesti kasutada.

Ravi taas alustamine

Tracleer-ravi taas alustamist tuleb kaaluda vaid juhul, kui Tracleer-ravi võimalikud kasutegurid kaaluvad üles ravi võimalikud riskid ning juhul, kui maksa aminotransferaaside aktiivsuse tase jääb

ravieelse mõõtmise piiridesse. Soovitatakse pidada nõu hepatoloogiga. Ravi taasalgustamiseks tuleks järgida lõigus 4.2 toodud üksikasjalikke juhiseid. **Aminotransferaaside aktiivsuse taset tuleb seejärel kontrollida 3 päeva möödumisel ravimi uuesti kasutamisest ning seejärel järgmise 2 nädala möödumisel. Pärast seda tuleks mõõtmisi teostada vastavalt eespool toodud soovitudele.**

ULN = (*upper limit of normal*) = normi ülempiir

Hemoglobiini kontsentratsioon

Bosentaanraviga on leitud annusest sõltuv seos hemoglobiini kontsentratsiooni langusega (vt lõik 4.8). Bosentaaniga seostuv hemoglobiini taseme langus ei olnud platseebokontrolliga uuringutes progresseeruva loomuga ning see stabiliseerus pärast esimest 4 kuni 12 ravinädalat. Soovitavalt tuleks hemoglobiini kontsentratsiooni määrata enne ravi algust, esimese nelja kuu jooksul igal kuul ning seejärel kord kvartalis. Kliiniliselt olulise hemoglobiini kontsentratsiooni languse ilmnemisel tuleks languse põhjuse ja võimaliku eriravi vajalikkuse määratlemiseks teostada täiendavaid analüüse ja uuringuid. Turuletulekujärgselt on esinenud aneemia juhte, mis vajasisid punaliblede ülekannet (vt lõik 4.8).

Fertiilses eas naised

Kuna Tracleer võib muuta hormonaalsed kontratseptiivid ebaefektiivseteks, ning arvestades ka pulmonaalse hüpertensiooni süvenemise ohtu raseduse ajal, samuti loomadel täheldatud teratogeenseid toimeid:

- võib Tracleer-ravi rasestumisvõimelistele naistele määrata vaid juhul, kui nad kasutavad efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning ravi eel tehtud rasedustest on andnud negatiivse tulemuse;
- ei tohi ravi ajal Tracleer'iga kasutada hormonaalseid kontratseptiive ainsa rasestumisvastase vahendina;
- on soovitatav teha ravi ajal igakuiseid rasedusteste, mis võimaldavad rasedust varakult avastada.

Lisateavet vt lõikudest 4.5 ja 4.6.

Pulmonaalne venooklusiivne haigus

Teatatud on kopsuturse juhtudest seoses vasodilataatoritega (peamiselt prostatsükliinid), kui neid kasutati pulmonaalse venooklusiivse haigusega patsientidel. Seetõttu tuleb pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendil Tracleer'i manustamise ajal tekkivate kopsuturse nähtude korral kaaluda seotud venooklusiivse haiguse võimalust. Turuletulekujärgselt on harva teatatud kopsutursest Tracleer'i saavatel patsientidel, kellel oli venooklusiivse haiguse kahtlus.

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendid, kaasuva vasaku vatsakese puudulikkusega

Pulmonaalse hüpertensiooni ja sellega kaasuva vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidega pole eraldi uuringuid läbi viidud. Siiski on teostatud platseebokontrolliga uuring 1611 raske kroonilise südamepuudulikkusega patsiendiga (804 bosentaan- ja 807 platseeboravi saanud patsienti), keda raviti keskmiselt 1,5 aasta vältel (uuring AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). Uuringus ilmnis bosentaaniga ravi esimese 4...8 nädala jooksul suurenenud hospitaliseerimine kroonilise südamepuudulikkuse tõttu, mis võis olla tingitud vedelikupeetusest. Selles uuringus väljendus vedelikupeetus varajase kaalutõusu, alanenud hemoglobiini kontsentratsiooni ja alajäsemetursete suurenenud esinemissagedusena. Uurimuse lõpuks polnud bosentaan- ja platseeboravi saanud rühmade vahel erinevust südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseeritud patsientide arvus ega ka suremuses. Seega soovitatakse jälgida patsiente vedelikupeetusele viitavate nähtude suhtes (nt kehakaalu tõus). Seda eriti juhul, kui patsiendil esineb samaaegselt raske süstoolne düsfunktsioon. Sellisel juhul soovitatakse patsiendile määrata diureetikume või suurendada juba kasutatavate diureetikumide annuseid. Diureetikumravi tuleks kaaluda ka patsientide puhul, kellel ilmneb vedelikupeetuse tunnuseid juba enne Tracleer-ravi algust.

HIV infektsiooniga seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Tracleer'i kasutamisest patsientidel, kellel on HIV infektsiooniga seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon ja keda ravitakse retroviirusvastaste ravimitega, on kliiniliste uuringute kogemus piiratud (vt lõik 5.1). Bosentaani ja lopinaviiri+ritonaviiri koostoimeuuring tervetel uuritavatel näitas bosentaani plasmakontsentratsiooni tõusu maksimaalse tasemega esimesel 4 ravipäeval (vt lõik 4.5). Kui ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitoreid vajavatel patsientidel alustatakse ravi Tracleer'iga, tuleb patsienti hoolikalt jälgida Tracleer'i taluvuse suhtes, pöörates ravi algetapil erilist tähelepanu hüpoteensiooni tekkimise riskile ja maksafunktsiooni analüüsile. Bosentaani kasutamisel koos retroviirusvastaste ravimitega ei saa välistada maksatoksilisuse ja hematoloogiliste kõrvaltoimete tekke pikaajalise riski suurenemist. Et võivad tekkida koostoimed seoses bosentaani CYP450 süsteemi ensüüme indutseeriva toimega (vt lõik 4.5), mis võivad mõjutada retroviirusvastaste ravimite tõhusust, tuleb neid patsiente hoolikalt jälgida ka HIV infektsiooni suhtes.

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega seotud sekundaarne pulmonaalne hüpertensioon

Bosentaani ohutust ja talutavust uuriti uurimuslikus kontrollrühmata 12-nädalases uuringus 11 patsiendiga, kellel oli raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (GOLD-i klassifikatsiooni järgi III aste) seotud sekundaarne pulmonaalne hüpertensioon. Täheldati hingamise minutimahu suurenemist ja hapnikuga küllastatuse vähenemist ning kõige sagedam kõrvaltoime oli düspnoe, mis bosentaani kasutamise katkestamisel kadus.

Teiste ravimite samaaegne kasutamine

Tracleer'i kasutamine samaaegselt tsüklosporiin A-ga on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Tracleer'i kasutamine samaaegselt glibenklamiidi, flukonasooli ja rifampitsiiniga ei ole soovitatav. Lisateavet vt lõigust 4.5.

Vältida tuleks ensüümide CYP3A4 ja CYP2C9 inhibiitorite samaaegset manustamist Tracleer'iga (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Bosentaan on tsütokroom P450 (CYP) isoensüümide CYP2C9 ja CYP3A4 indutseerija. *In vitro* andmed annavad samuti tunnistust CYP2C19 induktisioonist. Seega vähenevad Tracleer'iga koosmanustamisel nende isoensüümide poolt metaboliseeritavate ainete plasmakontsentratsioonid. Tuleb arvestada võimalusega, et nende isoensüümide poolt metaboliseeritavate ravimite efektiivsus võib Tracleer'i manustamisel muutuda. Võimalik, et nende ravimite annuseid tuleb samaaegsel Tracleer'iga ravi alustamisel, annustamise muutmisel või ravi peatamisel korrigeerida.

Bosentaani metabolismis osalevad isoensüümid CYP2C9 ja CYP3A4. Nende isoensüümide pärssimine võib põhjustada bosentaani plasmakontsentratsiooni tõusu (vt ketokonasool). Isoensüümi CYP2C9 inhibiitorite mõju bosentaani kontsentratsioonile pole uuritud. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega.

Flukonasool ning teised CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitorid. Tracleer'i manustamine koos flukonasooliga, mis pärsib peamiselt isoensüümi CYP2C9, aga mingil määral ka isoensüümi CYP3A4, võib põhjustada bosentaani plasmakontsentratsiooni suurt tõusu. Nende ainete kombineerimist ei soovitata. Samal põhjusel ei soovitata ka isoensüümi CYP3A4 tugevate inhibiitorite (nt ketokonasool, itrakonasool või ritonaviir) ning isoensüümi CYP2C9 inhibiitorite (nt vorikonasool) manustamist koos Tracleer'iga.

Tsüklosporiin A. Tracleer'i ja tsüklosporiin A (kaltsineuriini inhibiitor) koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Koosmanustamisel oli bosentaani minimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 30 korda kõrgem kui bosentaani eraldi manustamise järel mõõdetud kontsentratsioon. Bosentaani püsikontsentratsioonid olid 3 kuni 4 korda kõrgemad kui bosentaani eraldi manustamisel.

Selle koosmõju toimemehhanism seisneb tõenäoliselt tsüklosporiini pärssivas toimes bosentaani hepatotsüütidesse vastuvõtmisele transportvalkude vahendusel. Tsüklosporiin A (CYP3A4 substraat) kontsentratsioon veres langes ligikaudu 50% võrra. Seda põhjustab väga tõenäoliselt CYP3A4 indutseerimine bosentaani poolt.

Takroliimus, siroliimus. Tracleer'i ning takroliimuse või siroliimuse koosmanustamist ei ole inimese puhul uuritud, kuid Tracleer'i ning takroliimuse või siroliimuse koosmanustamine võib kaasa tuua bosentaani suurenenud plasmakontsentratsiooni analoogselt tsüklosporiin A koosmanustamisega. Kaasnev Tracleer-ravi võib vähendada takroliimuse ja siroliimuse plasmakontsentratsiooni. Seetõttu ei ole soovitatav Tracleer'i ning takroliimust ja siroliimust koos kasutada. Kombinatsioonravi vajavaid patsiente tuleks hoolikalt jälgida Tracleer'iga seotud kõrvaltoimete ning takroliimuse ja siroliimuse plasmakontsentratsioonide suhtes.

Glibenklamiid. Kui koos glibenklamiidiga (CYP3A4 substraat) manustati viie päeva jooksul kaks korda ööpäevas 125 mg bosentaani, vähenes glibenklamiidi plasmakontsentratsioon 40% võrra. Samas vähenes tõenäoliselt oluliselt ka hüpoglükeemiline toime. Bosentaani plasmakontsentratsioon vähenes samuti 29% võrra. Lisaks sellele täheldati kaasuvat ravi saavatel patsientidel ka aminotransferaaside aktiivsuse taseme tõusu. Nii glibenklamiid kui ka bosentaan pärssivad sapisoolade ekspordipumba tööd. See võiks seletada aminotransferaaside aktiivsuse tõusu. Neid aineid ei tohi koos kasutada. Teiste sulfonüüluurea preparaatidega koostoimete kohta andmed puuduvad.

Rifampitsiin. Bosentaani manustamisel üheksale tervele vabatahtlikule 7 päeva jooksul annuses 125 mg kaks korda ööpäevas koos tugeva CYP2C9 ja CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga vähenes bosentaani plasmakontsentratsioon 58% võrra ning üksikjuhul isegi peaaegu 90%. Seetõttu tuleb arvestada, et manustades koos rifampitsiiniga väheneb oluliselt bosentaani efektiivsus. Rifampitsiini ja Tracleer'i samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Puuduvad andmed teiste CYP3A4 indutseerijate, näiteks karbamasepiini, fenobarbitaali, fenütoiini ja naistepuna samaaegse kasutuse kohta, kuid eeldatavalt väheneb nende samaaegsel manustamisel süsteemne ekspositsioon bosentaanile. Ei saa välistada kliiniliselt olulist efektiivsuse vähenemist.

Lopinaviir+ritonaviir (ja teised ritonaviiri võimendatud proteaasi inhibiitorid). Bosentaani manustamisel 125 mg kaks korda ööpäevas koos lopinaviir + ritonaviiriga 400+100 mg kaks korda ööpäevas 9,5 päeva jooksul tervetele vabatahtlikele olid bosentaani algsed minimaalsed plasmakontsentratsioonid ligikaudu 48-kordsed, võrreldes tasemetega, mida mõõdeti pärast bosentaani manustamist ainsa ravimina. 9. päeval olid bosentaani plasmakontsentratsioonid ligikaudu 5 korda suuremad kui ainult bosentaani manustamisel. Seda toimet põhjustab tõenäoliselt ritonaviiri inhibeeriv toime hepatotsüütidesse vastuvõtmisele transportvalkude vahendusel ja CYP3A4-le, mis vähendas bosentaani kliirensit. Samaaegsel manustamisel lopinaviiri+ritonaviiriga või teiste ritonaviiri võimendatud proteaasi inhibiitoritega tuleb jälgida patsiendil Tracleer'i taluvust.

Pärast samaaegset manustamist bosentaaniga 9,5 päeva jooksul vähenesid lopinaviiri ja ritonaviiri tasemed plasmas kliiniliselt ebaolulisel määral (vastavalt ligikaudu 14% ja 17%). Kuid bosentaani täielikku indutseerimist võidi mitte saavutada ning ei saa välistada ka proteaasi inhibiitorite edasist vähenemist. Soovitatav on piisavalt jälgida HIV ravi. Samasugust toimet võib eeldada ka teiste ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitoritega (vt lõik 4.4).

Teised retroviirusvastased ained. Teiste turustatavate retroviirusvastaste ainete kohta ei saa andmete puudumisel konkreetseid soovitusi anda. Nevirapiini märgatava hepatotoksilisuse tõttu, mis võib kumuleeruda bosentaani toksilise toimega maksale, ei ole seda kombinatsiooni soovitatav kasutada.

Hormonaalsed kontratseptiivid. Bosentaani manustamine annuses 125 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul koos suukaudse rasestumisvastase vahendi ühekordse annusega, mis sisaldas 1 mg noretisterooni ja 35 mikrogrammi etüünlöstradioli, vähendas noretisterooni ja etüünlöstradioli AUC-d vastavalt 14% ja 31%. Mõnel indiviidil vähenes ekspositsioon vastavalt 56% ja 66%. Seetõttu ei peeta ainult hormoonidel põhinevate rasestumisvastaste vahendite kasutamist olenemata nende manustamistest (st suukaudsed, süstitavad, transdermaalsed või implanteeritavad ravimvormid) usaldusväärseks rasestumisvastaseks meetodiks (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Varfariin. Bosentaani manustamisel annuses 500 mg kaks korda ööpäevas kuue päeva jooksul vähenes nii S-varfariini (CYP2C9 substraat) kui ka R-varfariini (CYP3A4 substraat) plasmakontsentratsioon vastavalt 29% ja 38% võrra. Bosentaani ja varfariini koosmanustamine pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel pole kliinilises praktikas põhjustanud kliiniliselt olulisi muutusi INR-i (*International Normalized Ratio*) väärtustes ega ka varfariini annuses (lähtetaseme võrdlus kliiniliste uuringute lõpus määratud tasemega). Lisaks sellele oli uuringu käigus INR-i muutuste või kõrvaltoimete tõttu teostatud varfariini annuse korrigeerimise sagedus bosentaan- ja platseeboravi saanud patsientidel sarnane. Bosentaanravi alustamisel pole vajalik varfariini ja muude sarnaste suukaudselt manustatavate antikoagulantide annuste korrigeerimine, kuid siiski soovitatakse hoolikalt jälgida INR-i taset (eriti bosentaanravi alustamisel ja tiitrimisperioodil).

Simvastatiin. Bosentaaniga koosmanustamisel annuses 125 mg kaks korda ööpäevas viie päeva jooksul vähenesid simvastatiini (CYP3A4 substraat) ja selle aktiivse metaboliidi beeta-hüdroksühappe plasmakontsentratsioonid vastavalt 34% ja 46% võrra. Simvastatiini ja bosentaani koosmanustamine ei mõjutanud bosentaani plasmakontsentratsiooni. Kaaluda tuleks kolesteroolitaseme jälgimist ja järgnevat annuste korrigeerimist.

Ketokonasool. Bosentaani manustamisel 6 päeva jooksul annuses 62,5 mg kaks korda ööpäevas koos ketokonasooliga (tugev isoensüümi CYP3A4 inhibiitor) tõusis bosentaani plasmakontsentratsioon ligikaudu kaks korda. Tracleer'i annuste korrigeerimist ei peeta vajalikuks. Ehkki seda pole *in vivo* katsetega näidatud, eeldatakse, et bosentaani plasmakontsentratsioon tõuseb ka muude tugevate isoensüüm CYP3A4 inhibiitorite (nt itrakonasool või ritonaviir) manustamisel. Siiski võib patsientidel, kes on aeglased CYP2C9 metaboliseerijad, esineda isoensüümi CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel oht bosentaani plasmakontsentratsiooni selliseks tõusuks, mis võib esile kutsuda kahjulikke kõrvaltoimeid.

Epoprostenool. Piiratud andmed uuringust (AC-052-356, BREATHE-3), kus 10 lapsele manustati koos bosentaani ja epoprostenooli, näitavad, et nii ühe- kui mitmeannuselise manustamise puhul olid bosentaani $C_{\max}$ - ja AUC-väärtused sarnased nii pideva epoprostenooli infusiooniga patsientidel kui ka ilma selleta (vt lõik 5.1).

Sildenafil. Bosentaani manustamine tervetele vabatahtlikele kuue päeva jooksul annuses 125 mg kaks korda ööpäevas (tasakaaluolekus) koos sildenafiliga annuses 80 mg kolm korda ööpäevas (tasakaaluolekus) tingis sildenafili AUC 63% vähenemise ja bosentaani AUC 50% suurenemise. Preparaate samaaegselt manustades tuleb olla ettevaatlik.

Tadalafiil. Bosentaani korduvate annuste (125 mg kaks korda ööpäevas) samaaegsel manustamisel vähenes tadalafiili (40 mg üks kord ööpäevas) süsteemne kontsentratsioon 42% ja $C_{\max}$ 27%. Tadalafiil bosentaani ega selle metaboliitide kontsentratsiooni (AUC ja $C_{\max}$) ei mõjutanud.

Digoksiin. Bosentaani manustamisel 7 päeva jooksul annuses 500 mg kaks korda ööpäevas koos digoksiiniga langesid digoksiini AUC, $C_{\max}$ ja $C_{\min}$ vastavalt 12%, 9% ja 23% võrra. Selle koosmõju põhjus võib peituda p-glükoproteiini induktsioonis. See koosmõju ei oma tõenäoliselt kliinilist tähtsust.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (teratogeensust, embrüotoksilisust; vt lõik 5.3). Tracleer'i kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad usaldusväärsed andmed. Võimalik risk inimestele on siiani teadmata. Tracleer on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised

Enne Tracleer'iga ravi alustamist fertiilses eas naistel tuleb veenduda, et nad ei ole rasedad, anda sobivat nõu usaldusväärsete rasestumisvastaste meetodite kohta ja alustada usaldusväärse rasestumisvastase meetodi kasutamist. Patsiendid ja ravimi ordineerijad peavad olema teadlikud, et võimalike farmakokineetiliste koostoimete tõttu võib, Tracleer pärssida hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite mõju (vt lõik 4.5). Seega ei tohi fertiilses eas naised piirduda ainsa vahendina hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega (sh suukaudsed, süstitavad, transdermaalsed või implanteeritavad ravimvormid), vaid peavad sinna juurde kasutama mõnda täiendavat või alternatiivset usaldusväärset meetodit. Kui on kahtlusi selle suhtes, millist nõu rasestumisvastaste vahendite kohta konkreetsele patsiendile anda, on soovitatav konsulteerida günekoloogiga. Kuna hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine Tracleer-ravi ajal võib ebaõnnestuda, ning arvestades ka pulmonaalse hüpertensiooni tugeva süvenemise ohtu raseduse ajal, on raseduse varase avastamise võimaldamiseks soovitatav teha igakuiseid rasedusteste.

Imetamine

Ühe haigusjuhu andmetes kirjeldatakse bosentaani madala kontsentratsiooni leidu rinnapiimas. Puudub piisav teave bosentaani toimest rinnaga toidetavale imikule. Riski rinnaga toidetavale imikule ei saa välistada. Imetamine ei ole Tracleer'iga ravi ajal soovitatav.

Fertiilsus

Loomkatsed näitasid toimeid munanditele (vt lõik 5.3). Kliinilises uuringus, millega uuriti bosentaani toimeid pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga meessoost patsientide munandite funktsioonile, vähenes 6 patsiendil 24-st (25%) pärast 6-kuulist ravi bosentaaniga sperma kontsentratsioon ravieelse tasemega võrreldes vähemalt 50%. Nende leidude ja mittekliiniliste andmete põhjal ei saa välistada bosentaani võimalikku kahjulikku toimet meeste spermatogeneesile. Pärast ravi bosentaaniga ei saa välistada selle pikaajalist toimet poiste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tracleer'i otsese toime hindamiseks autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud. Tracleer võib siiski põhjustada hüpotensiooni pearingluse, häguse nägemise või minestuse sümptomitega ning see võib kahjustada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

20 platseebokontrolliga ja erinevate terapeutiliste näidustustega uuringutes raviti bosentaaniga erinevate näidustustega kokku 2486 patsienti annustes alates 100 mg kuni 2000 mg ööpäevas ning 1838 patsienti raviti platseeboga. Ravi keskmine kestus oli 45 nädalat. Kõrvaltoimetena määratleti reaktsioone, mida esines vähemalt 1%-l bosentaani kasutanud patsientidest ja vähemalt 0,5% suurema sagedusega kui platseeborühmas. Kõige sagedamad kõrvaltoimed on peavalu (11,5%), turse/vedelikupeetus (13,2%), maksafunktsiooni analüüsides kõrvalekalded (10,9%) ja aneemia / hemoglobiinitaseme langus (9,9%).

Bosentaanraviga on seostatud annusega seotud maksa aminotransferaaside taseme tõuse ja hemoglobiinitaseme vähenemisi (vt lõik 4.4).

20 platseebokontrolliga uuringus ja turuletulekujärgselt bosentaaniga esinenud kõrvaltoimeid järjestatakse vastavalt nende esinemissagedusele alljärgneva kokkuleppe alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed on igas sagedusgrupis ära toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Üldise andmekogumi ja heakskiidetud näidustuste vahel kliiniliselt olulisi erinevusi kõrvaltoimetes ei täheldatud.

Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia, hemoglobiinitaseme langus (vt lõik 4.4)
	Teadmata	Aneemia või hemoglobiinitaseme langus, mille tõttu vajatakse vere punaliblede ülekannet ¹
	Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia ¹
	Aeg-ajalt	Neutropeenia, leukopeenia ¹
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkusreaktsioonid (sh dermatiit, kihelus ja lööve) ²
	Harv	Anafülaksia ja/või angioödeem ¹
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu ³
	Sage	Sünkoop ^{1, 4}
Silma kahjustused	Teadmata	Hägune nägemine ¹
Südame häired	Sage	Palpitatsioonid ^{1, 4}
Vaskulaarsed häired	Sage	Õhetus
	Sage	Hüpotensioon ^{1, 4}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Ninakinnisus ¹
Seedetrakti häired	Sage	Gastroösofageaalne reflukshaigus Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsis (vt lõik 4.4)
	Aeg-ajalt	Aminotransferaasi tasemete tõus seoses hepatiidi (sh olemasoleva hepatiidi võimalik ägenemine) ja/või kollatõvega ¹ (vt lõik 4.4)
	Harv	Maksatsirroos, maksapuudulikkus ¹
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Erüteem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Ödeem, vedelikupeetus ⁵

¹ Turuletulekujärgsete kogemuste käigus saadud andmed, esinemissagedus põhineb platseebokontrolliga kliinilise uuringu andmete statistilisel modelleerimisel.

² Ülitundlikkusreaktsioonidest teatati 9,9%-l bosentaani kasutanud patsientidest ja 9,1%-l platseeborühma patsientidest.

³ Peavalust teatati 11,5%-l bosentaani kasutanud patsientidest ja 9,8%-l platseeborühma patsientidest.

⁴ Seda tüüpi reaktsioonid võivad olla seotud ka olemasoleva haigusega.

⁵ Ödeemist või vedelikupeetusest teatati 13,2%-l bosentaani kasutanud patsientidest ja 10,9%-l platseeborühma patsientidest.

Turuletulekujärgsel perioodil esines pärast pikaajalist Tracleer-ravi harvadel juhtudel seletamatut maksatsirroosi patsientidel, kellel oli mitu kaasuvat haigust ja samaaegset ravi. Harva on teatatud ka maksapuudulikkusest. Need juhtumid rõhutavad maksafunktsiooni igakuise kontrollimise nõude range järgimise tähtsust Tracleer-ravi ajal (vt lõik 4.4).

Lapsed

Kontrollrühmata kliinilised uuringud lastel

Ohutusprofiil esimeses lastel läbi viidud õhukese polümeerikattega tableti avatud, kontrollrühmata uuringus (BREATHE-3: n = 19, mediaanne vanus 10 aastat [vahemikus 3–15 aastat], bosentaan 2 mg/kg kaks korda ööpäevas; ravi kestus 12 nädalat) oli sarnane näitajatega, mida täheldati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanud patsientidel kesksetes uuringutes.

BREATHE-3 puhul olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed õhetus (21%), peavalu ja kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates (mõlemad 16%).

Bosentaani 32 mg disperseeruva tableti ravimvormiga läbiviidud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga laste kontrollrühmata uuringute FUTURE 1/2 ja FUTURE 3/jätku-uuringu koondanalüüs hõlmas kokku 100 last, keda raviti bosentaaniga annuses 2 mg/kg kaks korda ööpäevas ($n = 33$), 2 mg/kg kolm korda ööpäevas ($n = 31$) või 4 mg/kg kaks korda ööpäevas ($n = 36$). Uuringusse kaasamisel olid kuus patsienti vanuses 3 kuud kuni 1 aasta, 15 last vanuses 1 aasta kuni vähem kui 2 aastat ja 79 olid vanuses 2 kuni 12 aastat. Ravi mediaanne kestus oli 71,8 nädalat (vahemikus 0,4...258 nädalat).

Selle laste kontrollrühmata uuringute koondanalüüsi ohutusprofiil sarnanes pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanute kesksetes uuringutes täheldatud profiiliga, välja arvatud infektsioonide osas, mida esines sagedamini kui täiskasvanutel (69,0% vs 41,3%). See erinevus infektsioonide esinemissageduses võib osaliselt tuleneda ravi pikemast mediaansest kestusest lastel (mediaan 71,8 nädalat) võrreldes täiskasvanutega (mediaan 17,4 nädalat). Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid ülemiste hingamisteede infektsioonid (25%), pulmonaalne (arteriaalne) hüpertensioon (20%), nasofarüngiit (17%), palavik (15%), oksendamine (13%), bronhiit (10%), kõhuvalu (10%) ja kõhulahtisus (10%). Patsientidel vanuses üle või alla 2 aasta olulisi erinevusi kõrvaltoimete esinemissageduses ei olnud, kuid see põhineb ainult 21 lapsel vanuses alla 2 aasta, sealhulgas 6 lapsel vanuses 3 kuust kuni 1 aastani. Maksaanalüüsides kõrvalekaldeid ja aneemiat / hemoglobiinitaseme langust esines kõrvaltoimetena vastavalt 9% ja 5% patsientidest.

Vastsündinute püsiva pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidega läbi viidud randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus (FUTURE-4) raviti kokku 13 vastsündinut bosentaani disperseeruva tableti ravimvormiga annuses 2 mg/kg kaks korda ööpäevas (8 patsienti said platseebot). Bosentaan- ja platseeboravi mediaanne kestus oli vastavalt 4,5 päeva (vahemikus 0,5...10,0 päeva) ja 4,0 päeva (vahemikus 2,5...6,5 päeva). Kõige sagedamad kõrvaltoimed bosentaani ja platseeboga ravitud patsientidel olid vastavalt aneemia või hemoglobiinitaseme langus (7 ja 2 patsienti), generaliseerunud turse (3 ja 0 patsienti) ja oksendamine (2 ja 0 patsienti).

Laboratoorsed kõrvalekalded

Kõrvalekalded maksafunktsioonide analüüsides

Kliinilises programmis ilmnemise maksa aminotransferaaside tasemete annusest sõltuvad tõusud üldiselt ravi esimese 26 nädala jooksul, tekkisid tavaliselt järk-järgult ja olid enamasti asümptomaatilised. Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud harvadest maksatsirroosi ja maksapuudulikkuse juhtudest.

Selle kõrvaltoime mehhanism on ebaselge. Selline aminotransferaaside aktiivsuse tõus võib ravi jätkamisel Tracleer'i säilitusannusega või pärast annuse vähendamist spontaanselt pöörduda, kuid vajalikuks võib osutuda ka ravi katkestamine või lõpetamine (vt lõik 4.4).

20 integreeritud platseebokontrolliga uuringus täheldati aminotransferaaside aktiivsuse taset $\geq 3 \times \text{ULN}$ 11,2%-l bosentaanravi saanud patsientidest. Platseebogrupis oli vastav näitaja 2,4%. Tõuse kuni $\geq 8 \times \text{ULN}$ täheldati 3,6% bosentaaniga ravitud patsientidest ja 0,4% platseeboga ravitud patsientidest. Aminotransferaaside tasemete tõuse seostati bilirubiinitaseme tõusuga ($\geq 2 \times \text{ULN}$) ilma tõenditeta biliaarse obstruktsiooni kohta 0,2% (5 patsiendil) bosentaani rühmas ja 0,3% (6 patsiendil) platseeborühmas.

Laste kontrollrühmata uuringutes FUTURE 1/2 ja FUTURE 3/jätku-uuring täheldati 100 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lapse andmete koondanalüüsis 2% patsientidest maksa aminotransferaaside taseme tõusu $\geq 3 \times \text{ULN}$.

Uuringus FUTURE-4, milles osalenud vastsündinute püsiva pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga 13 vastsündinut raviti bosentaaniga annuses 2 mg/kg kaks korda ööpäevas vähem kui 10 päeva

(vahemikus 0,5–10,0 päeva), maksa aminotransferaaside taseme tõusu ravi ajal $\geq 3 \times \text{ULN}$ ei esinenud, kuid 3 päeva möödumisel bosentaanravi lõpetamisest tekkis üks hepatiidijuhtum.

Hemoglobiin

Täiskasvanute platseebokontrolliga uuringutes teatati hemoglobiini kontsentratsiooni langusest kuni alla 10 g/dl võrreldes lähtetasemega 8,0% bosentaanravi saanud patsientidest ja 3,9% platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

Laste kontrollrühmata uuringutes FUTURE 1/2 ja FUTURE 3/jätku-uuring täheldati 100 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendi andmete koondanalüüsis 10,0% patsientidest hemoglobiinitaseme langust ravieelselt tasemelt alla 10 g/dl. Langust alla 8 g/dl ei esinenud.

Uuringus FUTURE-4 osalenud vastsündinute püsiva pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga bosentaaniga ravitud 13 vastsündinust langes 6 vastsündinul ravieelselt referentsvahemikus olnud hemoglobiinitase ravi ajal alla normaalse taseme alampiiri.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervetele uurimislustele on bosentaani manustatud ühekordse annusena kuni 2400 mg ning kuni 2000 mg ööpäevas 2 kuu jooksul patsientidele, kellel esinesid teised haigused kui pulmonaalne hüpertensioon. Kõige sagedasem kõrvaltoime oli kerge kuni mõõduka tugevusega peavalu.

Suur üleannus võib põhjustada väljendunud hüpotensiooni, mis vajab aktiivset kardiovaskulaarsüsteemi toetavat ravi. Turuletulekujärgselt on teatatud ühest üleannustamise juhust, mil täiskasvanud meespatsient manustas 10 000 mg Tracleer'i. Tal tekkisid järgmised sümptomid: iiveldus, oksendamine, hüpotensioon, pearinglus, higistamine ja nägemise ähmastumine. Vererõhku toetava ravi abil paranes ta 24 tunni jooksul täielikult. Märkus: bosentaan ei ole dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hüpertensioonivastased ained, ATC-kood: C02KX01

Toimemehhanism

Bosentaan on kahetoimeline endoteliinireseptori antagonist (ERA), mille afiinsus avaldub nii endoteliin-A kui ka endoteliin-B (ET_A ja ET_B) retseptorite suhtes. Bosentaan vähendab nii pulmonaalset kui ka süsteemset veresoontkonna resistentsust, põhjustades sellega südame minutimahu suurenemise ilma südame löögisagedust tõstmata.

Neurohormoon endoteliin-1 ($\text{ET}-1$) on üks võimsamaid teadaolevaid vasokonstriktoreid ning võib soodustada ka fibroosi, rakkude proliferatsiooni, südame hüpertroofiat ja remodelleerumist. Tal on ka proinflammatoorne toime. Need toimed on vahendatud endoteliini seondumisega endoteelil ja veresoonte silelihasrakkudel asuvate ET_A - ja ET_B -retseptoritega. $\text{ET}-1$ kontsentratsiooni suurenemine kudedes ja plasmas kaasab paljude kardiovaskulaarsete ning sidekoe haigustega (sh pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni, skleroderma, ägeda ja kroonilise südamepuudulikkuse, müokardi isheemia, süsteemse hüpertensiooni ja ateroskleroosiga). See viitab $\text{ET}-1$ patogeensele rollile nende haiguste puhul. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ja südamepuudulikkuse puhul on endoteliinireseptori

antagonismi puudumisel ET-1 kontsentratsioon tugevas korrelatsioonis haiguse raskuse ja prognoosiga.

Bosentaan võistleb ET-1 ja teiste ET-peptiididega nii ET_A- kui ka ET_B-retseptoritega seondumises, ilmutades ET_A-retseptorite suhtes pisut suuremat affiinsust kui ET_B-retseptorite suhtes (vastavalt $K_i = 4,1...43$ nanomolaar ja $K_i = 38...730$ nanomolaar). Bosentaan antagoniseerib ainult ET-retseptoreid ega seonu muude retseptoritega.

Efektiivsus

Loommudelid

Pulmonaalse hüpertensiooni loomudelites vähendas bosentaani pidev suukaudne manustamine pulmonaalset vaskulaarset resistentsust ja soodustas kopsu veresoonkonna ja parema vatsakese hüpertroofia taandarenemist. Kopsufibroosi loomudelil vähendas bosentaan kollageeni ladestumist kopsudesse.

Efektiivsus pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanutel

WHO klassifikatsiooni alusel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (primaarse pulmonaalse hüpertensiooni või peamiselt sklerodermaga kaasuva sekundaarse pulmonaalse hüpertensiooni) III...IV funktsionaalsesse klassi kuuluvate täiskasvanud patsientidega on läbi viidud kaks randomiseeritud topeltpimedat mitmekeskuselist platseebokontrolliga uuringut, millest ühes osales 32 (uuring AC-052-351) ja teises 213 (uuring AC-052-352, BREATHE-1) isikut. Pärast 4-nädalast bosentaani manustamist annuses 62,5 mg kaks korda ööpäevas määrati uuringus AC-052-351 uuritavaks säilitusannuseks 125 mg kaks korda ööpäevas ja uuringus AC-052-352 oli selleks 250 mg kaks korda ööpäevas.

Bosentaan lisati patsientide käimasolevasse raviplaani, mis võis sisaldada erinevas kombinatsioonis antikoagulante, vasodilataatoreid (nt kaltsiumkanali blokaatorid), diureetikume, hapnikku ja digoksiini, kuid mitte epoprostenooli. Kontrollgrupile manustati platseebot ja seni kasutatud ravimeid.

Mõlema uuringu puhul hinnati esmase tulemusnäitajana muutust 6-minutilisel kõndimisel läbitud vahemaas; esimeses uuringus 12 nädala möödumisel ja teises uuringus 16 nädala möödumisel. Mõlemas uuringus paranes bosentaaniga ravi tulemusel oluliselt füüsiline võimekus. Platseebo suhtes korregeeritud läbitud vahemaa pikenemine lähtetasemega võrreldes (esmane tulemusnäitaja mõlemas uuringus) oli vastavalt 76 meetrit ($p = 0,02$; t-test) ja 44 meetrit ($p = 0,0002$; Manni-Whitney U-analüüs). Erinevused 125 mg kaks korda ööpäevas ja 250 mg kaks korda ööpäevas bosentaani saanud uuringugruppide vahel polnud statistiliselt olulised, kuid 250 mg saanud ravirühmas võis täheldada trendi enam paranenud sooritusvõime suunas.

Läbitava vahemaa pikenemine oli märgatav 4 nädala ja ilmselge 8 nädala möödumisel ravi algusest ning paranenud tulemused püsisid teatud patsientidel topeltpimeda ravikuuri käigus kuni 28 nädalat.

Vastuste retrospektiivne analüüs, mis põhines 95 patsiendi käies läbitud vahemaa muutustel, WHO funktsionaalsel klassil ja düspnoel ning kes olid randomiseeritud platseebokontrolliga uuringutesse ja said 125 mg bosentaani 2 korda ööpäevas, näitas, et 8. nädalal olid 66 patsienti paranenud, 22 patsienti stabiilsed ja 7 patsiendi seisund oli halvenenud. Neist 22-st, kelle seisund oli 8. nädalal stabiilne, 6 patsienti paranesid 12./16. nädalal ning 4 seisund oli ravi algusega võrreldes halvenenud. Neist 7-st, kelle seisund oli 8. nädalaks halvenenud, ilmutasid kolm patsienti 12. kuni 16. nädalal paranemise märke ning 4 seisund oli ravi algusega võrreldes halvenenud.

Invasiivseid hemodünaamilisi parameetreid hinnati ainult esimeses uuringus. Ravi bosentaaniga viis südameindeksi olulise suurenemiseni, mida seostati kopsuarteri rõhu, pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse ja parema koja keskmise rõhu olulise alanemisega.

Bosentaanravi tulemusena täheldati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni sümptomite leevenemist. Kõndimistestide ajal teostatud düspnoe mõõtmised näitasid bosentaanravi saavatel patsientidel seisundi paranemist. Uuringu AC-052-352 alguses klassifitseeriti 92% 213-st patsiendist WHO III funktsionaalsesse klassi ja 8% IV klassi. Bosentaanravi tulemusena paranes WHO funktsionaalne klass 42,4%-l patsientidest (platseeborühmas 30,4%-l). Üldine muutus WHO funktsionaalse klassi osas oli mõlemas uuringus bosentaanravi saanud patsientidel platseeboravi saanutest oluliselt parem. 28. nädalal võis platseeboraviga võrreldes täheldada bosentaanravi olulist seost kliinilise halvenemise määra vähenemisega (vastavalt 10,7% ja 37,1%; $p = 0,0015$).

Mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (AC-052-364 [EARLY]) manustati 185 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendile, kes kuulusid WHO II funktsionaalsesse klassi (kõndisid ravi algul 6-minutiga keskmiselt 435 meetrit), 62,5 mg bosentaani kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul ja seejärel 6 kuu jooksul 125 mg kaks korda ööpäevas ($n = 93$) või platseebot ($n = 92$). Uuringusse kaasatud patsientidel ei olnud pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni varem ravitud ($n = 156$) või kasutati sildenafili stabiilset annust ($n = 29$). Esmased kaastulemusnäitajad olid kopsuringe vaskulaarse resistentsuse muutus protsentides ja 6-minutilise kõndimistesti vahemaa muutus ravi algusega võrreldes 6 kuu pärast, võrreldes platseeboga. Järgmises tabelis on näidatud uuringuplaanis eelnevalt ette nähtud analüüside tulemused.

	Kopsuveresoonte vastupanu (düüni sek/cm ⁵)		6-minutilise kõndimistesti vahemaa (m)	
	Platseebo ($n=88$)	Bosentaan ($n=80$)	Platseebo ($n=91$)	Bosentaan ($n=86$)
Ravi algul; keskmine (standardhälve)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Muutus ravi algusega võrreldes; keskmine (standardhälve)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Raviefektid	-22.6%		19	
95% usaldusvahemik	-34, -10		-4, 42	
P-väärtus	< 0,0001		0,0758	

Ravi bosentaaniga seostati haiguse kliinilise süvenemise aeglustumisega, mida määratleti komplekselt sümptomite progresseerumise, pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni tõttu hospitaliseerimise ja surmana, võrreldes platseebo kasutamisega (proportsionaalne riski vähenemine 77%, 95% usaldusvahemik [CI] 20–94%, $p = 0,0114$). Raviefekti näitas sümptomite progresseerumise näitaja paranemine. Bosentaani grupis esines üks pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni süvenemisega seotud hospitaliseerimine ja platseebo grupis kolm hospitaliseerimist. Kummaski grupis esines 6-kuulise topeltpimedas uuringu ajal ainult üks surmajuht, seetõttu ei ole võimalik elulemuse kohta järeldusi teha.

Pikaajalised andmed koostati kõigi 173 patsiendi põhjal, keda raviti bosentaaniga kontrollitud faasis ja/või kes viidi uuringu EARLY avatud jätkufaasis platseebolt bosentaanile üle. Bosentaanravi keskmine kestus oli $3,6 \pm 1,8$ aastat (kuni 6,1 aastat), kusjuures 73% patsientidest raviti vähemalt 3 aastat ja 62% vähemalt 4 aastat. Avatud jätkufaasis võisid patsiendid saada vajaduse korral täiendavat pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi. Enamikul patsientidest oli diagnoositud idiopaatiline või pärilik pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (61%). Kokku jäi WHO järgi II funktsionaalsesse klassi 78% patsientidest. Kaplan-Meieri arvestuslik elulemusnäitaja oli 3 ja 4 aasta möödumisel ravi algusest vastavalt 90% ja 85%. Samadel ajahetkedel ei olnud 88% ja 79%

patsientidest pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon süvenenud (määratletud surmana ükskõik millisel põhjusel, kopsusiirdamisena, kodade septostoomiana või intravenoosse või subkutaanse ravi alustamisena prostanooididega). Topeltpimedas faasis toimunud varasema platseeboravi ja muude avatud jätkuperioodil alustatud ravimite suhteline panus ei ole teada.

Prospektiivses mitme-keskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrolliga uuringus (AC-052-405 [BREATHE-5]) manustati kaasasündinud südamerikkega seotud WHO III klassi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga ja Eisenmengeri sündroomiga patsientidele bosentaani 62,5 mg kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul, seejärel 125 mg kaks korda ööpäevas 12 nädala jooksul (n = 37, kellest 31-l oli valdavalt paremalt vasakule kulgev kahesuunaline šunt). Uuringu põhieesmärk oli näidata, et bosentaan ei halvenda hüpokseemiat. Pärast 16 nädalat oli hapniku keskmine saturatsioon bosentaani-grupis võrreldes platseebo-grupiga (n = 17) suurenenud 1,0% võrra (95% CI – 0,7%...2,8%), näidates, et bosentaan ei halvendanud hüpokseemiat. Keskmine pulmonaarne vaskulaarne resistentsus vähenes oluliselt bosentaanigrupis (parimat toimet täheldati patsientide grupis, kellel oli kahesuunaline südamesisene šunt). Pärast 16-nädalast ravi oli platseebo suhtes korrigeeritud 6-minuti käimistesti tulemus paranenud 53 meetri võrra (p = 0,0079), peegeldades koormustaluvuse paranemist. 26 patsienti jätkasid bosentaani kasutamist uuringu BREATHE-5 24-nädalases avatud jätkufaasis (AC-052-409) (ravi keskmine kestus 24,4 ± 2,0 nädalat), mil efektiivsus üldjuhul püsis.

16 HIV infektsiooniga seotud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (WHO III funktsionaalne klass) patsienti said mitmekeskuselise avatud mittevärdleva uuringu (AC-052-362 [BREATHE-4]) raames bosentaani 62,5 mg kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul ning seejärel veel 12 nädala kestel 125 mg kaks korda ööpäevas. Pärast 16-nädalast ravi ilmnes oluline koormustaluvuse paranemine algtasemega võrreldes: keskmiselt paranes 6-minutiline kõndimiskaugus algtaseme 332,6 meetrilt 91,4 meetri võrra (p < 0,001). Selle uuringu põhjal ei saa teha ametlikke järeldusi bosentaani mõju kohta retroviirusvastaste ravimite tõhususele (vt ka lõik 4.4).

Tracleer-ravi elulemust parandavaid toimeid tõestavaid uuringuid ei ole läbi viidud. Siiski on kahte kesksesse platseebokontrolliga kliinilisse uuringusse (AC-052-351 ja AC-052-352) ning/või nende kahte kontrollgrupita avatud jätku-uuringusse lülitatud kõigi 235 patsiendi puhul, keda raviti bosentaaniga, dokumenteeritud pikaajaline elulemus. Keskmine bosentaan-ravi pikkus oli 1,9 aastat ± 0,7 aastat (minimaalne 0,1 aastat; maksimaalne 3,3 aastat) ning patsiente jälgiti kokku keskmiselt 2,0 ± 0,6 aastat. Enamikul patsientidest (72%) diagnoositi primaarne pulmonaalne hüpertensioon ning nende haiguse raskusaste vastas WHO III funktsionaalsele klassile (84% patsientidest). Kaplan-Meieri arvestuslik elulemusnäitaja antud kogupopulatsiooni puhul oli 1 ja 2 aastat pärast bosentaanravi algust vastavalt 93% ja 84%. Hinnanguliselt oli elulemus madalam patsientide alagrupis, kel esines süsteemsest skleroosist tingitud sekundaarne pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon. Antud hinnanguid võis mõjutada epoprostenoolravi alustamine 43 patsiendil 235-st.

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga laste uuringud

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentaani õhukese polümeerikattega tablette hinnati avatud kontrollrühmata uuringus, kus osales 19 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga last vanuses 3 kuni 15 aastat. See uuring oli algselt mõeldud kui farmakokineetika uuring (vt lõik 5.2). Patsientidel oli primaarne pulmonaalne hüpertensioon (10 patsienti) või kaasasündinud südamehaigustega seostuv pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (9 patsienti) ja nad kuulusid uuringu alguses WHO II (n = 15, 79%) või III (n = 4, 21%) funktsionaalsesse klassi. Patsiendid jaotati 12 nädalaks kolme kaalukategooriasse ja neile annustati bosentaani ligikaudu 2 mg/kg kaks korda ööpäevas. Pooled igasse rühma kuuluvatest patsientidest said juba intravenoosset epoprostenoolravi ning epoprostenooli annus jäi uuringu lõpuni samaks.

Hemodünaamilisi näitajaid mõõdeti 17 patsiendil. Südameindeksi keskmine tõus lähtetasemega võrreldes oli 0,5 l/min/m², pulmonaalse arteriaalse rõhu keskmine langus oli 8 mmHg ning pulmonaalne vaskulaarne resistentsus vähenes keskmiselt 389 düüni·sek·cm⁻⁵ võrra. Need hemodünaamilised näitajad paranesid võrreldes algväärtusega sarnaselt nii epoprostenooliga

koosmanustamisel kui ilma selleta. Muutused treeningtesti parameetrites olid 12. nädalal suuresti varieeruvad, kuid ükski muutustest polnud statistiliselt oluline.

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

FUTURE 1 oli avatud, kontrollrühmata uuring, mis viidi läbi bosentaani disperseeruva tableti ravimvormiga, mida manustati säilitusannuses 4 mg/kg kaks korda ööpäevas 36 patsiendile vanuses 2 kuni 11 aastat. See uuring oli algselt mõeldud kui farmakokineetika uuring (vt lõik 5.2). Ravi algul oli patsientidel idiopaatiline (31 patsienti [86%]) või perekondlik (5 patsienti [14%]) pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon ja nad kuulusid WHO II (n = 23, 64%) või III (n = 13, 36%) funktsionaalsesse klassi. Uuringus FUTURE 1 oli mediaanne uuringuravi kestus 13,1 nädalat (vahemik: 8,4 kuni 21,1). 33 neist patsientidest said jätkuravi bosentaani disperseeruvate tablettidega annuses 4 mg/kg kaks korda ööpäevas FUTURE 2 kontrollrühmata jätkufaasis mediaanse kogukestusega 2,3 aastat (vahemikus: 0,2 kuni 5,0 aastat). Uuringus FUTURE 1 kasutasid ravi algul 9 patsienti epoprostenooli. 9 patsiendil alustati alles uuringus pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni spetsiifilist ravi. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemise (surm, kopsu siirdamine või haiglaravi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemise tõttu) Kaplan-Meieri järgi tehtud hindamise kohaselt oli nähtudeta püsimise tõenäosus 2 aasta möödumisel 78,9%. Kaplan-Meieri järgi arvutatud hinnanguline üldine elulemus 2 aasta möödumisel oli 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

Selles avatud randomiseeritud uuringus bosentaani 32 mg disperseeruva tableti ravimvormiga randomiseeriti 64 last stabiilse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga vanuses 3 kuust kuni 11 aastani 24 nädalaks rühma, kes sai bosentaanravi 2 mg/kg kaks korda ööpäevas (n = 33) või 2 mg/kg kolm korda ööpäevas (n = 31). 43 (67,2%) olid $\geq$ 2 aasta kuni 11 aasta vanused, 15 (23,4%) olid vanuses 1 kuni 2 aastat ja 6 (9,4%) olid vanuses 3 kuud kuni 1 aasta. See uuring oli algselt mõeldud kui farmakokineetika uuring (vt lõik 5.2) ning efektiivsusega seotud tulemusnäitajad olid ainult uurimuslikud. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni etioloogia Dana Pointi liigituse järgi oli idiopaatiline (46%), pärilik (3%), pärast korrigeerivat südameoperatsiooni tekkinud ja sellega seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (38%) ning šundiga süsteemsest ringest kopsuringesse seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon seoses kaasasündinud südamehaigusega, sealhulgas Eisenmengeri sündroom (13%). Patsiendid kuulusid uuringuravi algul WHO I (n = 19, 29%), II (n = 27, 42%) või III (n = 18, 28%) funktsionaalsesse klassi. Uuringusse kaasamisel said patsiendid pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravimeid (enamasti fosfodiesteraasi tüüp 5 inhibiitorit [sildenafilil] ainsa ravimina [35,9%], bosentaani ainsa ravimina [10,9%] ja bosentaani, iloprosti ja sildenafili kombinatsioonravi [10,9%]) ja jätkasid uuringu ajal oma pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi.

Uuringu algul said vähem kui pooled kaasatud patsientidest (45,3% [29/64]) bosentaani ainsa ravimina ilma teiste pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravimiteta. 40,6% (26/64) jätkas bosentaani kasutamist ainsa ravimina uuringuravi 24 nädala jooksul ilma pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemiseta. Kogu kaasatud populatsiooni (64 patsienti) analüüsi põhjal püsis enamiku haigus ravi ajal vähemalt stabiilsena (s.t halvenemiseta), lähtudes laste jaoks mittespetsiifilisest WHO funktsionaalse klassi hindamisest (ravi kaks korda ööpäevas 97%, ravi kolm korda ööpäevas 100%) ja arsti kliinilisest üldhinnangust (ravi kaks korda ööpäevas 94%, ravi kolm korda ööpäevas 93%). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemise tõenäosuse Kaplan-Meieri järgi tehtud analüüsi kohaselt (surm, kopsu siirdamine või haiglaravi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemise tõttu) oli nähtudeta püsimise tõenäosus 24 nädala möödumisel kaks korda ööpäevas annusega rühmas 96,9% ja kolm korda ööpäevas annusega rühmas 96,7%.

Annus 2 mg/kg kolm korda ööpäevas ei olnud kliiniliselt kasulikum võrreldes annusega 2 mg/kg kaks korda ööpäevas .

Vastsündinute püsiva pulmonaalse hüpertensiooniga vastsündinute uuring:

FUTURE 4 (AC-052-391)

See oli topeltpime, platseebokontrolliga, randomiseeritud uuring enneaegsetel või ajalistel vastsündinute püsiva pulmonaalse hüpertensiooniga vastsündinutel (raseduse kestus 36...42 nädalat). Patsiente, kellel oli suboptimaalne ravivastus inhaleeritavale lämmastikoksiidile (iNO) hoolimata vähemalt 4-tunnisest pidevast ravist, raviti bosentaani dispergeeruvate tablettidega annuses 2 mg/kg kaks korda ööpäevas (N = 13) või platseeboga (N = 8) nasogastraalse toru kaudu lisaks iNO manustamisele kuni täieliku võõrutamiseni iNO-st või kuni ravi ebaõnnestumiseni (mida määratleti kehavälise membraanoksügenatsiooni [*extra-corporeal membrane oxygenation*, ECMO] või alternatiivse pulmonaalse vasodilataatori kasutusele võtmisena) ja maksimaalselt 14 päeva jooksul.

Uuringuravi mediaanne kestus oli 4,5 (vahemikus: 0,5...10,0) päeva bosentaani rühmas ja 4,0 (vahemikus: 2,5...6,5) päeva platseebo rühmas.

Tulemused ei näidanud bosentaani täiendavat tõhusust selles populatsioonis:

- Mediaanne aeg täieliku võõrutamiseni iNO-st oli 3,7 päeva (95% usaldusintervall 1,17; 6,95) bosentaani rühmas ja 2,9 päeva (95% usaldusintervall 1,26; 4,23) platseeborühmas ($p = 0,34$).
- Mediaanne aeg täieliku võõrutamiseni mehaanilisest ventileerimisest oli 10,8 päeva (95% usaldusintervall 3,21; 12,21 päeva) bosentaani rühmas ja 8,6 päeva (95% usaldusintervall 3,71; 9,66 päeva) platseeborühmas ($p = 0,24$).
- Ühel patsiendil bosentaani rühmas ravi ebaõnnestus (vajab ECMO-d vastavalt uuringuplaanis esitatud kriteeriumidele), mis registreeriti oksügenatsiooni indeksi väärtuste tõusu põhjal 8 tunni jooksul pärast esimest uuringuravimi annust. See patsient paranes 60-päevasel järelkontrolli perioodil.

Kombinatsioon epoprostenooliga

Bosentaani ja epoprostenooli kombinatsiooni uuriti kahes uuringus: AC-052-355 (BREATHE-2) ja AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 oli multitsentriline randomiseeritud topeltpime paralleelsete gruppidega (bosentaan vs platseebo) uuring 33-l raske pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendil, kes said samal ajal ravi epoprostenooliga. AC-052-356 oli avatud platseebokontrollita uuring; 12-nädalase uuringu ajal sai 10 last 19-st bosentaaniga samaaegselt ka epoprostenoolravi. Ravimite kombinatsiooni ohutusprofiil ei erinenud kummagi komponendi iseseisvast ohutusprofiilist ning kombineeritud ravi talusid hästi nii lapsed kui ka täiskasvanud. Kombinatsiooni kliiniline efektiivsus pole teaduslikult tõestatud.

Süsteemne skleroos koos sõrmehaavandihaigusega

Kahes randomiseeritud topeltpimesdas mitmekeskuselises platseebokontrolliga uuringus osales 122 (uuringu AC-052-401 [RAPIDS-1]) ja 190 (uuringu AC-052-331 [RAPIDS-2]) täiskasvanud patsienti, kellel oli süsteemne skleroos ja (kas samaaegselt või viimase aasta jooksul) sõrmehaavandihaigus. Uuringu AC-052-331 oli patsientidel vähemalt üks hiljuti tekkinud sõrmehaavand ja kahes uuringus kokku oli 85%-l patsientidest uuringu algul samaaegselt sõrmehaavandihaigus. Pärast bosentaani kasutamist 4 nädala jooksul 62,5 mg kaks korda päevas oli mõlemas uuringus säilitav annus 125 mg kaks korda päevas. Topeltpimesda ravi kestus oli uuringus AC-052-401 16 nädalat ja uuringus AC-052-331 24 nädalat.

Süsteemse skleroosi ja sõrmehaavandite taust ravi lubati kasutada, kui see oli sama vähemalt 1 kuu enne ravi algust ja topeltpimesda uuringu ajal.

Esmane tulemusnäitaja mõlemas uuringus oli uute sõrme- ja varbahaavandite arv uuringu algusest kuni lõpuni. Ravi tulemusena bosentaaniga tekkis platseeboga võrreldes ravi ajal vähem uusi sõrmehaavandeid. Uuringus AC-052-401 tekkis bosentaani ravirühmas topeltpimesda ravi 16 nädala ajal patsientidel keskmiselt 1,4 uut sõrmehaavandit ja platseeborühmas 2,7 uut sõrmehaavandit ($p = 0,0042$). Uuringus AC-052-331 olid vastavad arvud topeltpimesda ravi 24 nädala jooksul vastavalt 1,9 ja 2,7 uut sõrmehaavandit ($p = 0,0351$). Mõlemas uuringus tekkis bosentaani saanud patsientidel mitu uut sõrmehaavandit väiksema tõenäosusega ning iga uus sõrmehaavand tekkis aeglasemalt kui platseeborühmas. Bosentaani toime uute sõrme- ja varbahaavandite arvu vähenemisele oli märgatavam mitme sõrme- ja varbahaavandiga patsientidel.

Kummaski uuringus ei täheldatud bosentaani mõju sõrmehaavandite paranemisajale.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bosentaani farmakokineetikat on peamiselt dokumenteeritud tervetel isikutel. Patsientidelt pärinevad piiratud andmed näitavad, et bosentaani toime on pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanud patsientidel tervete täiskasvanud katseisikutega võrreldes ligikaudu kaks korda suurem.

Tervete katseisikute puhul sõltub bosentaani farmakokineetika annusest ja ajast. Kliirens ja jaotusruumala vähenevad intravenoosete annuste kasvades ja suurenevad ajaga. Kuni 500 mg annuse suukaudsel manustamisel on süsteemne ekspositsioon annusega proportsionaalses seoses. Suuremate suukaudsete annuste puhul tõusevad C_{max} - ja AUC-tasemed aga proportsionaalsest vähem.

Imendumine

Tervetel isikutel on bosentaani absoluutne biosaadavus ligikaudu 50% ning toit seda ei mõjuta. Maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saavutatakse 3...5 tunni jooksul.

Jaotumine

Bosentaan seondub ulatuslikult (> 98%) plasmaproteiinidega, peamiselt albumiiniga. Bosentaan ei tungi erütrotsüütidesse.

Pärast 250 mg annuse intravenooset manustamist oli jaotusruumala (V_{ss}) ligikaudu 18 liitrit.

Biotransformatsioon ja eritumine

Pärast ühekordset 250 mg intravenooset annust oli kliirens 8,2 l/h. Eritumise lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on 5,4 tundi.

Mitmekordsel annustamisel vähenevad bosentaani plasmakontsentratsioonid järk-järgult 50...65%-ni ühekordsel annustamisel ilmnenu väärtustest. See langus on tõenäoliselt tingitud metaboliseerivate maksaensüümide auto-induktsioonist. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse 3...5 päeva jooksul.

Bosentaani metabolism toimub maksas tsütokroomi P450 isoensüümide CYP2C9 ja CYP3A4 vahendusel ning eritatakse organismist sapiga. Vähem kui 3% suukaudselt manustatavast annusest eritub uriiniga.

Bosentaanil moodustub kolm metaboliiti, millest vaid üks on farmakoloogiliselt aktiivne. See metaboliit eritub peamiselt muutumatul kujul sapiga. Täiskasvanud patsientidel on ekspositsioon aktiivsele metaboliidile suurem kui tervetel isikutel. Patsientidel, kellel on tõendatud kolestaasi olemasolu, võib aktiivse metaboliidi toime suurened.

Bosentaan on isoensüümide CYP2C9 ja CYP3A4 ning võimalik, et ka isoensüümi CYP2C19 ja p-glükoproteiini indutseerija. Maksarakkude *in vitro* uuringud on näidanud bosentaani inhibeerivat mõju sapisoolade ekspordipumba tööle.

In vitro andmed demonstreerisid, et bosentaanil puudus oluline inhibeeriv mõju uuritud CYP-isoensüümidele (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Seega ei ole põhjust arvata, et bosentaan võiks suurendada nende isoensüümide poolt metaboliseeritavate ravimpreparaatide plasmakontsentratsioone.

Farmakokineetika patsientide eripopulatsioonides

Tuginedes iga muutuja osas uuritud grupile ei ole põhjust eeldada, et sugu, kehakaal, rassiline kuuluvus või vanus võiksid olulisel määral mõjutada bosentaani farmakokineetikat täiskasvanud patsientide populatsioonis.

Lapsed

Farmakokineetikat lastel uuriti 4 kliinilises uuringus (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 ja FUTURE-4; vt lõik 5.1). Alla 2-aastaste laste kohta on farmakokineetilised andmed piiratud, mistõttu sellel vanuserühmal ei ole farmakokineetikat veel hästi iseloomustatud.

Uuringus AC-052-356 (BREATHE-3) hinnati bosentaani õhukese polümeerikattega tablettide ühe- ja mitmekordse suukaudse annustamise farmakokineetikat pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga 19 lapsel vanuses 3 kuni 15 aastat, kelle annus oli kehakaalust sõltuvalt 2 mg/kg kaks korda ööpäevas. Selles uuringus bosentaani toime vähenes aja jooksul kooskõlas teadaolevate bosentaani autoinduktsiooniliste omadustega. Kaks korda ööpäevas 31,25 mg, 62,5 mg või 125 mg bosentaani saanud lapsespatsientide keskmine AUC-väärtus (CV%) oli vastavalt 3496 (49), 5428 (79) ja 6124 (27) ng·h/ml ning madalam kui 8149 (47) ng·h/ml, mis on kaks korda ööpäevas 125 mg bosentaani saavate pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanute keskmine AUC-väärtus. Tasakaalukontsentratsiooni staadiumis oli bosentaani süsteemne ekspositsioon 10...20 kg, 20...40 kg ja > 40 kg kaaluvatele lastele vastavalt 43%, 67% ja 75% täiskasvanute süsteemsest ekspositsioonist.

Uuringus AC-052-365 (FUTURE 1) manustati disperseeruvaid tablette 36 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lapsele vanuses 2 kuni 11 aastat. Proportsionaalsust annusega ei täheldatud, sest püsiseisundis bosentaani plasmakontsentratsioon ja AUC-väärtused olid sarnased suu kaudu võetud 2 ja 4 mg/kg annuste puhul (vastavalt AUC_τ: 3577 ng·h/ml ja 3371 ng·h/ml annuse 2 mg/kg manustamisel kaks korda ööpäevas ja 4 mg/kg annuse manustamisel kaks korda ööpäevas). Nende laste keskmine bosentaani plasmakontsentratsioon oli umbkaudu pool täiskasvanud patsientide plasmakontsentratsioonist kaks korda ööpäevas manustatud 125 mg säilitusannuse juures, kuid näitas ulatuslikku kattumist täiskasvanute plasmakontsentratsioonidega.

Uuringus AC-052-373 (FUTURE 3), milles kasutati disperseeruvaid tablette, oli bosentaani kontsentratsioon patsientidel, keda raviti annusega 2 mg/kg kaks korda ööpäevas, võrreldav kontsentratsiooniga uuringus FUTURE 1. Üldises populatsioonis (n = 31) saavutati annusega 2 mg/kg kaks korda ööpäevas ööpäevane kontsentratsioon 8535 ng·h/ml; AUC_τ oli 4268 ng·h/ml (variatsioonikordaja: 61%). Patsientidel vanuses 3 kuud kuni 2 aastat oli ööpäevane kontsentratsioon 7879 ng·h/ml; AUC_τ oli 3939 ng·h/ml (variatsioonikordaja: 72%). Patsientidel vanuses 3 kuust kuni 1 aastani (n = 2) oli AUC_τ 5914 ng·h/ml (variatsioonikordaja: 85%) ja patsientidel vanuses 1 kuni 2 aastani (n = 7) oli AUC_τ 3507 ng·h/ml (variatsioonikordaja: 70%). Patsientidel vanuses üle 2 aasta (n = 22) oli ööpäevane kontsentratsioon 8820 ng·h/ml; AUC_τ oli 4410 ng·h/ml (variatsioonikordaja: 58%). Bosentaani annustamine 2 mg/kg kolm korda ööpäevas kontsentratsiooni ei suurendanud; ööpäevane kontsentratsioon oli 7275 ng·h/ml (variatsioonikordaja: 83%, n = 27).

Võttes aluseks uuringutes BREATHE-3, FUTURE 1 ja FUTURE 3 leitu, selgub, et bosentaan jõuab lastel küllastustasemeni väiksemate annuste juures kui täiskasvanutel ja et suuremad annused kui 2 mg/kg kaks korda ööpäevas (4 mg/kg kaks korda ööpäevas või 2 mg/kg kolm korda ööpäevas) ei anna lastel tulemuseks suuremat ekspositsiooni bosentaanile.

Vastsündinutega läbiviidud uuringus AC-052-391 (FUTURE 4) suurenesid bosentaani kontsentratsioonid aeglaselt ja pidevalt esimese annustamisintervalli jooksul, mille tulemusena oli kontsentratsioon väike (AUC₀₋₁₂ täisveres: 164 ng·h/ml, n = 11). Püsikontsentratsioonil oli AUC_τ 6165 ng·h/ml (variatsioonikordaja: 133%, n = 7), mis sarnaneb kontsentratsiooniga pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanud patsientidel, kellele manustati 125 mg kaks korda ööpäevas, ja võttes arvesse vere/plasma jaotumistegurit 0,6.

Nende leidude tähendus seoses hepatotoksilisusega on teadmata. Sugu ja epoprostenooli samaaegne intravenoosne manustamine ei avaldanud bosentaani farmakokineetikale märkimisväärset mõju.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh' A-klass) patsientide puhul pole täheldatud olulisi muutusi ravimi farmakokineetikas. Tasakaalukontsentratsiooni korral oli kerge maksakahjustusega patsientide bosentaani AUC-väärtus 9% ning aktiivse metaboliidi Ro 48-5033 AUC-väärtus 33% kõrgem kui tervetel indiviididel.

Maksafunktsiooni mõõduka kahjustuse (Child-Pugh' B-klass) mõju bosentaani ja selle peamise metaboliidi Ro 48-5033 farmakokineetikale uuriti uuringus, milles osales 5 patsienti pulmonaalse hüpertensiooniga ja Child-Pugh' B-klassi maksafunktsiooni kahjustusega, ning 3 patsienti pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga muudel põhjustel ja normaalse maksafunktsiooniga. Child-Pugh' B-klassi maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel oli bosentaani keskmine (95% usaldusvahemik) AUC püsikontsentratsioonil 360 (212...613) ng·h/ml, s.t 4,7 korda kõrgem, ja aktiivse metaboliidi Ro 48-5033 keskmine (95% usaldusvahemik) AUC püsikontsentratsioonil oli 106 (58,4...192) ng·h/ml, s.t 12,4 korda suurem kui normaalse maksafunktsiooniga patsientidel (bosentaan: keskmine [95% usaldusvahemik] AUC: 76,1 [9,07...638] ng·h/ml; Ro 48-5033: keskmine [95% usaldusvahemik] AUC 8,57 [1,28...57,2] ng·h/ml). Kuigi kaasatud patsientide arv oli piiratud ja varieeruvus oli suur, näitavad need andmed bosentaani ja selle põhilise metaboliidi Ro 48...5033 kontsentratsiooni märgatavat tõusu mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass B).

Bosentaani farmakokineetikat pole Child-Pugh' C-klassi maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel uuritud. Tracleer on mõõduka kuni raske, s.t Child-Pugh' B või C klassi maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 15...30 ml/min) vähenes bosentaani plasmakontsentratsioon ligikaudu 10% võrra. Bosentaani metaboliitide plasmakontsentratsioonid on nendel patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega ligikaudu kaks korda suuremad. Neerukahjustuse korral pole annuste korrigeerimine vajalik. Dialüüsravi saavate patsientide kohta eraldi kliiniline kogemus puudub. Arvestades bosentaani füüsikalisi-keemilisi omadusi ja proteiinidega seondumise kõrget määra, pole tõenäoline, et bosentaan dialüüsi abil olulisel määral vereringest eemaldatakse (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

2-aastane kantserogeensuse uuring hiirtel näitas inimeste terapeutilise annusega saavutatud plasmakontsentratsioonist ligikaudu 2 kuni 4 korda kõrgema plasmakontsentratsiooni korral hepatotsellulaarsete adenoomide ja kartsinoomide koosesisinemise sagenemist isastel, kuid mitte emastel hiirtel. Rottidel põhjustas bosentaani suukaudne manustamine kahe aasta vältel inimeste terapeutilise annusega saavutatud plasmakontsentratsioonist 9...14 korda kõrgema plasmakontsentratsiooni korral väikest, kuid olulist tõusu follikulaarrakkuliste adenoomide ja kartsinoomide kombineeritud esinemissageduses isastel, kuid mitte emastel rottidel. Bosentaani genotoksilisuse testide tulemused olid negatiivsed. Rottidel täheldati bosentaani toimet kerget kilpnäärmehormooni taseme kõikumist. Siiski ei leitud tõendeid selle kohta, et bosentaan võiks inimestel mõjutada kilpnäärme funktsiooni (türoksiin, TSH).

Bosentaani mõju mitokondrite funktsioonile pole teada.

Rottidel on inimeste terapeutilise annusega saavutatud plasmakontsentratsioonist 1,5 korda kõrgema plasmakontsentratsiooni korral näidatud bosentaani teratogeenset toimet. Teratogeenne mõju (sh pea, näo ja suuremate veresoonte väärarengud) sõltus annuse suurusest. Väärarengute sarnasus muude ET-retseptorite antagonistide puhul ja ET-geenipuudulikkusega hiirtel viitavad klassiefektile. Fertiilses eas naiste puhul tuleb kasutusele võtta sobivad ettevaatusabinõud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.6).

Endoteliini retseptori antagonistide korduvat manustamist närilistele on seostatud munandijuhade atroofia tekkimise ja fertiilsuse halvenemisega.

Isastel ja emastel rottidel teostatud viljakusealastes uuringutes pole ilmnenud mingit mõju spermatooside arvule, liikuvusele, elujõulisusele ega ka paaritumistegevusele või viljakusele inimeste raviannustest vastavalt 21 ja 43 korda kõrgemate eeldatavate plasmakontsentratsioonide juures. Samuti ei täheldatud mingit soovimatut mõju implanteerumata lootele ega loote implantatsioonile.

Munandijuhade veidi sagedamat atroofiat täheldati rottidel, kellele manustati suukaudselt bosentaani väikestes annustes 125 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 4 korda suuremad inimese maksimaalsest soovitatavast annusest ja väikseimad testitud annused) kahe aasta jooksul, kuid mitte suuremates annustes 1500 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 50 korda suuremad inimese maksimaalsest soovitatavast annusest) 6 kuu jooksul. Rotipoegade toksilisuse uuringus, milles raviti rotte alates 4. päevast *post partum* kuni täiskasvanueani, vähenes pärast võõrutamist munandite ja munandimanuste absoluutne kaal ja spermatooside arv munandimanustes. Täheldatud kõrvaltoimeteta tase oli vastavalt 21 korda (21. päeval *post partum*) ja 2,3 korda (69. päeval *post partum*) inimese raviannuse kontsentratsioonist suurem.

Siiski ei täheldatud 21. päeval *post partum* toimeid üldisele arengule, kasvule, tundlikkusele ning kognitiivsele funktsioonile ja reproduktioonivõimele 7-kordsete (isastel) ja 19-kordsete (emastel) inimestele ette nähtud raviannuste korral. Täiskasvanueas (69. päeval *post partum*) pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga laste raviannuse kontsentratsiooni 1,3 (isastel) ja 2,6 (emastel) korda ületavate annuste korral bosentaani toimeid ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum:

maisitärklis;
eelželatiniseeritud tärklis;
naatriumtärklisglükolaat (tüüp A);
povidoon;
glütseroolidibehenaat;
magneesiumstearaat.

Õhuke polümeerikate:

hüpromelloos;
glütserooltriatsetaat;
talk;
titaandioksiid (E171);
kollane raudoksiid (E172);
punane raudoksiid (E172);
etüülselluloos.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

Valgetes kõrgtihedast polüetüleenist pudelites ravim kasutada ära 30 päeva jooksul pärast esmast avamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

PVE-/PE-/PVDC-/alumiiniumblistrid:
Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Valged kõrgtihedast polüetüleenist pudelid:
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tracleer, 62,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
PVC/PE/PVDC/alumiinium-blisterpakendid, mis sisaldavad 14 õhukese polümeerikattega tabletti.
Karbis sisaldub 14, 56 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

Silikageelkuivatusainega valged suure tihedusega polüetüleenist pudelid, milles on 56 õhukese polümeerikattega tabletti
Karbid sisaldavad 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

Tracleer, 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid
PVC/PE/PVDC/alumiinium-blisterpakendid, mis sisaldavad 14 õhukese polümeerikattega tabletti.
Karbis sisaldub 56 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

Silikageelkuivatusainega valged suure tihedusega polüetüleenist pudelid, milles on 56 õhukese polümeerikattega tabletti
Karbid sisaldavad 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Tracleer, 62,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/02/220/001
EU/1/02/220/002
EU/1/02/220/003
EU/1/02/220/007

Tracleer, 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/02/220/004
EU/1/02/220/005
EU/1/02/220/008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. mai 2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. aprill 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tracleer, 32 mg dispergeeruvad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga dispergeeruv tablett sisaldab 32 mg bosentaani (*bosentanum*) (monohüdraadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks dispergeeruv tablett sisaldab 3,7 mg aspartaami (E951).

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Dispergeeruv tablett:

Kahvatukollase kuni valkja värvusega ristikukujulised tabletid, mille ühele küljele on markeeritud neli murdejoont ja teisele küljele on reljeefselt kirjutatud tekst „32“. Dispergeeruva tableti saab jagada neljaks võrdseks osaks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi WHO III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel koormustaluvuse parandamiseks ja sümptomite leevendamiseks. Efektiivsus on näidatud järgmistel juhtudel:

- primaarne (idiopaatiline ja pärilik) pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon;
- skleroderma korral sekundaarselt tekkinud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon ilma olulise interstitsiaalse kopsuhaigusega;
- pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, mis on seotud kaasasündinud šuntidega süsteemsest vereringest kopsuringesse ja Eisenmengeri sündroomiga.

Teatavat paranemist on näidatud ka pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni WHO II funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel (vt lõik 5.1).

Tracleer on näidustatud ka uute sõrme- ja varbahaavandite arvu vähendamiseks süsteemse skleroosi ja samaaegse sõrme- ja varbahaavandihaigusega patsientidel (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis

Tablette tuleb võtta suu kaudu hommikuti ja õhtuti, koos söögiga või ilma.

Dispergeeruv tablett tuleks panna lusikale, sinna pisut vett lisada, mille järgselt tuleks vedelikku enne alla neelamist lahustumise kiirendamiseks segada. Seejärel tuleks veel pisut vett lisada ja ravim alla neelata veendumaks, et kogu ravim on manustatud. Võimaluse korral tuleks kogu raviannuse sissevõtu

tagamiseks veel klaas vett juua. Dispergeeruvat tabletti saab vajadusel piki murdekohti poolitada (vt lõik 6.6).

Dispergeeruvat tabletti on uuritud ainult lastel. Biosaadavuse võrdlus dispergeeruvate ja õhukese polümeerikattega tablettide vahel täiskasvanud uuringus osalejatel näitas dispergeeruva tableti madalamat ekspositsiooni bosentaanile (vt lõik 5.2). Seetõttu tuleks neid kasutada vaid neil täiskasvanud patsientidel, kellele ei saa õhukese polümeerikattega tablette manustada.

Annustamine

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Ravi peab määrama ja jälgima ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi kogemusi omav arst. Pakendis on patsiendi hoiatuskaart olulise ohutuslase teabega, millest patsient peab olema teadlik enne ravi alustamist ja ravi ajal Tracleer'iga.

Täiskasvanud

Täiskasvanud patsientidel peab Tracleer'i algannuseks olema 62,5 mg kaks korda ööpäevas nelja nädala jooksul. Seejärel peaks ravimi annust suurendama säilitusannuseni 125 mg kaks korda ööpäevas. Samad soovitusel kehtivad ka Tracleer'iga ravi uuesti alustamisel pärast ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Lapsed

Farmakokineetilised andmed on näidanud, et pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lastel vanuses 1 aastast kuni 15 aastani olid bosentaani plasmakontsentratsioonid keskmiselt väiksemad kui täiskasvanud patsientidel ega suurenenud Tracleer'i annuse tõstmisega üle 2 mg/kg kehamassi kohta ega annustamise sageduse suurendamisega kahelt korralt ööpäevas kolme korrali ööpäevas (vt lõik 5.2). Annuse või annustamissageduse suurendamisega tõenäoliselt ei kaasne täiendavat kliinilist kasu.

Nende farmakokineetiliste tulemuste põhjal võib järeldada, et ravimi kasutamisel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga 1-aastastel ja vanematel lastel soovitatav algannus ja säilitusannus 2 mg/kg hommikul ja õhtul.

Bosentaani kasulikkust vastsündinute püsiva pulmonaalse hüpertensiooniga vastsündinutel ei ole tavaravi käigus tõestatud. Soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Ravi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni kliinilise halvenemise korral

Juhul, kui Tracleer'i ravi on kestnud vähemalt 8 nädalat (sihtannusega vähemalt 4 nädala jooksul), kuid kliiniline seisund on sellegipoolest halvenenud (nt 6-minutilise kõndimistesti jooksul läbitud vahemaa on ravieelsete mõõtmistega võrreldes vähenenud vähemalt 10%), tuleks kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi. Siiski on täheldatud, et teatud hulgal patsientidel, kel pole ilmnunud paranemistunnuseid pärast kaheksa nädalat kestnud Tracleer'i ravikuuri, võivad need ilmneda pärast täiendavat 4- kuni 8-nädalast ravikuuri.

Kui hoolimata ravist Tracleer'iga ilmneb hilisem kliinilise seisundi halvenemine (nt pärast mitmekuulist ravi), tuleb ravi uuesti hinnata. Osal patsientidest, kes pole piisaval määral reageerinud ravile Tracleer'iga annuses 125 mg kaks korda ööpäevas, võib sooritusvõime veidi paraneda, kui annust suurendatakse 250 mg-ni kaks korda ööpäevas. Tuleb teostada hoolikas kasu ja riski hindamine, võttes arvesse maksatoksilisuse sõltuvust annuse suurusest (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Ravi katkestamine

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel Tracleer'iga ravi järsu katkestamise kogemus on piiratud. Haiguse akuutset taaspuhkemist pole täheldatud. Siiski soovatakse annuseid vähendada järk-järgult (alandades annust kolmeks kuni seitsmeks päevaks poole annuseni), et vältida tagasilöögi

efektina tekkida võivad ohtlikku kliinilist halvenemist. Ravi katkestamise ajal soovitatakse patsienti eriti hoolikalt jälgida.

Juhul kui Tracleer'i kasutamisest otsustatakse loobuda, tuleb seda teha järk-järgult, samaaegselt alternatiivse ravi kasutuselevõtuga.

Süsteemne skleroos koos samaaegse sõrmehaavandihaigusega

Ravi peab alustama ja jälgima süsteemse skleroosi ravi kogemusega arst.

Pakendis on patsiendi hoiatuskaart olulise ohutuslase teabega, millest patsient peab olema teadlik enne ravi alustamist ja ravi ajal Tracleer'iga.

Täiskasvanud

Ravi Tracleer'iga tuleb alustada annusega 62,5 mg kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul ning seejärel suurendada säilitusannuseni 125 mg kaks korda ööpäevas. Samad soovitusel kehtivad ka Tracleer'iga ravi uuesti alustamisel pärast ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Kontrolliga kliiniliste uuringute kogemused selle näidustusega piirduvad 6 kuuga (vt lõik 5.1).

Patsiendi ravivastust ja vajadust ravi jätkata tuleb regulaarselt uuesti hinnata. Tuleb teha põhjalik kasu/riski analüüs, võttes arvesse bosentaani toksilisust maksale (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta alla 18-aastastel patsientidel puuduvad. Andmed Tracleer'i farmakokineetika kohta antud haigusega väikelastel puuduvad.

Eripopulatsioonid

Maksakahjustus

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidele on Tracleer vastunäidustatud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Kerge maksakahjustusega (nt Child-Pugh A klass) ei ole annuste kohandamine vajalik (vt lõiku 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustuse korral ei ole annuste kohandamine vajalik. Dialüüsi saavatel patsientidel ei ole annuste kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes
- Mõõdukas kuni raske maksakahjustus, nt Child-Pugh B või C klass (vt lõik 5.2)
- Maksa aminotransferaaside (nt aspartaadi aminotransferaas (ASAT) ja/võialaniini aminotransferaas (ALAT)) väärtused üle 3 korra suuremad normi ülemisest piirist (ULN; vt lõik 4.4)
- Tsüklosporiin A samaaegne manustamine (vt lõik 4.5)
- Rasedus (vt lõigud 4.4 ja 4.6)
- Fertiilses eas naised, kes ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.6)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tracleer'i efektiivsust pole tõestatud raske pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel. Kliinilise seisundi halvenedes tuleks kaaluda üleminekut ravile, mida soovitatakse juhul, kui haigus on raskes staadiumis (nt epoprostenool) (vt lõik 4.2).

Bosentaani kasu/ riski suhe pole tõestatud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni (WHO) klassifikatsiooni alusel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni I funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel.

Tracleer-ravi tohib alustada vaid juhul, kui süsteemne süstoolne vererõhk on kõrgem kui 85 mmHg.

Tracleer'i kasulikkus toimet olemasolevate sõrmehaavandite paranemisele ei ole tõendatud.

Maksa funktsioon

Maksa aminotransferaaside (nt aspartaat- jaalaniinaminotransferaas (ASAT ja/või ALAT)) aktiivsuse tõus sõltub manustatavast bosentaani annusest. Muutused maksaensüümides ilmnevad tavaliselt ravi esimese 26 nädala jooksul, kuid võivad tekkida ka hiljem ravi käigus (vt lõik 4.8). Nende tõusude põhjuseks võib osaliselt olla sapisoolade maksarakkudest eemaldamise konkureeriv inhibeerimine, kuid maksa funktsioneerimise häiretes võivad tõenäoliselt hõlmatud olla ka muud mehhanismid, mis pole veel täiesti selged. Ei välistata võimalust, et põhjus peitub bosentaani ladestumises maksarakkudesse, mis viib maksa võimalikku rasket kahjustumist põhjustava tsütolüüsini. Ei saa välistada ka immunoloogiliste mehhanismide mõju. Maksafunktsiooni häire oht võib suurened ka juhul, kui koos bosentaaniga manustatakse ravimeid, mis pärsvad sapisoolade ekspordipumba tööd, nt rifampitsiin, glibenklamiid ja tsüklosporiin A (vt lõigud 4.3 ja 4.5), kuid andmed selle kohta on piiratud.

Maksa aminotransferaaside aktiivsuse taset tuleb mõõta enne ravi algust ning järgnevalt kuuajaliste intervallidega kogu Tracleer-ravi ajal. Lisaks sellele tuleb maksa aminotransferaaside aktiivsuse taset mõõta 2 nädalat pärast igasugust annuse suurendamist.

Soovitused ALAT/ASAT-tasemete tõusu puhul

ALAT/ASAT aktiivsus Soovitused raviks ja jälgimiseks

$> 3 \text{ ja } \leq 5 \times \text{ULN}$	Tulemust tuleb kinnitada teise maksaanalüüsiga. Kinnituse saamisel tuleb teha konkreetsel juhul otsus, kas jätkata Tracleer'i kasutamist, võimalik, et vähendatud annusega, või katkestada Tracleer'i manustamine (vt lõik 4.2). Aminotransferaaside aktiivsuse taseme jälgimist tuleb jätkata vähemalt iga kahe nädala järel. Kui aminotransferaaside aktiivsuse tase langeb ravieelsele tasemele, tuleb kaaluda Tracleer-ravi jätkamist või ravi taaslustamist vastavalt järgnevalt kirjeldatud tingimustele.
$> 5 \text{ ja } \leq 8 \times \text{ULN}$	Tulemust tuleb kinnitada teise maksaanalüüsiga. Kinnituse saamisel tuleb katkestada ravi ja jälgida aminotransferaaside aktiivsuse taset vähemalt iga kahe nädala järel. Kui aminotransferaaside aktiivsuse tase langeb ravieelsele tasemele, tuleb kaaluda Tracleer-ravi taaslustamist vastavalt järgnevalt kirjeldatud tingimustele.
$> 8 \times \text{ULN}$	Ravi tuleb lõpetada ning Tracleer'i taaskasutamist ei peaks enam kaaluma.

Juhul, kui kliinilises pildis esineb ka maksakahjustusega seonduvaid sümptomeid, näiteks iiveldus, oksendamine, palavik, kõhuvalu, kollatõbi, ebataoline letargia või väsimus, gripile sarnanev sündroom (liigesevalu, lihasevalu, palavik), tuleb ravi peatada ja Tracleer'i ei tohi uuesti kasutada.

Ravi taaslustamine

Tracleer-ravi taaslustamist tuleb kaaluda vaid juhul, kui Tracleer-ravi võimalikud kasutegurid kaaluvad üles ravi võimalikud riskid ning juhul, kui maksa aminotransferaaside aktiivsuse tase jääb ravieelse mõõtmise piiridesse. Soovitatakse pidada nõu hepatoloogiga. Ravi taaslustamisel tuleks järgida lõigus 4.2 toodud üksikasjalikke juhiseid. **Aminotransferaaside aktiivsuse taset tuleb**

seejärel kontrollida 3 päeva möödumisel ravimi uuesti kasutamisest ning seejärel järgmise 2 nädala möödumisel. Pärast seda tuleks mõõtmisi teostada vastavalt eespool toodud soovitudele.

ULN = (*upper limit of normal*) = normi ülempiir

Hemoglobiini kontsentratsioon

Bosentaanraviga on leitud annusest sõltuv seos hemoglobiini kontsentratsiooni langusega (vt lõik 4.8). Bosentaaniga seostuv hemoglobiini taseme langus ei olnud platseebokontrolliga uuringutes progresseeruva loomuga ning see stabiliseerus pärast esimest 4 kuni 12 ravinädalat. Soovitatavalt tuleks hemoglobiini kontsentratsiooni määrata enne ravi alustamist, esimese nelja kuu jooksul igal kuul ning seejärel kord kvartalis. Kliiniliselt olulise hemoglobiini kontsentratsiooni languse ilmnemisel tuleks languse põhjuse ja võimaliku eriravi vajalikkuse määratlemiseks teostada täiendavaid analüüse ja uuringuid. Turuletulekujärgselt on esinenud aneemia juhte, mis vajasisid punaliblede ülekannet (vt lõik 4.8).

Fertiilses eas naised

Kuna Tracleer võib muuta hormonaalsed kontratseptiivid ebaefektiivseteks, ning arvestades ka pulmonaalse hüpertensiooni süvenemise ohtu raseduse ajal, samuti loomadel täheldatud teratogeenseid toimeid:

- võib Tracleer-ravi rasestumisvõimelistele naistele määrata vaid juhul, kui nad kasutavad efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning ravi eel tehtud rasedustest on andnud negatiivse tulemuse;
- ei tohi ravi ajal Tracleer'iga kasutada hormonaalseid kontratseptiive ainsa rasestumisvastase vahendina;
- on soovitatav teha ravi ajal igakuiseid rasedusteste, mis võimaldavad rasedust varakult avastada.

Lisateavet vt lõikudest 4.5 ja 4.6.

Pulmonaalne veno-oklusiivne haigus

Teatatud on kopsuturse juhtudest seoses vasodilataatoritega (peamiselt prostatsükliinid), kui neid kasutati pulmonaalse veno-oklusiivse haigusega patsientidel. Seetõttu tuleb pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendil Tracleer'i manustamise ajal tekkivate kopsuturse nähtude korral kaaluda seotud veno-oklusiivse haiguse võimalust. Turuletulekujärgselt on harva teatatud kopsutursest Tracleer'i saavatel patsientidel, kellel oli veno-oklusiivse haiguse kahtlus.

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga kaasuva vasaku vatsakese puudulikkusega patsiendid

Pulmonaalse hüpertensiooni ja sellega kaasuva vasaku vatsakese düsfunktsiooniga patsientidega pole eraldi uuringuid läbi viidud. Siiski on teostatud platseebokontrolliga uuring 1611 raske kroonilise südamepuudulikkusega patsiendiga (804 bosentaan- ja 807 platseeboravi saanud patsienti), keda raviti keskmiselt 1,5 aasta vältel (uuring AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). Uuringus ilmnis bosentaaniga ravi esimese 4...8 nädala jooksul suurenenud hospitaliseerimine kroonilise südamepuudulikkuse tõttu, mis võis olla tingitud vedelikupeetusest. Selles uuringus väljendus vedelikupeetus varajase kaalutõusu, alanenud hemoglobiini kontsentratsiooni ja alajäsemetursete suurenenud esinemissagedusena. Uurimuse lõpuks polnud bosentaan- ja platseeboravi saanud rühmade vahel erinevust südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseeritud patsientide arvus ega ka suremuses. Seega soovitatakse jälgida patsiente vedelikupeetusele viitavate nähtude suhtes (nt kehakaalu tõus). Seda eriti juhul, kui patsiendil esineb samaaegselt raske süstoolne düsfunktsioon. Sellisel juhul soovitatakse patsiendile määrata diureetikume või suurendada juba kasutatavate diureetikumide annuseid. Diureetikumravi tuleks kaaluda ka patsientide puhul, kellel ilmneb vedelikupeetuse tunnuseid juba enne Tracleer-ravi algust.

HIV infektsiooniga seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Tracleer'i kasutamisest patsientidel, kellel on HIV infektsiooniga seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon ja keda ravitakse retroviirusvastaste ravimitega, on kliiniliste uuringute kogemus piiratud (vt lõik 5.1). Bosentaani ja lopinaviiri+ritonaviiri koostoimeuuring tervetel uuritavatel näitas bosentaani plasmakontsentratsiooni tõusu maksimaalse tasemega esimesel 4 ravipäeval (vt lõik 4.5). Kui ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitoreid vajavatel patsientidel alustatakse ravi Tracleer'iga, tuleb patsienti hoolikalt jälgida Tracleer'i taluvuse suhtes, pöörates ravi algetapil erilist tähelepanu hüpotensiooni tekkimise riskile ja maksafunktsiooni analüüsidele. Bosentaani kasutamisel koos retroviirusvastaste ravimitega ei saa välistada maksatoksilisuse ja hematoloogiliste kõrvaltoimete tekke pikaajalise riski suurenemist. Et võivad tekkida koostoimed, eelkõige seoses bosentaani CYP450 süsteemi ensüüme indutseeriva toimega (vt lõik 4.5), ja mõjutada retroviirusvastaste ravimite tõhusust, tuleb neid patsiente hoolikalt jälgida ka HIV infektsiooni ravi tulemuste suhtes.

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega seotud sekundaarne pulmonaalne hüpertensioon

Bosentaani ohutust ja talutavust uuriti uurimuslikus kontrollrühmata 12-nädalases uuringus 11 patsiendiga, kellel oli raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (GOLD-i klassifikatsiooni järgi III aste) seotud sekundaarne pulmonaalne hüpertensioon. Täheldati hingamise minutimahu suurenemist ja hapnikuga küllastatuse vähenemist ning kõige sagedam kõrvaltoime oli düspnoe, mis bosentaani kasutamise katkestamisel kadus.

Teiste ravimite samaaegne kasutamine

Tracleer'i kasutamine samaaegselt tsüklosporiin A-ga on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Tracleer'i kasutamine samaaegselt glibenklamiidi, flukonasooli ja rifampitsiiniga ei ole soovitatav. Lisateavet vt lõigust 4.5.

Vältida tuleks ensüümide CYP3A4 ja CYP2C9 inhibiitorite samaaegset manustamist Tracleer'iga (vt lõik 4.5).

Abiaine

Tracleer'i 32 mg dispergeeruvad tabletid sisaldavad fenüülalaniini allikat (aspartaam - E951). See võib olla kahjulik fenüülketonuuria põdejatele. Prekliinilised ja kliinilised andmed puuduvad, et hinnata aspartaami kasutamist alla 12 nädala vanustel imikutel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Bosentaan on tsütokroom P450 (CYP) isoensüümide CYP2C9 ja CYP3A4 indutseerija. *In vitro* andmed annavad samuti tunnistust CYP2C19 induktsioonist. Seega vähenevad Tracleer'iga koosmanustamisel nende isoensüümide poolt metaboliseeritavate ainete plasmakontsentratsioonid. Tuleb arvestada võimalusega, et nende isoensüümide poolt metaboliseeritavate ravimite efektiivsus võib Tracleer'i manustamisel muutuda. Võimalik, et nende ravimite annuseid tuleb samaaegselt Tracleer'iga ravi alustamisel, annustamise muutmisel või ravi peatamisel korrigeerida.

Bosentaani metabolismis osalevad isoensüümid CYP2C9 ja CYP3A4. Nende isoensüümide pärssimine võib põhjustada bosentaani plasmakontsentratsiooni tõusu (vt ketokonasool). Isoensüümi CYP2C9 inhibiitorite mõju bosentaani kontsentratsioonile pole uuritud. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega.

Flukonasool ning teised CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitorid. Tracleer'i manustamine koos flukonasooliga, mis pärssib peamiselt isoensüümi CYP2C9, aga mingil määral ka isoensüümi CYP3A4, võib põhjustada bosentaani plasmakontsentratsiooni suurt tõusu. Nende ainete kombineerimist ei soovitata. Samal põhjusel ei soovitata ka isoensüümi CYP3A4 tugevate inhibiitorite (nt ketokonasool,

itrakonasool või ritonaviir) ning isoensüümi CYP2C9 inhibiitorite (nt vorikonasooli) manustamist koos Tracleer'iga.

Tsüklosporiin A. Tracleer'i ja tsüklosporiin A (kaltsineuriini inhibiitor) koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõiku 4.3). Koosmanustamisel oli bosentaani minimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 30 korda kõrgem kui bosentaani eraldi manustamise järel mõõdetud kontsentratsioon. Bosentaani püsikontsentratsioonid olid 3 kuni 4 korda kõrgemad kui bosentaani eraldi manustamisel. Selle koosmõju toimemehhanism seisneb tõenäoliselt tsüklosporiini pärssivas toimes bosentaani hepatotsüütidesse vastuvõtmisele transportvalkude vahendusel. Tsüklosporiin A (CYP3A4 substraat) kontsentratsioon veres langes ligikaudu 50% võrra. Seda põhjustab väga tõenäoliselt CYP3A4 indutseerimine bosentaani poolt.

Takroliimus, siroliimus. Tracleer'i ning takroliimuse või siroliimuse koosmanustamist ei ole inimese puhul uuritud, kuid Tracleer'i ning takroliimuse või siroliimuse koosmanustamine võib kaasa tuua bosentaani suurenenud plasmakontsentratsiooni analoogselt tsüklosporiin A koosmanustamisega. Kaasnev Tracleer-ravi võib vähendada takroliimuse ja siroliimuse plasmakontsentratsiooni. Seetõttu ei ole soovitatav Tracleer'i ning takroliimust ja siroliimust koos kasutada. Kombinatsioonravi vajavaid patsiente tuleks hoolikalt jälgida Tracleer'iga seotud kõrvaltoimete ning takroliimuse ja siroliimuse plasmakontsentratsioonide suhtes.

Glibenklamiid. Kui koos glibenklamiidiga (CYP3A4 substraat) manustati viie päeva jooksul kaks korda ööpäevas 125 mg bosentaani, vähenes glibenklamiidi plasmakontsentratsioon 40% võrra. Samas vähenes tõenäoliselt oluliselt ka hüpoglükeemiline toime. Bosentaani plasmakontsentratsioon vähenes samuti 29% võrra. Lisaks sellele täheldati kaasuvat ravi saavatel patsientidel ka aminotransferaaside aktiivsuse taseme tõusu. Nii glibenklamiid kui ka bosentaan pärssivad sapisoolade ekspordipumba tööd. See võiks seletada aminotransferaaside aktiivsuse tõusu. Neid aineid ei tohi koos kasutada. Teiste sulfonüüluurea preparaatidega koostoimete kohta andmed puuduvad.

Rifampitsiin. Bosentaani manustamisel üheksale tervele vabatahtlikule 7 päeva jooksul annuses 125 mg kaks korda ööpäevas koos tugeva CYP2C9 ja CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga vähenes bosentaani plasmakontsentratsioon 58% võrra ning üksikjuhul isegi peaaegu 90%. Seetõttu tuleb arvestada, et manustades koos rifampitsiiniga väheneb oluliselt bosentaani efektiivsus. Rifampitsiini ja Tracleer'i samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Puuduvad andmed teiste CYP3A4 indutseerijate, näiteks karbamasepiini, fenobarbitaali, fenütoiini ja naistepuna samaaegse kasutuse kohta, kuid eeldatavalt väheneb nende samaaegsel manustamisel süsteemne ekspositsioon bosentaanile. Ei saa välistada kliiniliselt olulist efektiivsuse vähenemist.

Lopinaviir+ritonaviir (ja teised ritonaviiri võimendatud proteaasi inhibiitorid). Bosentaani manustamisel 125 mg kaks korda ööpäevas koos lopinaviir + ritonaviiriga 400+100 mg kaks korda ööpäevas 9,5 päeva jooksul tervetele vabatahtlikele olid bosentaani algsed minimaalsed plasmakontsentratsioonid ligikaudu 48-kordsed, võrreldes tasemetega, mida mõõdeti pärast bosentaani manustamist ainsa ravimina. 9. päeval olid bosentaani plasmakontsentratsioonid ligikaudu 5 korda suuremad kui ainult bosentaani manustamisel. Seda toimet põhjustab tõenäoliselt ritonaviiri inhibeeriv toime hepatotsüütidesse vastuvõtmisele transportvalkude vahendusel ja CYP3A4-le, mis vähendas bosentaani kliirensit. Samaaegsel manustamisel lopinaviiri+ritonaviiriga või teiste ritonaviiri võimendatud proteaasi inhibiitoritega tuleb jälgida patsiendil Tracleer'i taluvust.

Pärast samaaegset manustamist bosentaaniga 9,5 päeva jooksul vähenesid lopinaviiri ja ritonaviiri tasemed plasmas kliiniliselt ebaolulisel määral (vastavalt ligikaudu 14% ja 17%). Kuid bosentaani täielikku indutseerimist võidi mitte saavutada ning ei saa välistada ka proteaasi inhibiitorite edasist vähenemist. Soovitatav on piisavalt jälgida HIV ravi. Samasugust toimet võib eeldada ka teiste ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitoritega (vt lõik 4.4).

Teised retroviirusvastased ained. Teiste turustatavate retroviirusvastaste ainete kohta ei saa andmete puudumisel konkreetseid soovitusi anda. Nevirapiini märgatava hepatotoksilisuse tõttu, mis võib kumuleeruda bosentaani toksilise toimega maksale, ei ole seda kombinatsiooni soovitatav kasutada.

Hormonaalsed kontratseptiivid. Bosentaani manustamine annuses 125 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul koos suukaudse rasestumisvastase vahendi ühekordse annusega, mis sisaldas 1 mg noretisterooni ja 35 mikrogrammi etünnüülöstradioli, vähendas noretisterooni ja etünnüülöstradioli AUC-d vastavalt 14% ja 31%. Mõnel indiviidil vähenes ekspositsioon vastavalt 56% ja 66%. Seetõttu ei peeta ainult hormoonidel põhinevate rasestumisvastaste vahendite kasutamist olenemata nende manustamistest (s.t suukaudsed, süstitavad, transdermaalsed või implanteeritavad ravimvormid) usaldusväärseks rasestumisvastaseks meetodiks (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Varfariin. Bosentaani manustamisel annuses 500 mg kaks korda ööpäevas kuue päeva jooksul vähenes nii S-varfariini (CYP2C9 substraat) kui ka R-varfariini (CYP3A4 substraat) plasmakontsentratsioon vastavalt 29% ja 38% võrra. Bosentaani ja varfariini koosmanustamine pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel pole kliinilises praktikas põhjustanud kliiniliselt olulisi muutusi INR-i (*International Normalized Ratio*) väärtustes ega ka varfariini annuses (lähtetaseme võrdlus kliiniliste uuringute lõpus määratud tasemega). Lisaks sellele oli uuringu käigus INR-i muutuste või kõrvaltoimete tõttu teostatud varfariini annuse korrigeerimise sagedus bosentaan- ja platseeboravi saanud patsientidel sarnane. Bosentaanravi alustamisel pole vajalik varfariini ja muude sarnaste suukaudselt manustatavate antikoagulantide annuste korrigeerimine, kuid siiski soovitatakse hoolikalt jälgida INR-i taset (eriti bosentaanravi alustamisel ja tiitrimisperioodil).

Simvastatiin. Bosentaaniga koosmanustamisel annuses 125 mg kaks korda ööpäevas viie päeva jooksul vähenesid simvastatiini (CYP3A4 substraat) ja selle aktiivse metaboliidi beeta-hüdroksühappe plasmakontsentratsioonid vastavalt 34% ja 46% võrra. Simvastatiini ja bosentaani koosmanustamine ei mõjutanud bosentaani plasmakontsentratsiooni. Kaaluda tuleks kolesteroolitaseme jälgimist ja järgnevat annuste korrigeerimist.

Ketokonasool. Bosentaani manustamisel 6 päeva jooksul annuses 62,5 mg kaks korda ööpäevas koos ketokonasooliga (tugev isoensüümi CYP3A4 inhibiitor) tõusis bosentaani plasmakontsentratsioon ligikaudu kaks korda. Tracleer'i annuste korrigeerimist ei peeta vajalikuks. Ehkki seda pole *in vivo* katsetega näidatud, eeldatakse, et bosentaani plasmakontsentratsioon tõuseb ka muude tugevate isoensüüm CYP3A4 inhibiitorite (nt itrakonasool või ritonaviir) manustamisel. Siiski võib patsientidel, kes on aeglased CYP2C9 metaboliseerijad, esineda isoensüümi CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel oht bosentaani plasmakontsentratsiooni selliseks tõusuks, mis võib esile kutsuda kahjulikke kõrvaltoimeid.

Epoprostenool. Piiratud andmed uuringust (AC-052-356, BREATHE-3), kus 10 lapsele manustati koos bosentaani ja epoprostenooli, näitavad, et nii ühe- kui mitmeannuselise manustamise puhul olid bosentaani C_{max} - ja AUC-väärtused sarnased nii pideva epoprostenooli infusiooniga patsientidel kui ka ilma selleta (vt lõiku 5.1).

Sildenafil. Bosentaani manustamine tervetele vabatahtlikele kuue päeva jooksul annuses 125 mg kaks korda ööpäevas (tasakaaluolekus) koos sildenafiliga annuses 80 mg kolm korda ööpäevas (tasakaaluolekus) tingis sildenafili AUC 63% vähenemise ja bosentaani AUC 50% suurenemise. Preparaate samaaegselt manustades tuleb olla ettevaatlik.

Tadalafiil. Bosentaani korduvate annuste (125 mg kaks korda ööpäevas) samaaegsel manustamisel vähenes tadalafiili (40 mg üks kord ööpäevas) süsteemne kontsentratsioon 42% ja C_{max} 27%. Tadalafiil bosentaani ega selle metaboliitide kontsentratsiooni (AUC ja C_{max}) ei mõjutanud.

Digoksiin. Bosentaani manustamisel 7 päeva jooksul annuses 500 mg kaks korda ööpäevas koos digoksiiniga langesid digoksiini AUC, C_{max} ja C_{min} vastavalt 12%, 9% ja 23% võrra. Selle koosmõju põhjus võib peituda p-glükoproteiini induktsioonis. See koosmõju ei oma tõenäoliselt kliinilist tähtsust.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (teratogeensust, embrüotoksilisust; vt lõik 5.3). Tracleer'i kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad usaldusväärsed andmed. Võimalik risk inimestele on siiani teadmata. Tracleer on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised

Enne Tracleer'iga ravi alustamist fertiilses eas naistel tuleb veenduda, et nad ei ole rasedad, anda sobivat nõu usaldusväärsede rasestumisvastaste meetodite kohta ja alustada usaldusväärse rasestumisvastase meetodi kasutamist. Patsiendid ja ravimi ordineerijad peavad olema teadlikud, et võimalike farmakokineetiliste koostoitmete tõttu võib, Tracleer pärssida hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite mõju (vt lõik 4.5). Seega ei tohi fertiilses eas naised piirduda ainsa vahendina hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega (sh suukaudsed, süstitavad, transdermaalsed või implanteeritavad ravimvormid), vaid peavad sinna juurde kasutama mõnda täiendavat või alternatiivset usaldusväärset meetodit. Kui on kahtlusi selle suhtes, millist nõu rasestumisvastaste vahendite kohta konkreetsele patsiendile anda, on soovitatav konsulteerida günekoloogiga. Kuna hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine Tracleer-ravi ajal võib ebaõnnestuda, ning arvestades ka pulmonaalse hüpertensiooni tugeva süvenemise ohtu raseduse ajal, on raseduse varase avastamise võimaldamiseks soovitatav teha igakuiseid rasedusteste.

Imetamine

Ühe haigusjuhu andmetes kirjeldatakse bosentaani madala kontsentratsiooni leidu rinnapiimas. Puudub piisav teave bosentaani toimest rinnaga toidetavale imikule. Riski rinnaga toidetavale imikule ei saa välistada. Imetamine ei ole Tracleer'iga ravi ajal soovitatav.

Fertiilsus

Loomkatsed näitasid toimeid munanditele (vt lõik 5.3). Kliinilises uuringus, millega uuriti bosentaani toimeid pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga meessoost patsientide munandite funktsioonile, vähenes 6 patsiendil 24-st (25%) pärast 6-kuulist ravi bosentaaniga sperma kontsentratsioon ravieelse tasemega võrreldes vähemalt 50%. Nende leidude ja mittekliiniliste andmete põhjal ei saa välistada bosentaani võimalikku kahjulikku toimet meeste spermatogeneesile. Pärast ravi bosentaaniga ei saa välistada selle pikaajalist toimet poiste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tracleer'i otsese toime hindamiseks autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud. Tracleer võib siiski põhjustada hüpotensiooni pearingluse, häguse nägemise või minestuse sümptomitega ning see võib kahjustada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

20 platseebokontrolliga ja erinevate terapeutiliste näidustustega uuringutes raviti bosentaaniga erinevate näidustustega kokku 2486 patsienti annustes alates 100 mg kuni 2000 mg ööpäevas ning 1838 patsienti raviti platseeboga. Ravi keskmine kestus oli 45 nädalat. Kõrvaltoimetena määratleti reaktsioone, mida esines vähemalt 1%-l bosentaani kasutanud patsientidest ja vähemalt 0,5% suurema sagedusega kui platseeborühmas. Kõige sagedamad kõrvaltoimed on peavalu (11,5%), turse/vedelikupeetus (13,2%), maksafunktsiooni analüüsides kõrvalekalded (10,9%) ja aneemia / hemoglobiinitaseme langus (9,9%).

Bosentaanraviga on seostatud annusega seotud maksa aminotransferaaside taseme tõuse ja hemoglobiinitaseme vähenemisi (vt lõik 4.4).

20 platseebokontrolliga uuringus ja turuletuleku järgselt bosentaaniga esinenud kõrvaltoimeid järjestatakse vastavalt nende esinemissagedusele alljärgneva kokkuleppe alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed on igas sagedusgrupis ära toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Üldise andmekogumi ja heakskiidetud näidustuste vahel kliiniliselt olulisi erinevusi kõrvaltoimetes ei täheldatud.

Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia, hemoglobiinitaseme langus (vt lõik 4.4)
	Teadmata	Aneemia või hemoglobiinitaseme langus, mille tõttu vajatakse vere punaliblede ülekannet ¹
	Aeg-ajalt	Trombotsütopeeniat ¹
	Aeg-ajalt	Neutropeeniat, leukopeeniat ¹
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkusreaktsioonid (sh dermatiit, kihelus ja lööve) ²
	Harv	Anafülaksia ja/või angioödeem ¹
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu ³
	Sage	Sünkoop ^{1, 4}
Silma kahjustused	Teadmata	Hägune nägemine ¹
Südame häired	Sage	Palpitatsioonid ^{1, 4}
Vaskulaarsed häired	Sage	Õhetus
	Sage	Hüpotensioon ^{1, 4}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Ninakinnisus ¹
Seedetrakti häired	Sage	Gastroösofageaalne reflukshaigus Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsis (vt lõik 4.4)
	Aeg-ajalt	Aminotransferaasi tasemete tõus seoses hepatiidi (sh olemasoleva hepatiidi võimalik ägenemine) ja/või kollatõvega ¹ (vt lõik 4.4)
	Harv	Maksatsirroos, maksapuudulikkus ¹
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Erüteem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Ödeem, vedelikupeetus ⁵

¹ Turuletulekujärgsete kogemuste käigus saadud andmed, esinemissagedus põhineb platseebokontrolliga kliinilise uuringu andmete statistilisel modelleerimisel.

² Ülitundlikkusreaktsioonidest teatati 9,9%-l bosentaani kasutanud patsientidest ja 9,1%-l platseeborühma patsientidest.

³ Peavalust teatati 11,5%-l bosentaani kasutanud patsientidest ja 9,8%-l platseeborühma patsientidest.

⁴ Seda tüüpi reaktsioonid võivad olla seotud ka olemasoleva haigusega.

⁵ Ödeemist või vedelikupeetusest teatati 13,2%-l bosentaani kasutanud patsientidest ja 10,9%-l platseeborühma patsientidest.

Turuletulekujärgsel perioodil esines pärast pikaajalist Tracleer-ravi harvadel juhtudel seletamatut maksatsirroosi patsientidel, kellel oli mitu kaasuvat haigust ja samaaegset ravi. Harva on teatatud ka maksapuudulikkusest. Need juhtumid rõhutavad maksafunktsiooni igakuise kontrollimise nõude range järgimise tähtsust Tracleer-ravi ajal (vt lõik 4.4).

Lapsed

Kontrollrühmata kliinilised uuringud lastel

Ohutusprofiil esimeses lastel läbi viidud õhukese polümeerikattega tableti avatud, kontrollrühmata uuringus (BREATHE-3: $n = 19$, mediaanne vanus 10 aastat [vahemikus 3–15 aastat], bosentaan 2 mg/kg kaks korda ööpäevas; ravi kestus 12 nädalat) oli sarnane näitajatega, mida täheldati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanud patsientidel keskses uuringutes. BREATHE-3 puhul olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed õhetus (21%), peavalu ja kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates (mõlemad 16%).

Bosentaani 32 mg disperseeruva tableti ravimvormiga läbiviidud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga laste kontrollrühmata uuringute FUTURE 1/2 ja FUTURE 3/jätku-uuringu koondanalüüs hõlmas kokku 100 last, keda raviti bosentaaniga annuses 2 mg/kg kaks korda ööpäevas ($n = 33$), 2 mg/kg kolm korda ööpäevas ($n = 31$) või 4 mg/kg kaks korda ööpäevas ($n = 36$). Uuringusse kaasamisel olid kuus patsienti vanuses 3 kuud kuni 1 aasta, 15 last vanuses 1 aasta kuni vähem kui 2 aastat ja 79 olid vanuses 2 kuni 12 aastat. Ravi mediaanne kestus oli 71,8 nädalat (vahemikus 0,4...258 nädalat).

Selle laste kontrollrühmata uuringute koondanalüüsi ohutusprofiil sarnanes pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanute keskses uuringutes täheldatud profiiliga, välja arvatud infektsioonide osas, mida esines sagedamini kui täiskasvanutel (69,0% vs 41,3%). See erinevus infektsioonide esinemissageduses võib osaliselt tuleneda ravi pikemast mediaansest kestusest lastel (mediaan 71,8 nädalat) võrreldes täiskasvanutega (mediaan 17,4 nädalat). Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid ülemiste hingamisteede infektsioonid (25%), pulmonaalne (arteriaalne) hüpertensioon (20%), nasofarüngiit (17%), palavik (15%), oksendamine (13%), bronhiit (10%), kõhuvalu (10%) ja kõhulahtisus (10%). Patsientidel vanuses üle või alla 2 aasta olulisi erinevusi kõrvaltoimete esinemissageduses ei olnud, kuid see põhineb ainult 21 lapsel vanuses alla 2 aasta, sealhulgas 6 lapsel vanuses 3 kuust kuni 1 aastani. Maksaanalüüsides kõrvaltoimeteid ja aneemiat / hemoglobiinitaseme langust esines kõrvaltoimetena vastavalt 9% ja 5% patsientidest.

Vastsündinute püsiva pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidega läbi viidud randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus (FUTURE-4) raviti kokku 13 vastsündinut bosentaani disperseeruva tableti ravimvormiga annuses 2 mg/kg kaks korda ööpäevas (8 patsienti said platseebot). Bosentaan- ja platseeboravi mediaanne kestus oli vastavalt 4,5 päeva (vahemikus 0,5...10,0 päeva) ja 4,0 päeva (vahemikus 2,5...6,5 päeva). Kõige sagedamad kõrvaltoimed bosentaani ja platseeboga ravitud patsientidel olid vastavalt aneemia või hemoglobiinitaseme langus (7 ja 2 patsienti), generaliseerunud turse (3 ja 0 patsienti) ja oksendamine (2 ja 0 patsienti).

Laboratoorsed kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed maksafunktsioonide analüüsides

Kliinilises programmis ilmnesid maksa aminotransferaaside tasemete annusest sõltuvad tõusud üldiselt ravi esimese 26 nädala jooksul, tekkisid tavaliselt järk-järgult ja olid enamasti asümptomaatilised. Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud harvadest maksatsirroosi ja maksapuudulikkuse juhtudest.

Selle kõrvaltoime mehhanism on ebaselge. Selline aminotransferaaside aktiivsuse tõus võib ravi jätkamisel Tracleer'i säilitusannusega või pärast annuse vähendamist spontaanselt pöörduda, kuid vajalikuks võib osutuda ka ravi katkestamine või lõpetamine (vt lõik 4.4).

20 integreeritud platseebokontrolliga uuringus täheldati aminotransferaaside aktiivsuse taset $\geq 3 \times \text{ULN}$ 11,2%-l bosentaanravi saanud patsientidest. Platseebogrupis oli vastav näitaja 2,4%. Tõuse kuni $\geq 8 \times \text{ULN}$ täheldati 3,6% bosentaaniga ravitud patsientidest ja 0,4% platseeboga ravitud patsientidest. Aminotransferaaside tasemete tõuse seostati bilirubiinitaseme tõusuga ($\geq 2 \times \text{ULN}$) ilma tõenditeta biliaarse obstruktsiooni kohta 0,2% (5 patsiendil) bosentaani rühmas ja 0,3% (6 patsiendil) platseeborühmas.

Laste kontrollrühmata uuringutes FUTURE 1/2 ja FUTURE 3/jätku-uuring täheldati 100 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lapse andmete koondanalüüsis 2% patsientidest maksa aminotransferaaside taseme tõusu $\geq 3 \times \text{ULN}$.

Uuringus FUTURE-4, milles osalenud vastsündinute püsiva pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga 13 vastsündinut raviti bosentaaniga annuses 2 mg/kg kaks korda ööpäevas vähem kui 10 päeva (vahemikus 0,5–10,0 päeva), maksa aminotransferaaside taseme tõusu ravi ajal $\geq 3 \times \text{ULN}$ ei esinenud, kuid 3 päeva möödumisel bosentaanravi lõpetamisest tekkis üks hepatiidijuhtum.

Hemoglobiin

Täiskasvanute platseebokontrolliga uuringutes teatati hemoglobiini kontsentratsiooni langusest kuni alla 10 g/l võrreldes lähtetasemega 8,0% bosentaanravi saanud patsientidest ja 3,9% platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

Laste kontrollrühmata uuringutes FUTURE 1/2 ja FUTURE 3/jätku-uuring täheldati 100 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendi andmete koondanalüüsis 10,0% patsientidest hemoglobiinitaseme langust ravieelselt tasemelt alla 10 g/dl. Langust alla 8 g/dl ei esinenud.

Uuringus FUTURE-4 osalenud vastsündinute püsiva pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga bosentaaniga ravitud 13 vastsündinust langes 6 vastsündinul ravieelselt referentsvahemikus olnud hemoglobiinitase ravi ajal alla normaalse taseme alampiiri.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervetele uurimiselastele on bosentaani manustatud ühekordse annusena kuni 2400 mg ning kuni 2000 mg ööpäevas 2 kuu jooksul patsientidele, kellel esinesid teised haigused kui pulmonaalne hüpertensioon. Kõige sagedasem kõrvaltoime oli kerge kuni mõõduka tugevusega peavalu.

Suur üleannus võib põhjustada väljendunud hüpotensiooni, mis vajab aktiivset kardiovaskulaarsüsteemi toetavat ravi. Turuletulekujärgselt on teatatud ühest üleannustamise juhust, mil täiskasvanud meespatsient manustas 10 000 mg Tracleer'i. Tal tekkisid järgmised sümptomid: iiveldus, oksendamine, hüpotensioon, pearinglus, higistamine ja nägemise ähmastumine. Vererõhku toetava ravi abil paranes ta 24 tunni jooksul täielikult. Märkus: bosentaan ei ole dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hüpertensioonivastased ained, ATC-kood: C02KX01

Toimemehhanism

Bosentaan on kahetoimeline endoteliiniireseptori antagonist (ERA), mille afiinsus avaldub nii endoteliin-A kui ka endoteliin-B (ET_A ja ET_B) retseptorite suhtes. Bosentaan vähendab nii pulmonaalset kui ka süsteemset veresoontõnna resistentsust, põhjustades sellega südame minutimahu suurenemise ilma südame löögisagedust tõstmata.

Neurohormoon endoteliin-1 (ET-1) on üks võimsamaid teadaolevaid vasokonstriktoreid ning võib soodustada ka fibroosi, rakkude proliferatsiooni, südame hüpertroofiat ja remodelleerumist. Tal on ka

proinflammatoorne toime. Need toimed on vahendatud endoteliini seondumisega endoteelil ja veresoonte silelihasrakkudel asuvate ET_A - ja ET_B -retseptoritega. $ET-1$ kontsentratsiooni suurenemine kudedes ja plasmas kaasub paljude kardiovaskulaarsete ning sidekoe haigustega (sh pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni, skleroderma, ägeda ja kroonilise südamepuudulikkuse, müokardi isheemia, süsteemse hüpertensiooni ja ateroskleroosiga). See viitab $ET-1$ patogeensele rollile nende haiguste puhul. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ja südamepuudulikkuse puhul on endoteliinireseptori antagonismi puudumisel $ET-1$ kontsentratsioon tugevas korrelatsioonis haiguse raskuse ja prognoosiga.

Bosentaan võistleb $ET-1$ ja teiste ET -peptiididega nii ET_A - kui ka ET_B -retseptoritega seondumises, ilmutades ET_A -retseptorite suhtes pisut suuremat affiinsust kui ET_B -retseptorite suhtes (vastavalt $K_i = 4,1 \dots 43$ nanomolaar ja $K_i = 38 \dots 730$ nanomolaar). Bosentaan antagoniseerib ainult ET -retseptoreid ega seonu muude retseptoritega.

Efektiivsus

Loomudelid

Pulmonaalse hüpertensiooni loomudelites vähendas bosentaani pidev suukaudne manustamine pulmonaalset vaskulaarset resistentsust ja soodustas kopsu veresoonekonna ja parema vatsakese hüpertroofia taandarenemist. Kopsufibroosi loomudelid vähendas bosentaan kollageeni ladestumist kopsudesse.

Efektiivsus pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanutel

WHO klassifikatsiooni alusel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (primaarse pulmonaalse hüpertensiooni või peamiselt sklerodermaga kaasuva sekundaarse pulmonaalse hüpertensiooni) III...IV funktsionaalsesse klassi kuuluvate täiskasvanud patsientidega on läbi viidud kaks randomiseeritud topeltpimedat mitmekeskuselist platseebokontrolliga uuringut, millest ühes osales 32 (uuring AC-052-351) ja teises 213 (uuring AC-052-352, BREATHE-1) isikut. Pärast 4-nädalast bosentaani manustamist annuses 62,5 mg kaks korda ööpäevas määrati uuringus AC-052-351 uuritavaks säilitusannuseks 125 mg kaks korda ööpäevas ja uuringus AC-052-352 oli selleks 250 mg kaks korda ööpäevas.

Bosentaan lisati patsientide käimasolevasse raviplaani, mis võis sisaldada erinevas kombinatsioonis antikoagulante, vasodilataatoreid (nt kaltsiumkanali blokaatorid), diureetikume, hapnikku ja digoksiini, kuid mitte epoprostenooli. Kontrollgrupile manustati platseebot ja seni kasutatud ravimeid.

Mõlema uuringu puhul hinnati esmase tulemusnäitajana muutust 6-minutilisel kõndimisel läbitud vahemaa; esimeses uuringus 12 nädala möödumisel ja teises uuringus 16 nädala möödumisel. Mõlemas uuringus paranes bosentaaniga ravi tulemusel oluliselt füüsiline võimekus. Platseebo suhtes korregeeritud läbitud vahemaa pikenemine lähtetasemega võrreldes (esmane tulemusnäitaja mõlemas uuringus) oli vastavalt 76 meetrit ($p = 0,02$; t-test) ja 44 meetrit ($p = 0,0002$; Manni-Whitney U-analüüs). Erinevused 125 mg kaks korda ööpäevas ja 250 mg kaks korda ööpäevas bosentaani saanud uuringugruppide vahel polnud statistiliselt olulised, kuid 250 mg saanud ravirühmas võis täheldada trendi enam paranenud sooritusvõime suunas.

Läbitava vahemaa pikenemine oli märgatav 4 nädala ja ilmselge 8 nädala möödumisel ravi algusest ning paranenud tulemused püsisid teatud patsientidel topeltpimedat ravikuuri käigus kuni 28 nädalat.

Vastuste retrospektiivne analüüs, mis põhines 95 patsiendi käies läbitud vahemaa muutustel, WHO funktsionaalsel klassil ja düspnoel ning kes olid randomiseeritud platseebokontrolliga uuringutesse ja said 125 mg bosentaani 2 korda ööpäevas, näitas, et 8. nädalal olid 66 patsienti paranenud, 22 patsienti stabiilsed ja 7 patsiendi seisund oli halvenenud. Neist 22-st, kelle seisund oli 8. nädalal stabiilne, 6 patsienti paranesid 12./16. nädalal ning 4 seisund oli ravi algusega võrreldes halvenenud. Neist 7-st, kelle seisund oli 8. nädalaks halvenenud, ilmutasid kolm patsienti 12. kuni 16. nädalal paranemise märke ning 4 seisund oli ravi algusega võrreldes halvenenud.

Invasiivseid hemodünaamilisi parameetreid hinnati ainult esimeses uuringus. Ravi bosentaaniga viis südameindeksi olulise suurenemiseni, mida seostati kopsuarteri rõhu, pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse ja parema koja keskmise rõhu olulise alanemisega.

Bosentaanravi tulemusena täheldati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni sümptomite leevenemist. Kõndimistestide ajal teostatud düspnoe mõõtmised näitasid bosentaanravi saavatel patsientidel seisundi paranemist. Uuringu AC-052-352 alguses klassifitseeriti 92% 213-st patsiendist WHO III funktsionaalsesse klassi ja 8% IV klassi. Bosentaanravi tulemusena paranes WHO funktsionaalne klass 42,4%-l patsientidest (platseeborühmas 30,4%-l). Üldine muutus WHO funktsionaalse klassi osas oli mõlemas uuringus bosentaanravi saanud patsientidel platseeboravi saanutest oluliselt parem. 28. nädalal võis platseeboraviga võrreldes täheldada bosentaanravi olulist seost kliinilise halvenemise määra vähenemisega (vastavalt 10,7% ja 37,1%; $p = 0,0015$).

Mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (AC-052-364 [EARLY]) manustati 185 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendile, kes kuulusid WHO II funktsionaalsesse klassi (kõndisid ravi algul 6-minutiga keskmiselt 435 meetrit), 62,5 mg bosentaani kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul ja seejärel 6 kuu jooksul 125 mg kaks korda ööpäevas ($n = 93$) või platseebot ($n = 92$). Uuringusse kaasatud patsientidel ei olnud pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni varem ravitud ($n = 156$) või kasutati sildenafili stabiilset annust ($n = 29$). Esimesed kaastulemusnäitajad olid kopsuringe vaskulaarse resistentsuse muutus protsentides ja 6-minutilise kõndimistesti vahemaa muutus ravi algusega võrreldes 6 kuu pärast, võrreldes platseeboga. Järgmises tabelis on näidatud uuringuplaanis eelnevalt ette nähtud analüüside tulemused.

	Kopsuveresoonte vastupanu (düüni sek/cm⁵)		6-minutilise kõndimistesti vahemaa (m)	
	Platseebo ($n=88$)	Bosentaan ($n=80$)	Platseebo ($n=91$)	Bosentaan ($n=86$)
Ravi algul; keskmine (standardhälve)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Muutus ravi algusega võrreldes; keskmine (standardhälve)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Raviefektid	-22.6%		19	
95% usaldusvahemik	-34, -10		-4, 42	
P-väärtus	< 0,0001		0,0758	

Ravi bosentaaniga seostati haiguse kliinilise süvenemise aeglustumisega, mida määratleti komplekselt sümptomite progresseerumise, pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni tõttu hospitaliseerimise ja surmana, võrreldes platseebo kasutamisega (proportsionaalne riski vähenemine 77%, 95% usaldusvahemik [CI] 20–94%, $p = 0,0114$). Raviefekti näitas sümptomite progresseerumise näitaja paranemine. Bosentaani grupis esines üks pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni süvenemisega seotud hospitaliseerimine ja platseebo grupis kolm hospitaliseerimist. Kummaski grupis esines 6-kuulise topeltpimedas uuringu ajal ainult üks surmajuht, seetõttu ei ole võimalik elulemuse kohta järeldusi teha.

Pikaajalised andmed koostati kõigi 173 patsiendi põhjal, keda raviti bosentaaniga kontrollitud faasis ja/või kes viidi uuringu EARLY avatud jätkufaasis platseebolt bosentaanile üle. Bosentaanravi keskmine kestus oli $3,6 \pm 1,8$ aastat (kuni 6,1 aastat), kusjuures 73% patsientidest raviti vähemalt 3 aastat ja 62% vähemalt 4 aastat. Avatud jätkufaasis võisid patsiendid saada vajaduse korral täiendavat pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi. Enamikul patsientidest oli diagnoositud idiopaatiline või pärilik pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (61%). Kokku jäi WHO järgi II funktsionaalsesse klassi 78% patsientidest. Kaplan-Meieri arvestuslik elulemusnäitaja oli 3 ja 4 aasta möödumisel ravi algusest vastavalt 90% ja 85%. Samadel ajahetkedel ei olnud 88% ja 79% patsientidest pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon süvenenud (määratletud surmana ükskõik millisel põhjusel, kopsusiirdamisena, kodade septostoomiana või intravenoosse või subkutaanse ravi

alustamisena prostanoididega). Topeltpimedas faasis toimunud varasema platseeboravi ja muude avatud jätkuperioodil alustatud ravimite suhteline panus ei ole teada.

Prospektiivses mitme-keskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (AC-052-405 [BREATHE-5]) manustati kaasasündinud südamerikkega seotud WHO III klassi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga ja Eisenmengeri sündroomiga patsientidele bosentaani 62,5 mg kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul, seejärel 125 mg kaks korda ööpäevas 12 nädala jooksul ($n = 37$, kellest 31-l oli valdavalt paremalt vasakule kulgev kahesuunaline šunt). Uuringu põhieesmärk oli näidata, et bosentaan ei halvenda hüpokseemiat. Pärast 16 nädalat oli hapniku keskmine saturatsioon bosentaani-grupis võrreldes platseebo-grupiga ($n = 17$) suurenenud 1,0% võrra (95% CI – 0,7%...2,8%), näidates, et bosentaan ei halvendanud hüpokseemiat. Keskmine pulmonaarne vaskulaarne resistentsus vähenes oluliselt bosentaanigrupis (parimat toimet täheldati patsientide grupis, kellel oli kahesuunaline südamesisene šunt). Pärast 16-nädalast ravi oli platseebo suhtes korrigeeritud 6-minuti käimistesti tulemus paranenud 53 meetri võrra ($p = 0,0079$), peegeldades koormustaluvuse paranemist. 26 patsienti jätkasid bosentaani kasutamist uuringu BREATHE-5 24-nädalases avatud jätkufaasis (AC-052-409) (ravi keskmine kestus $24,4 \pm 2,0$ nädalat), mil efektiivsus üldjuhul püsis.

16 HIV infektsiooniga seotud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (WHO III funktsionaalne klass) patsienti said mitmekeskuselise avatud mittevärdleva uuringu (AC-052-362 [BREATHE-4]) raames bosentaani 62,5 mg kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul ning seejärel veel 12 nädala kestel 125 mg kaks korda ööpäevas. Pärast 16-nädalast ravi ilmnes oluline koormustaluvuse paranemine algatasemega võrreldes: keskmiselt paranes 6-minutiline kõndimiskaugus algataseme 332,6 meetrilt 91,4 meetri võrra ($p < 0,001$). Selle uuringu põhjal ei saa teha ametlikke järeldusi bosentaani mõju kohta retroviirusvastaste ravimite tõhususele (vt ka lõik 4.4).

Tracleer-ravi elulemust parandavaid toimeid tõestavaid uuringuid ei ole läbi viidud. Siiski on kahte kesksesse platseebokontrolliga kliinilisse uuringusse (AC-052-351 ja AC-052-352) ning/või nende kahte kontrollgrupita avatud jätku-uuringusse lülitatud kõigi 235 patsiendi puhul, keda raviti bosentaaniga, dokumenteeritud pikaajaline elulemus. Keskmine bosentaan-ravi pikkus oli $1,9$ aastat $\pm 0,7$ aastat (minimaalne 0,1 aastat ja maksimaalne 3,3 aastat) ning patsiente jälgiti kokku keskmiselt $2,0 \pm 0,6$ aastat. Enamikul patsientidest (72%) diagnoositi primaarne pulmonaalne hüpertensioon ning nende haiguse raskusaste vastas WHO III funktsionaalsele klassile (84% patsientidest). Kaplan-Meieri arvestuslik elulemusnäitaja antud kogupopulatsiooni puhul oli 1 ja 2 aastat pärast bosentaanravi algust vastavalt 93% ja 84%. Hinnanguliselt oli elulemus madalam patsientide alagrupis, kel esines süsteemsest skleroosist tingitud sekundaarne pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon. Antud hinnanguid võis mõjutada epoprostenoolravi alustamine 43 patsiendil 235-st.

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga laste uuringud

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentaani õhukese polümeerikattega tablette hinnati avatud kontrollrühmata uuringus, kus osales 19 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga last vanuses 3 kuni 15 aastat. See uuring oli mõeldud peamiselt farmakokineetiliste näitajate uurimiseks (vt lõik 5.2). Patsientidel oli primaarne pulmonaalne hüpertensioon (10 patsienti) või kaasasündinud südamehaigustega seostuv pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (9 patsienti) ja nad kuulusid uuringu alguses WHO II ($n = 15$, 79%) või III ($n = 4$, 21%) funktsionaalsesse klassi. Patsiendid jaotati 12 nädalaks kolme kaalukategooriasse ja neile annustati bosentaani ligikaudu 2 mg/kg kaks korda ööpäevas. Pooled igasse rühma kuuluvatest patsientidest said juba intravenooset epoprostenoolravi ning epoprostenooli annus jäi uuringu lõpuni samaks.

Hemodünaamilisi näitajaid mõõdeti 17 patsiendil. Südameindeksi keskmine tõus lähtetasemega võrreldes oli $0,5$ l/min/m², pulmonaalse arteriaalse rõhu keskmine langus oli 8 mmHg ning pulmonaalne vaskulaarne resistentsus vähenes keskmiselt 389 düüni·sek·cm⁻⁵ võrra. Need hemodünaamilised näitajad paranesid võrreldes algväärtusega sarnaselt nii epoprostenooliga koosmanustamisel kui ilma selleta. Muutused treeningtesti parameetrites olid 12. nädalal suuresti varieeruvad, kuid ükski muutustest polnud statistiliselt oluline.

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

FUTURE 1 oli avatud, kontrollrühmata uuring, mis viidi läbi bosentaani disperseeruva tableti ravimvormiga, mida manustati säilitusannuses 4 mg/kg kaks korda ööpäevas 36 patsiendile vanuses 2 kuni 11 aastat. See uuring oli mõeldud peamiselt farmakokineetiliste näitajate uurimiseks (vt lõik 5.2). Ravi algul oli patsientidel idiopaatiline (31 patsienti [86%]) või perekondlik (5 patsienti [14%]) pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon ja nad kuulusid WHO II (n = 23, 64%) või III (n = 13, 36%) funktsionaalsesse klassi. Uuringus FUTURE 1 oli mediaanne uuringuravi kestus 13,1 nädalat (vahemik: 8,4 kuni 21,1). 33 neist patsientidest said jätkuravi bosentaani disperseeruvate tablettidega annuses 4 mg/kg kaks korda ööpäevas FUTURE 2 kontrollrühmata jätkufaasis mediaanse kogukestusega 2,3 aastat (vahemikus: 0,2 kuni 5,0 aastat). Uuringus FUTURE 1 kasutasid ravi algul 9 patsienti epoprostenooli. 9 patsiendil alustati alles uuringus pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni spetsiifilist ravi. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemise (surm, kopsu siirdamine või haiglaravi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemise tõttu) Kaplan-Meieri järgi tehtud hindamise kohaselt oli nähtudeta püsimise tõenäosus 2 aasta möödumisel 78,9%. Kaplan-Meieri järgi arvutatud hinnanguline üldine elulemus 2 aasta möödumisel oli 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

Selles avatud randomiseeritud uuringus bosentaani 32 mg disperseeruva tableti ravimvormiga randomiseeriti 64 last stabiilse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga vanuses 3 kuust kuni 11 aastani 24 nädalaks rühma, kes sai bosentaanravi 2 mg/kg kaks korda ööpäevas (n = 33) või 2 mg/kg kolm korda ööpäevas (n = 31). 43 (67,2%) olid ≥ 2 aasta kuni 11 aasta vanused, 15 (23,4%) olid vanuses 1 kuni 2 aastat ja 6 (9,4%) olid vanuses 3 kuud kuni 1 aasta. See uuring oli mõeldud peamiselt farmakokineetiliste näitajate uurimiseks (vt lõik 5.2) ning efektiivsusega seotud tulemusnäitajad olid ainult uurimuslikud. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni etioloogiateks Dana Pointi liigituse järgi olid idiopaatiline (46%), pärilik (3%), pärast korrigeerivat südameoperatsiooni tekkinud ja sellega seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (38%) ning süsteemsete kopsudesse viidud šuntidega seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon seoses kaasasündinud südamehaigusega, sealhulgas Eisenmengeri sündroom (13%). Patsiendid kuulusid uuringuravi algul WHO I (n = 19, 29%), II (n = 27, 42%) või III (n = 18, 28%) funktsionaalsesse klassi. Uuringusse kaasamisel said patsiendid pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravimeid (enamasti fosfodiesteraasi tüüp 5 inhibiitorit [sildenafilil] ainsa ravimina [35,9%], bosentaani ainsa ravimina [10,9%] ja bosentaani, iloprosti ja sildenafili kombinatsioonravi [10,9%]) ja jätkasid uuringu ajal oma pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi.

Uuringu algul said vähem kui pooled kaasatud patsientidest (45,3% [29/64]) bosentaanina ainsa ravimina ilma teiste pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravimiteta. 40,6% (26/64) jätkas bosentaani kasutamist ainsa ravimina uuringuravi 24 nädala jooksul ilma pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemiseta. Kogu kaasatud populatsiooni (64 patsienti) analüüsi põhjal püsis enamiku haigus ravi ajal vähemalt stabiilsena (s.t halvenemiseta), lähtudes laste jaoks mittespetsiifilisest WHO funktsionaalse klassi hindamisest (ravi kaks korda ööpäevas 97%, ravi kolm korda ööpäevas 100%) ja arsti kliinilisest üldhinnangust (ravi kaks korda ööpäevas 94%, ravi kolm korda ööpäevas 93%). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemise tõenäosuse Kaplan-Meieri järgi tehtud analüüsi kohaselt (surm, kopsu siirdamine või haiglaravi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemise tõttu) oli nähtudeta püsimise tõenäosus 24 nädala möödumisel vastavalt kaks korda ööpäevas annusega rühmas 96,9% ja kolm korda ööpäevas annusega rühmas 96,7%.

Annus 2 mg/kg kolm korda ööpäevas ei olnud annusega 2 mg/kg kaks korda ööpäevas võrreldes kliiniliselt kasulikum.

Vastsündinute püsiva pulmonaalse hüpertensiooniga vastsündinute uuring:

FUTURE 4 (AC-052-391)

See oli topeltpime, platseebokontrolliga, randomiseeritud uuring enneaegsetel või ajalistel vastsündinute püsiva pulmonaalse hüpertensiooniga vastsündinutel (raseduse kestus 36–42 nädalat). Patsiente, kellel oli suboptimaalne ravivastus inhaleeritavale lämmastikoksiidile (iNO) hoolimata vähemalt 4-tunnilisest pidevast ravist, raviti bosentaani disperseeruvate tablettidega annuses 2 mg/kg

kaks korda ööpäevas (N = 13) või platseeboga (N = 8) nasogastraalse toru kaudu lisaks iNO manustamisele kuni täieliku võõrutamiseni iNO-st või kuni ravi ebaõnnestumiseni (mida määratleti kehavälise membraanoksügenatsiooni [ECMO] või alternatiivse pulmonaalse vasodilataatori kasutusele võtmisena) ja maksimaalselt 14 päeva jooksul.

Uuringuravi mediaanne kestus oli 4,5 (vahemikus: 0,5...10,0) päeva bosentaani rühmas ja 4,0 (vahemikus: 2,5...6,5) päeva platseebo rühmas.

Tulemused ei näidanud bosentaani täiendavat tõhusust selles populatsioonis:

- Mediaanne aeg täieliku võõrutamiseni iNO-st oli 3,7 päeva (95% usaldusintervall 1,17; 6,95) bosentaani rühmas ja 2,9 päeva (95% usaldusintervall 1,26; 4,23) platseeborühmas ($p = 0,34$).
- Mediaanne aeg täieliku võõrutamiseni mehaanilisest ventileerimisest oli 10,8 päeva (95% usaldusintervall 3,21; 12,21 päeva) bosentaani rühmas ja 8,6 päeva (95% usaldusintervall 3,71; 9,66 päeva) platseeborühmas ($p = 0,24$).
- Ühel patsiendil bosentaani rühmas ravi ebaõnnestus (vajas ECMO-d vastavalt uuringuplaanis esitatud kriteeriumidele), mis registreeriti oksügenatsiooni indeksi väärtuste tõusu põhjal 8 tunni jooksul pärast esimest uuringuravimi annust. See patsient paranes 60-päevasel järelkontrolli perioodil.

Kombinatsioon epoprostenooliga

Bosentaani ja epoprostenooli kombinatsiooni uuriti kahes uuringus: AC-052-355 (BREATHE-2) ja AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 oli multitsentriline randomiseeritud topeltpime paralleelsete gruppidega (bosentaan vs platseebo) uuring 33-l raske pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendil, kes said samal ajal ravi epoprostenooliga. AC-052-356 oli avatud platseebokontrollita uuring; 12-nädalase uuringu ajal sai 10 last 19-st bosentaaniga samaaegselt ka epoprostenoolravi. Ravimite kombinatsiooni ohutusprofiil ei erinenud kummagi komponendi iseseisvast ohutusprofiilist ning kombineeritud ravi talusid hästi nii lapsed kui ka täiskasvanud. Kombinatsiooni kliiniline efektiivsus pole teaduslikult tõestatud.

Süsteemne skleroos koos sõrmehaavandihaigusega

Kahes randomiseeritud topeltpimedes mitmekeskuselises platseebokontrolliga uuringus osales 122 (uuringu AC-052-401 [RAPIDS-1]) ja 190 (uuringu AC-052-331 [RAPIDS-2]) täiskasvanud patsienti, kellel oli süsteemne skleroos ja (kas samaaegselt või viimase aasta jooksul) sõrmehaavandihaigus. Uuringus AC-052-331 oli patsientidel vähemalt üks hiljuti tekkinud sõrmehaavand ja kahes uuringus kokku oli 85%-l patsientidest uuringu algul samaaegselt sõrmehaavandihaigus. Pärast bosentaani kasutamist 4 nädala jooksul 62,5 mg kaks korda päevas oli mõlemas uuringus säilitav annus 125 mg kaks korda päevas. Topeltpimeda ravi kestus oli uuringus AC-052-401 16 nädalat ja uuringus AC-052-331 24 nädalat.

Süsteemse skleroosi ja sõrmehaavandite taust ravi lubati kasutada, kui see oli sama vähemalt 1 kuu enne ravi algust ja topeltpimeda uuringu ajal.

Esmase tulemusnäitaja mõlemas uuringus oli uute sõrme- ja varba haavandite arv uuringu algusest kuni lõpuni. Ravi tulemusena bosentaaniga tekkis platseeboga võrreldes ravi ajal vähem uusi sõrmehaavandeid. Uuringus AC-052-401 tekkis bosentaani ravirühmas topeltpimeda ravi 16 nädala ajal patsientidel keskmiselt 1,4 uut sõrmehaavandit ja platseeborühmas 2,7 uut sõrmehaavandit ($p = 0,0042$). Uuringus AC-052-331 olid vastavad arvud topeltpimeda ravi 24 nädala jooksul vastavalt 1,9 ja 2,7 uut sõrmehaavandit ($p = 0,0351$). Mõlemas uuringus tekkis bosentaani saanud patsientidel mitu uut sõrmehaavandit väiksema tõenäosusega ning iga uus sõrmehaavand tekkis aeglasemalt kui platseeborühmas. Bosentaani toime uute sõrme- ja varbahaavandite arvu vähenemisele oli märgatavam mitme sõrme- ja varbahaavandiga patsientidel.

Kummaski uuringus ei täheldatud bosentaani mõju sõrmehaavandite paranemise ajale.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bosentaani farmakokineetikat on peamiselt dokumenteeritud tervetel isikutel. Patsientidelt pärinevad piiratud andmed näitavad, et bosentaani toime on pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanud patsientidel tervete täiskasvanud katseisikutega võrreldes umbes kahekordne.

Tervete katseisikute puhul sõltub bosentaani farmakokineetika annusest ja ajast. Kliirens ja jaotusruumala vähenevad intravenoossete annuste kasvades ja suurenevad ajaga. Kuni 500 mg annuse suukaudsel manustamisel on süsteemne ekspositsioon annusega proportsionaalses seoses. Suuremate suukaudsete annuste puhul tõusevad C_{max} - ja AUC-tasemed aga proportsionaalsest vähem.

Imendumine

Tervetel isikutel on bosentaani absoluutne biosaadavus ligikaudu 50% ning toit seda ei mõjuta. Maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saavutatakse 3...5 tunni jooksul.

Jaotumine

Bosentaan seondub ulatuslikult (> 98%) plasmaproteiinidega, peamiselt albumiiniga. Bosentaan ei tungi erütrotsüütidesse.

Pärast 250 mg annuse intravenoosset manustamist oli jaotusruumala (V_{ss}) ligikaudu 18 liitrit.

Biotransformatsioon ja eritumine

Pärast ühekordset 250 mg intravenoosset annust oli kliirens 8,2 l/h. Eritumise lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) on 5,4 tundi.

Mitmekordsel annustamisel vähenevad bosentaani plasmakontsentratsioonid järk-järgult 50...65%-ni ühekordsel annustamisel ilmnenu väärtustest. See langus on tõenäoliselt tingitud metaboliseerivate maksaensüümide auto-induktsioonist. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse 3...5 päeva jooksul.

Bosentaani metabolism toimub maksas tsütokroomi P450 isoensüümide CYP2C9 ja CYP3A4 vahendusel ning eritatakse organismist sapiga. Vähem kui 3% suukaudselt manustatavast annusest eritub uriiniga.

Bosentaanil moodustub kolm metaboliiti, millest vaid üks on farmakoloogiliselt aktiivne. See metaboliit eritub peamiselt muutumatul kujul sapiga. Täiskasvanud patsientidel on ekspositsioon aktiivsele metaboliidile suurem kui tervetel isikutel. Patsientidel, kellel on tõendatud kolestaasi olemasolu, võib aktiivse metaboliidi toime suurened.

Bosentaan on isoensüümide CYP2C9 ja CYP3A4 ning võimalik, et ka isoensüümi CYP2C19 ja p-glükoproteiini indutseerija. Maksarakkude *in vitro* uuringud on näidanud bosentaani inhibeerivat mõju sapisoolade ekspordipumba tööle.

In vitro andmed demonstreerisid, et bosentaanil puudus oluline inhibeeriv mõju uuritud CYP-isoensüümidele (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Seega ei ole põhjust arvata, et bosentaan võiks suurendada nende isoensüümide poolt metaboliseeritavate ravimpreparaatide plasmakontsentratsioone.

Ravimvormide võrdlus

Farmakokineetilises ristuvuuringus (AC-052-116) manustati 16 tervele täiskasvanud uuringus osalejale 62,5 mg bosentaani, kasutades 62,5 mg õhukese polümeerikattega tableti ravimvormi, või 64 mg bosentaani, kasutades 32 mg dispergeeruva tableti ravimvormi. Pärast ravi dispergeeruva tabletiga oli bosentaani kontsentratsioon madalam kui õhukese polümeerikattega tableti puhul

($AUC_{0-\infty}$ geomeetriliste keskmiste suhe oli 0,87 [90% usaldusvahemik: 0,78, 0,97]). Bosentaani T_{max} -i ja $t_{1/2}$ ravimvorm oluliselt ei mõjutanud.

Farmakokineetika patsientide eripopulatsioonides

Tuginedes iga muutuja osas uuritud gruppide ei ole põhjust eeldada, et sugu, kehakaal, rassiline kuuluvus või vanus võiksid olulisel määral mõjutada bosentaani farmakokineetikat täiskasvanud patsientide populatsioonis.

Lapsed

Farmakokineetikat lastel uuriti 4 kliinilises uuringus (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 ja FUTURE-4; vt lõik 5.1). Alla 2-aastaste laste kohta on farmakokineetilised andmed piiratud, mistõttu sellel vanuserühmal ei ole farmakokineetikat veel hästi iseloomustatud.

Uuringus AC-052-356 (BREATHE-3) hinnati bosentaani õhukese polümeerikattega tablettide ühe- ja mitmekordse kehakaalust sõltuva suukaudse annustamise 2 mg/kg kaks korda ööpäevas farmakokineetikat pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga 19 lapsel vanuses 3 kuni 15 aastat. Selles uuringus bosentaani toime vähenes aja jooksul kooskõlas teadaolevate bosentaani autoinduktsiooniliste omadustega. Kaks korda ööpäevas 31,25 mg, 62,5 mg või 125 mg bosentaani saanud lapspatsientide keskmine AUC -väärtus (CV%) oli vastavalt 3496 (49), 5428 (79) ja 6124 (27) ng·h/ml ning madalam kui 8149 (47) ng·h/ml, mis on kaks korda ööpäevas 125 mg bosentaani saavate pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanute keskmine AUC -väärtus. Tasakaalukontsentratsiooni staadiumis oli bosentaani süsteemne ekspositsioon 10-20 kg, 20-40 kg ja > 40 kg kaaluvatele lastele vastavalt 43%, 67% ja 75% täiskasvanute süsteemsest ekspositsioonist.

Uuringus AC-052-365 (FUTURE 1) manustati dispergeeruvaid tablette 36 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lapsele vanuses 2 kuni 11 aastat. Proportsionaalsust annusega ei täheldatud, sestüsideisundis olis bosentaani plasmakontsentratsioon ja AUC -väärtused sarnased suu kaudu võetud 2 ja 4 mg/kg annuste puhul (vastavalt AUC_t 3577 ng·h/ml ja 3371 ng·h/ml annuse 2 mg/kg manustamisel kaks korda ööpäevas ja 4 mg/kg annuse manustamisel kaks korda ööpäevas). Nende laste keskmine ekspositsioon bosentaanile oli umbkaudu pool täiskasvanud patsientide ekspositsioonist kaks korda ööpäevas manustatud 125 mg jooksva annuse juures, kuid näitas ulatuslikku kattumist täiskasvanute ekspositsioonidega.

Uuringus AC-052-373 (FUTURE 3), milles kasutati dispergeeruvaid tablette, oli bosentaani kontsentratsioon patsientidel, keda raviti annusega 2 mg/kg kaks korda ööpäevas, võrreldav kontsentratsiooniga uuringus FUTURE 1. Üldises populatsioonis ($n = 31$) saavutati annusega 2 mg/kg kaks korda ööpäevas ööpäevane kontsentratsioon 8535 ng·h/ml; AUC_t oli 4268 ng·h/ml (variatsioonikordaja: 61%). Patsientidel vanuses 3 kuud kuni 2 aastat oli ööpäevane kontsentratsioon 7879 ng·h/ml; AUC_t oli 3939 ng·h/ml (variatsioonikordaja: 72%). Patsientidel vanuses 3 kuust kuni 1 aastani ($n = 2$) oli AUC_t 5914 ng·h/ml (variatsioonikordaja: 85%) ja patsientidel vanuses 1 kuni 2 aastani ($n = 7$) oli AUC_t 3507 ng·h/ml (variatsioonikordaja: 70%). Patsientidel vanuses üle 2 aasta ($n = 22$) oli ööpäevane kontsentratsioon 8820 ng·h/ml; AUC_t oli 4410 ng·h/ml (variatsioonikordaja: 58%). Bosentaani annustamine 2 mg/kg kolm korda ööpäevas kontsentratsiooni ei suurendanud; ööpäevane kontsentratsioon oli 7275 ng·h/ml (variatsioonikordaja: 83%, $n = 27$).

Võttes aluseks uuringutes BREATHE-3, FUTURE 1 ja FUTURE 3 leitu, selgub, et bosentaan jõuab lastel küllastustasemeni väiksemate annuste juures kui täiskasvanutel ja et suuremad annused kui 2 mg/kg kaks korda ööpäevas (4 mg/kg kaks korda ööpäevas või 2 mg/kg kolm korda ööpäevas) ei anna lastel tulemuseks suuremat ekspositsiooni bosentaanile.

Vastsündinutega läbiviidud uuringus AC-052-391 (FUTURE 4) suurenesid bosentaani kontsentratsioonid aeglaselt ja pidevalt esimese annustamisintervalli jooksul, mille tulemusena oli kontsentratsioon väike (AUC_{0-12} täisveres: 164 ng·h/ml, $n = 11$). Püsikontsentratsioonil oli AUC_t 6165 ng·h/ml (variatsioonikordaja: 133%, $n = 7$), mis sarnaneb kontsentratsiooniga pulmonaalse

arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanud patsientidel, kellele manustati 125 mg kaks korda ööpäevas, ja võttes arvesse vere/plasma jaotumistegurit 0,6.

Nende leidude tähendus seoses hepatotoksilisusega on teadmata. Sugu ja epoprostenooli samaaegne intravenoosne manustamine ei avaldanud bosentaani farmakokineetikale märkimisväärset mõju.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh' A-klass) patsientide puhul pole täheldatud olulisi muutusi ravimi farmakokineetikas. Tasakaalukontsentratsiooni korral oli kerge maksakahjustusega patsientide bosentaani AUC-väärtus 9% ning aktiivse metaboliidi Ro 48-5033 AUC-väärtus 33% kõrgem kui tervetel indiviididel.

Maksafunktsiooni mõõduka kahjustuse (Child-Pugh' B-klass) mõju bosentaani ja selle peamise metaboliidi Ro 48-5033 farmakokineetikale uuriti uuringus, milles osales 5 patsienti pulmonaalse hüpertensiooniga ja Child-Pugh' B-klassi maksafunktsiooni kahjustusega, ning 3 patsienti pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga muudel põhjustel ja normaalse maksafunktsiooniga. Child-Pugh' B-klassi maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel oli bosentaani keskmine (95% usaldusvahemik) AUC püsikontsentratsioonil 360 (212...613) ng·h/ml, s.t 4,7 korda kõrgem, ja aktiivse metaboliidi Ro 48-5033 keskmine (95% usaldusvahemik) AUC püsikontsentratsioonil oli 106 (58,4...192) ng·h/ml, s.t 12,4 korda suurem kui normaalse maksafunktsiooniga patsientidel (bosentaan: keskmine [95% usaldusvahemik] AUC: 76,1 [9,07...638] ng·h/ml; Ro 48-5033: keskmine [95% usaldusvahemik] AUC 8,57 [1,28...57,2] ng·h/ml). Kuigi kaasatud patsientide arv oli piiratud ja varieeruvus oli suur, näitavad need andmed bosentaani ja selle põhilise metaboliidi Ro 48-5033 kontsentratsiooni märgatavat tõusu mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass B).

Bosentaani farmakokineetikat pole Child-Pugh' C-klassi maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel uuritud. Tracleer on mõõduka kuni raske, s.t Child-Pugh' B või C klassi maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 15...30 ml/min) vähenes bosentaani plasmakontsentratsioon ligikaudu 10% võrra. Bosentaani metaboliitide plasmakontsentratsioonid on nendel patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega ligikaudu kaks korda suuremad. Neerukahjustuse korral pole annuste korrigeerimine vajalik. Dialüüsravi saavate patsientide kohta eraldi kliiniline kogemus puudub. Arvestades bosentaani füüsikalisi-keemilisi omadusi ja proteiinidega seondumise kõrget määra, pole tõenäoline, et bosentaan dialüüsi abil olulisel määral vereringest eemaldatakse (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

2-aastane kantserogeensuse uuring hiirtel näitas inimeste terapeutilise annusega saavutatud plasmakontsentratsioonist ligikaudu 2 kuni 4 korda kõrgema plasmakontsentratsiooni korral hepatotsellulaarsete adenoomide ja kartsinoomide koosesinemise sagenemist isastel, kuid mitte emastel hiirtel. Rottidel põhjustas bosentaani suukaudne manustamine kahe aasta vältel inimeste terapeutilise annusega saavutatud plasmakontsentratsioonist 9...14 korda kõrgema plasmakontsentratsiooni korral väikest, kuid olulist tõusu follikulaarrakuliste adenoomide ja kartsinoomide kombineeritud esinemissageduses isastel, kuid mitte emastel rottidel. Bosentaani genotoksilisuse testide tulemused olid negatiivsed. Rottidel täheldati bosentaani toimel kerget kilpnäärmehormooni taseme kõikumist. Siiski ei leitud tõendeid selle kohta, et bosentaan võiks inimestel mõjutada kilpnäärme funktsiooni (türoksiin, TSH).

Bosentaani mõju mitokondrite funktsioonile pole teada.

Rottidel on inimeste terapeutilise annusega saavutatud plasmakontsentratsioonist 1,5 korda kõrgema plasmakontsentratsiooni korral näidatud bosentaani teratogeenset toimet. Teratogeenne mõju (sh pea, näo ja suuremate veresoonte väärarengud) sõltus annuse suurusel. Väärarengute sarnasus muude ET-retseptorite antagonistide puhul ja ET-geenipuudulikkusega hiirtel viitavad klassiefektile. Fertiilses eas naiste puhul tuleb kasutusele võtta sobivad ettevaatusabinõud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.6).

Endoteliini retseptori antagonistide korduvat manustamist närilistele on seostatud munandijuhade atroofia tekkimise ja fertiilsuse halvenemisega.

Isastel ja emastel rottidel teostatud viljakusealastes uuringutes pole ilmnenud mingit mõju spermatooside arvule, liikuvusele, elujõulisusele ega ka paaritumistegevusele või viljakusele inimeste raviannustest vastavalt 21 ja 43 korda kõrgemate eeldatavate plasmakontsentratsioonide juures. Samuti ei täheldatud mingit soovimatut mõju implanteerumata lootele ega loote implantatsioonile.

Munandijuhade veidi sagedamat atroofiat täheldati rottidel, kellele manustati bosentaani suukaudselt väikestes annustes 125 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 4 korda suuremad inimese maksimaalsest soovitatavast annusest ja väikseimad testitud annused) kahe aasta jooksul, kuid mitte suuremates annustes 1500 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 50 korda suuremad inimese maksimaalsest soovitatavast annusest) 6 kuu jooksul. Rotipoegade toksilisuse uuringus, milles raviti rotte alates 4. päevast *post partum* kuni täiskasvanueani, vähenes munandite ja munandimanuste absoluutne kaal ja spermatooside arv munandimanustes pärast võõrutamist. Täheldatud kõrvaltoimeteta tase oli vastavalt 21 korda (21. päeval *post partum*) ja 2,3 korda (69. päeval *post partum*) inimese raviannuse kontsentratsioonist suurem.

Siiski ei täheldatud 21. päeval *post partum* toimeid üldisele arengule, kasvule, tundlikkusele ning kognitiivsele funktsioonile ja reproduktioonivõimele 7-kordsete (isastel) ja 19-kordsete (emastel) inimestele ette nähtud raviannuste korral. Täiskasvanueas (69. päeval *post partum*) pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga laste raviannuse kontsentratsiooni 1,3 (isastel) ja 2,6 (emastel) korda ületavate annuste korral bosentaani kasutamisel toimeid ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat
Naatriumkroskarmelloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Viinhape
Puuvilja maitseaine
Aspartaam (E951)
Kaaliumatsesulfaam
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

Tükkideks jagatud dispergeeruva tableti allesjäänud osi võib säilitada toatemperatuuril. Need tuleb ära kasutada 7 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium-/alumiinium-blisterpakendid, mis sisaldavad 14 dispergeeruvat tabletti.
Karbis sisaldub 56 dispergeeruvat tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Dispergeeruv tablett asub lastekindlas blistris.

Iga dispergeeruvat tabletti võib sellest vedela ravimi valmistamiseks vees lahustada. Selleks asetage tablett lusikale, lisage piisavalt vett, et tablett oleks kaetud. Tableti täielikul lahustumisel andke lusikas patsiendile.

Dispergeeruvat tabletti saab vajadusel piki murdekohti poolitada. Hoidke tabletist pöidla ja nimetissõrmega mõlemalt poolt murdejoont kinni, veenduge, et murdejoon on suunaga üles ja murdke tablett piki murdejoont pooleks (vt alltoodud joonist).



Tükkideks jagatud dispergeeruva tableti allesjäänud osi võib säilitada toatemperatuuril. Need tuleks 7 päeva jooksul ära kasutada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/02/220/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. mai 2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. aprill 2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete (sh maksa aruannete) esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib olulist mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Teavituspogramm sisaldab patsiendi hoiatuskaarti, mis antakse patsiendile alleshoidmiseks. Patsiendi hoiatuskaardi üldine eesmärk on anda patsientidele olulist ohutusalast informatsiooni, millest nad peavad olema teadlikud enne ravi alustamist ja ravi ajal Tracleer'iga.

Patsiendi hoiatuskaardil, mis on pakendis kaasas, on järgmised eesmärgid:

- tõsta patsientide teadlikkust regulaarsete maksafunktsiooni vereanalüüside vajalikkusest;
- teavitada patsiente vajadusest rasedust vältida ja tagada efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
14, 56 JA 112 TABLETTI SISALDAV KARP**

KARP/BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tracleer 62,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

bosentanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 62,5 mg bosentaani (bosentaanmonohüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti

56 õhukese polümeerikattega tabletti

112 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tracleer 62,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
56 JA 112 TABLETTI SISALDAV KARP**

KARP/BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tracleer 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

bosentanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 125 mg bosentaani (bosentaanmonohüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 õhukese polümeerikattega tabletti

112 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tracleer 125 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
56 TABLETTI SISALDAV KARP

KARP/BLISTRID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tracleer 32 mg dispergeeruvad tabletid

bosentanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga dispergeeruv tablett sisaldab 32 mg bosentaani (bosentaanmonohüdraadina).

3. ABIAINED

Aspartaam (E951), edasise teabe saamiseks lugege pakendi infolehte.
Aspartaam (E951) võib olla kahjulik fenüülketonuuriaga patsientidele.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 dispergeeruvat tabletti (14 x 4)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK/AAAA}

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/220/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Tracleer 32 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
56 TABLETTI SISALDAV KARP**

KARP JA PUDELI ETIKETT / PUDELID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tracleer 62,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

bosentanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 62,5 mg bosentaani (monohüdraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti mitte alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK/AAAA}

Kasutada 30 päeva jooksul pärast esmast avamist.

Avamiskuupäev:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/220/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS) (AINULT KARBIL)

Tracleer 62,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD (AINULT KARBIL)

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED (AINULT
KARBIL)**

PC
SN
NN

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
56 TABLETTI SISALDAV KARP**

KARP JA PUDELI ETIKETT / PUDELID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tracleer 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

bosentanum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 125 mg bosentaani (bosentaanmonohüdraadina)

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Desikanti mitte alla neelata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK/AAAA}

Kasutada 30 päeva jooksul pärast esmast avamist.

Avamiskuupäev:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/02/220/008

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS) (AINULT KARBIL)

Tracleer 125 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD (AINULT KARBIL)

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED (AINULT
KARBIL)**

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tracleer 62,5 mg tabletid

bosentanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag Int

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tracleer 125 mg tabletid

bosentanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag Int

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tracleer 32 mg dispergeeruvad tabletid

bosentanum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Janssen-Cilag Int

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP{KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

PATSIENDI HOIATUSKAART

((Esikaas)) Olulised ohutusalsed hoiatused Tracleer-ravi (bosentaani) saavatele patsientidele Käesolev kaart sisaldab tähtsat teavet Tracleer'i kohta. Palun lugege see kaart enne ravi alustamist Tracleer'iga hoolikalt läbi. Teie nimi: _____ Ravi määranud arst: _____ Kui teil on Tracleer'i kohta küsimusi, pöörduge oma arsti poole. Janssen-Cilag International NV	((Tagakaas)) Rasestumisvastased vahendid Kas te kasutate praegu rasestumisvastaseid vahendeid? ☐ Jah ☐ Ei Kui jah, kirjutage siia nende nimetused: _____ _____ Võtke see kaart järgmisele arsti või günekoloogi visiidile kaasa, et ta saaks teile nõu anda selle kohta, kas teil on vaja kasutada täiendavaid või alternatiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.												
((Siseleht 1)) Kui olete rasestumiseas naine, lugege käesolev lehekülj hoolikalt läbi Rasedus Tracleer võib kahjustada loote arengut. Seepärast ei tohi raseduse ajal Tracleer'i kasutada ega rasestuda Tracleer'i kasutamise ajal. Peale selle, kui teil on pulmonaalne hüpertensioon, võivad selle sümptomid rasestumisel tugevalt süveneda. Kui arvate, et võite olla rase, rääkige sellest oma arstile või günekoloogile. Rasestumisvastased vahendid Hormoonidel põhinevad rasestumisvastased vahendid – näiteks suukaudsed rasestumisvastased vahendid ehk rasestumisvastased tabletid, hormoonsüstid, implantaadid või rasestumisvastased plaastrid – ei hoia ravi ajal Tracleer'iga rasestumist usaldusväärselt ära. Seetõttu tuleb kasutada lisaks mõnele sellisele hormonaalsele rasestumisvastasele vahendile rasestumisvastast barjäärimeetodit – näiteks kondoomi, pessaaari või vaginaalkäsna. Küsimuste korral pöörduge kindlasti oma arsti või günekoloogi poole – täitke käesoleva kaardi tagaküljel olevad andmed ja võtke see järgmisele arsti või günekoloogi visiidile kaasa. Enne ravi alustamist Tracleer'iga ja ravi ajal on soovitatav teha igakuiseid rasedusteste, isegi kui te ei usu, et võite olla rase. Esimese igakuise testi kuupäev: _____	((Siseleht 2)) Maksatalitluse vereproov Osad Tracleer-ravi saavatest patsientidest on ilmnunud kõrvalekaldeid maksatalitluse analüüside tulemustes. Tracleer-ravi ajal määrab arst teile regulaarseid vereproove, et avastada muutusi teie maksa talitluses. Ärge unustage teha igakuiseid maksatalitluse vereproove. Pärast annuse suurendamist määratakse teile 2 nädala möödumisel üks täiendav proov. Esimese igakuise prooviandmise kuupäev: _____ Teie igakuiste maksa vereanalüüside kuupäevad: <table border="0"> <tr> <td>Jaan _____</td> <td>Mai _____</td> <td>Sept _____</td> </tr> <tr> <td>Veebr _____</td> <td>Juuni _____</td> <td>Okt _____</td> </tr> <tr> <td>Märts _____</td> <td>Juuli _____</td> <td>Nov _____</td> </tr> <tr> <td>Apr _____</td> <td>Aug _____</td> <td>Dets _____</td> </tr> </table>	Jaan _____	Mai _____	Sept _____	Veebr _____	Juuni _____	Okt _____	Märts _____	Juuli _____	Nov _____	Apr _____	Aug _____	Dets _____
Jaan _____	Mai _____	Sept _____											
Veebr _____	Juuni _____	Okt _____											
Märts _____	Juuli _____	Nov _____											
Apr _____	Aug _____	Dets _____											

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tracleer 62,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid Tracleer 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid bosentaan (*bosentanum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tracleer ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tracleer'i võtmist
3. Kuidas Tracleer'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tracleer'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tracleer ja milleks seda kasutatakse

Tracleer'i tabletid sisaldavad bosentaani, mis blokeerib looduslikult esinevat hormooni endoteliin-1 (ET-1), mis põhjustab veresoonte kitsenemist. Seega põhjustab Tracleer veresoonte laienemist ja kuulub ravimigruppi nimega „endoteliinretseptorite antagonistid“.

Tracleer'i kasutatakse:

- **pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni** raviks. Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon on haigus, mis seisneb kopsu veresoonte tugevas kitsenemises, mille tulemuseks on kõrge vererõhk kopsu veresoontes (pulmonaalarterites), mille kaudu liigub veri südamest kopsudesse. See rõhk vähendab kopsudes verre pääseva hapniku hulka, mis raskendab kehalist aktiivsust. Tracleer laiendab pulmonaalartereid, hõlbustades seega südame tööd neist vere läbi pumpamisel. See alandab vererõhku ja vähendab sümptomeid.

Tracleer'i kasutatakse III klassi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientide raviks, et parandada nende koormustaluvust ja sümptomeid. Klass väljendab haiguse tõsidust: III klassi puhul on koormustaluvus märgatavalt piiratud. Teatavat paranemist on täheldatud ka II klassi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel. II klassi puhul on koormustaluvus veidi piiratud.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, mille puhul Tracleer on näidustatud, võib olla:

- primaarne (põhjus pole teada või on perekondlik);
- sklerodermast põhjustatud (nimetatakse ka süsteemseks skleroosiks, mis on haigus, mille puhul esineb naha ja teisi elundeid toetava sidekoe ebanormaalne kõvastumine);
- põhjustatud kaasasündinud südameriketest, millega kaasnevad šundid (kõrvalühendused), põhjustades ebatavalist vere voolu läbi südame ja kopsude.
- **sõrme- ja varbahaavandite** raviks sklerodermaga täiskasvanud patsientidel. Tracleer vähendab uute tekkivate sõrme- ja varbahaavandite arvu.

2. Mida on vaja teada enne Tracleer'i võtmist

Tracleer'i ei tohi võtta

- kui olete **bosentaani** või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;

- **kui teil on probleeme maksaga** (konsulteerige oma arstiga);
- **kui te olete rase või võite rasestuda**, kuna ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid. Lugege teavet lõikudest „Rasestumisvastased vahendid“ ja „Muud ravimid ja Tracleer“;
- **kui teile on määratud ka tsüklosporiin A** (siirdamisjärgselt või psoriaasiraviks kasutatav ravim).

Mis tahes nimetatud tingimuste esinemise korral võtke ühendust oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Proovid, mida arst enne ravi alustamist võtab

- vereproov maksafunktsiooni kontrollimiseks
- vereproov kontrollimiseks aneemia (madal hemoglobiinisaldus veres) suhtes
- rasedustest kui olete rasestumisvõimeline naine

Mõnedel Tracleer-ravil olevatel patsientidel on esinenud kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüsides ja aneemiat (madal hemoglobiinisaldus veres).

Analüüsid, mida arst võtab ravi ajal

Teie arst korraldab regulaarsete vereproovide võtu, et kontrollida muutusi maksa funktsioonides ja hemoglobiini tasemes.

Kõigi testide leidmiseks vaadake patsiendi hoiatuskaarti (teie Tracleer'i tablettide pakendis).

Nimetatud testide teostamine Tracleer-ravi ajal on väga oluline. Soovitame teil oma viimase sooritatud testi ja järgmise testi kuupäev (küsi seda oma arstilt) patsiendi hoiatuskaardile üles kirjutada. See aitab teil järgmise testi toimumisaega mees pidada.

Maksafunktsiooni vereproovid

Seda proovi korraldatakse iga kuu kogu Tracleer-ravi kestel. Annuse tõstmise korral võetakse kahe nädala möödumisel lisaproov.

Aneemia vereproovid

Neid korraldatakse igakuiselt esimese nelja ravikuu jooksul, seejärel iga kolme kuu möödumisel, sest Tracleer-ravil olevatel patsientidel võib välja kujuneda aneemia.

Kui testimisel esineb normist kõrvalekaldeid, võib teie arst kas annust vähendada või Tracleer-ravi peatada ja teha põhjuse väljaselgitamiseks täiendavaid uuringuid.

Lapsed ja noorukid

Tracleer'i ei soovitata kasutada süsteemse skleroosi ja sõrme- ja varbahaavanditega lastel. Vt ka lõik 3 „Kuidas Tracleer'i kasutada“.

Muud ravimid ja Tracleer

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Eriti oluline on teavitada arsti järgmiste ravimite kasutamisest:

- tsüklosporiin A (siirdamisjärgselt või psoriaasiraviks kasutatav ravim), mida ei tohi koos Tracleer'iga kasutada;
- siroliimus või takroliimus, mis on siirdamisjärgselt kasutatavad ravimid, sest neid ei ole soovitatav kasutada koos Tracleer'iga;
- glibenklamiid (diabeedi ravim), rifampitsiin (tuberkuloosi ravim), flukonasool (seeninfektsioonide ravim), ketokonasool (Cushingi sündroomi ravim) või nevirapiin (HIV ravim), sest neid ravimeid ei ole soovitatav kasutada koos Tracleer'iga;
- muud ravimid HIV viiruse raviks, mille kasutamine koos Tracleer'iga võib vajada spetsiaalset jälgimist;
- hormonaalsed rasestumisvastased vahendid, kuna need ei ole Tracleer'i kasutamise ajal efektiivsed ainsa rasestumisvastase vahendina. Tracleer'i tablettide pakendist leiate patsiendi

hoiatuskaardi, mis lugege hoolikalt läbi. Teie arst ja/või günekoloog määrab kindlaks teile sobiva rasestumisvastase vahendi;

- muud pulmonaalhüpertensiooni ravimid: sildenafili ja tadalafil;
- varfariin (hüübimisvastane aine);
- simvastatiin (kasutatakse hüperkolesteroleemia raviks).

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tracleer ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kuid Tracleer võib põhjustada hüpotensiooni (vererõhu langus), mis võib tekitada teil pearinglust, mõjutada teie nägemist ja mõjutada teie autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet. Seega, kui tunnete Tracleer'i võtmise ajal pearinglust või teie nägemine on hägune, ärge juhtige autot ega töötage tööriistade või masinatega.

Rasestumisvõimelised naised

ÄRGE võtke Tracleer'i, kui olete rase või plaanite rasestuda.

Rasedustestid

Tracleer võib kahjustada loodet, mis eostati enne ravi algust või selle käigus. Kui olete rasestumisvõimeline naine, palub teie arst teil enne Tracleer-ravi alustamist rasedustesti teha ning korrata seda regulaarselt Tracleer-ravi käigus.

Rasestumisvastased vahendid

Kui olete rasestumisvõimeline naine, kasutage Tracleer-ravi ajal efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Teie arst või günekoloog annab teile nõu Tracleer-ravi ajal kasutatavate usaldusväärsete rasestumisvastaste vahendite osas. Et Tracleer'i mõjul võib hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite (nt suukaudsed, süstitavad, implanteeritavad vahendid või plaastrid) tõhusus väheneda, ei ole see meetod üksi kasutades usaldusväärne. Kui te kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, peate seetõttu kasutama lisaks ka barjäärmeetodit (nt naiste kondoom, diafragma, rasestumisvastane kääsn või partneril kondoom). Tracleer'i tablettide pakendist leiate patsiendi hoiatuskaardi. Täitke see kaart ära ja võtke see järgmisele arsti või günekoloogi visiidile kaasa, et ta saaks hinnata, kas teil on vaja kasutada täiendavaid või alternatiivseid usaldusväärseid rasestumisvastaseid meetodeid. Tracleer-ravi ajal on soovitatav teha igakuiseid rasedusteste, kui olete rasestumiseas.

Juhul kui rasestute Tracleer-ravi ajal või plaanite lähiajal rasestuda, teatage sellest kohe oma arstile.

Imetamine

Tracleer eritub teie rinnapiima. Teil soovitatakse ravi ajal Tracleer'iga rinnaga toitmine katkestada, sest ei ole teada, kas rinnapiima erituv Tracleer võib teie last kahjustada. Küsige selle kohta oma arstilt.

Viljakus

Kui olete Tracleer'i kasutav mees, võib see ravim vähendada teil spermatooside arvu. Ei saa välistada selle võimalikku mõju teie võimele last eostada. Kui teil on seoses sellega küsimusi või muresid, pidage nõu oma arstiga.

Tracleer sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Tracleer'i kasutada

Ravi Tracleer'iga võib alustada ja jälgida ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni või süsteemse skleroosi ravis kogenud arst. Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tracleer koos toidu ja joogiga

Tracleer's võib manustada kas koos toiduga või ilma.

Soovitav annus

Täiskasvanud

Täiskasvanute ravimist alustatakse tavapäraselt 62,5 mg kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul) esimese 4 nädala jooksul, seejärel soovitab arst tavaliselt jätkata 125 mg tablettidega kaks korda ööpäevas, sõltuvalt sellest, kuidas Tracleer-ravi teile mõjub.

Lapsed ja noorukid

Annustamissoovitus lastele on ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni puhuks. 1-aastaste ja vanemate laste Tracleer-ravi alustatakse tavapäraselt annusega 2 mg kehakaalu kilo kohta kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul). Teie arst soovitab teile sobiva annuse.

Pange tähele, et Tracleer'i turustatakse ka 32 mg dispergeeruva tableti ravimvormina, mis võib hõlbustada õiget annustamist lastele ja väikese kehakaaluga patsientidele või raskuste korral õhukese polümeerikattega tablettide neelamisel.

Kui teil on tunne, et Tracleer'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arstiga. Võimalik, et tuleb muuta teile määratud annust.

Kuidas Tracleer'i võtta

Tablette tuleks võtta kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul) koos veega. Tablette võib võtta koos või ilma toiduta.

Kui võtate Tracleer'i rohkem, kui ette nähtud

Kui võtate soovitatust rohkem tablette, pöörduge kohe oma arsti poole.

Kui te unustate Tracleer'i võtta

Kui unustate Tracleer'i võtta, võtke vajalik annus kohe, kui see teile meelde tuleb, ning jätkake seejärel tavalise skeemi alusel. Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Tracleer'i kasutamise

Tracleer-ravi järsk lõpetamine võib viia teie sümptomite järsu halvenemiseni. Ärge katkestage Tracleer-ravi enne, kui teie arst seda ütleb. Arst võib soovitada teil enne ravi täielikku lõpetamist annuseid paari päeva jooksul järk-järgult vähendada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tracleer'i kõige tõsisemad kõrvaltoimed on:

- maksafunktsiooni häired, mis võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st;
- aneemia (madal hemoglobiini väärtus), mis võib mõjutada kuni 1 inimest 10st. Aneemia tõttu võib vahel vajalik olla vereülekanne.

Ravi ajal Tracleer'iga jälgitakse teie maksa ja vere väärtusi (vt lõik 2). Teil on tähtis teha need analüüsid vastavalt arsti soovistele.

Maksafunktsiooni häiretele viitavad järgmised nähud:

- iiveldus (oksendamisvajadus)
- oksendamine
- palavik (kõrge kehatemperatuur)
- valud kõhus

- kollatõbi (naha ja silmavalgete kollaseks muutumine)
- tumedavärviline uriin
- naha sügelus
- letargia või väsimus (ebatavaline väsimus või kurnatus)
- gripilaadne sündroom (liigese- ja lihasvalu koos palavikuga)

Mis tahes nimetatud nähtude ilmnemisel **teavitage kohe oma arsti**.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad esineda **rohkem kui 1** inimesel **10st**):

- Peavalu
- Turse (jalgade ja pahklude paistetus ning muud vedelikupeetuse nähud)

Sage (võivad esineda **kuni 1** inimesel **10st**):

- Õhetus või nahapunetus
- Ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas nahapõletik, kihelus ja lööve)
- Gastroösofageaalne reflukshaigus (maohappe tagasivool)
- Kõhulahtisus
- Sünnikoop (minestus)
- Südamepekslemine (kiired või ebaregulaarsed südamelöögid)
- Madal vererõhk
- Ninakinnisus

Aeg-ajalt (võivad esineda **kuni 1** inimesel **100st**):

- Trombotsütopeenia (vereliistakute vähesus)
- Neutropeenia/leukopeenia (valgeliblede vähesus)
- Maksafunktsiooni analüüsides tasemete tõus koos hepatiidi (maksapõletik), sealhulgas olemasoleva hepatiidi võimaliku ägenemisega, ja/või kollatõvega (naha või silmavalgete kollasus)

Harv (võivad esineda **kuni 1** inimesel **1000st**):

- Anafülaksia (üldine allergiline reaktsioon), angioödeem (turse, sagedamini silmade, huulte, keele või kõri ümbruses)
- Maksatsirroos (maksa armistumine), maksapuudulikkus (maksafunktsiooni tõsised häired)

Teadmata sagedusega (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) on teatatud ka hägusest nägemisest.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Tracleer'iga ravitud lastel esinevad kõrvaltoimed on samad mis täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tracleer'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Valgetes kõrgtihedast polüetüleenist pudelites ravim kasutada ära 30 päeva jooksul pärast esmast avamist.

PVE-/PE-/PVDC-/alumiiniumblistrid:
Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Valged kõrgtihedast polüetüleenist pudelid:
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tracleer sisaldab

- **Tracleer 62,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid:** toimeaine on bosentaan monohüdraadina. Iga tablett sisaldab 62,5 mg bosentaani (monohüdraadina).
- **Tracleer 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid:** toimeaine on bosentaan monohüdraadina. Iga tablett sisaldab 125 mg bosentaani (monohüdraadina).
- **Teised koostisosad** tableti sisus on maisitärklis, eelželatiniseeritud tärklis, naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), povidoon, glütserooldibehenaat ja magneesiumstearaat. **Õhuke polümeerikate** sisaldab hüpromelloosi, glütserooltriatsetaati, talki, titaandioksiidi (E171), kollast raudoksiidi (E172), punast raudoksiidi (E172) ja etüütselluloosi.

Kuidas Tracleer välja näeb ja pakendi sisu

Tracleer 62,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tracleer 62,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on oranžikasvalged ümarad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on „62,5“.

PVC/PE/PVDC/alumiinium-blistrid sisaldavad **14 õhukese polümeerikattega tabletti**. Pappkarp sisaldab 14, 56 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti (Tracleer 62,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid).

Silikageelkuivatusainega valged suure tihedusega polüetüleenist pudelid, milles on 56 õhukese polümeerikattega tabletti. Karbid, mis sisaldavad 56 õhukese polümeerikattega tabletti (Tracleer 62,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid).
Desikanti mitte alla neelata.

Tracleer 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tracleer 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid on oranžikasvalged ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on „125“.

PVC/PE/PVDC/alumiinium-blistrid sisaldavad **14 õhukese polümeerikattega tabletti**. Pappkarp sisaldab 56 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti (Tracleer 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid).

Silikageelkuivatusainega valged suure tihedusega polüetüleenist pudelid, milles on 56 õhukese polümeerikattega tabletti. Karbid, mis sisaldavad 56 õhukese polümeerikattega tabletti (Tracleer 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid).
Desikanti mitte alla neelata.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta palun pöörduge müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tracleer 32 mg disperseeruvad tabletid bosentaan (*bosentanum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tracleer ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tracleer'i võtmist
3. Kuidas Tracleer'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tracleer'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tracleer ja milleks seda kasutatakse

Tracleer'i tabletid sisaldavad bosentaani, mis blokeerib looduslikult esinevat hormooni endoteliin-1 (ET-1), mis põhjustab veresoonte kitsenemist. Seega põhjustab Tracleer veresoonte laienemist ja kuulub ravimigruppi nimega „endoteliinretseptorite antagonistid“.

Tracleer'i kasutatakse:

- **pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni** raviks. Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon on haigus, mis seisneb kopsu veresoonte tugevas kitsenemises, mille tulemuseks on kõrge vererõhk kopsu veresoontes (pulmonaalarterites), mille kaudu liigub veri südamest kopsudesse. See rõhk vähendab kopsudes verre pääseva hapniku hulka, mis raskendab kehalist aktiivsust. Tracleer laiendab pulmonaalartereid, hõlbustades seega südame tööd neist vere läbi pumpamisel. See alandab vererõhku ja vähendab sümptomeid.

Tracleer'i kasutatakse III klassi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientide raviks, et parandada nende koormustaluvust ja sümptomeid. Klass väljendab haiguse tõsidust: III klassi puhul on koormustaluvus märgatavalt piiratud. Teatavat paranemist on täheldatud ka II klassi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel. II klassi puhul on koormustaluvus veidi piiratud.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, mille puhul Tracleer on näidustatud, võib olla:

- primaarne (põhjus pole teada või on perekondlik);
- sklerodermast põhjustatud (nimetatakse ka süsteemseks skleroosiks, mis on haigus, mille puhul esineb naha ja teisi elundeid toetava sidekoe ebanormaalne kõvastumine);
- põhjustatud kaasasündinud südameriketest, millega kaasnevad šundid (kõrvalühendused), põhjustades ebatavalist vere voolu läbi südame ja kopsude.
- **sõrme- ja varbahaavandite** raviks sklerodermaga täiskasvanud patsientidel. Tracleer vähendab uute tekkivate sõrme- ja varbahaavandite arvu.

2. Mida on vaja teada enne Tracleer'i võtmist

Tracleer'i ei tohi võtta

- kui olete **bosentaani** või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;

- **kui teil on probleeme maksaga** (konsulteerige oma arstiga);
- **kui te olete rase või võite rasestuda**, kuna ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid. Lugege teavet lõikudest „Rasestumisvastased vahendid“ ja „Muud ravimid ja Tracleer“;
- **kui teile on määratud ka tsüklosporiin A** (siirdamisjärgselt või psoriaasiraviks kasutatav ravim).

Mis tahes nimetatud tingimuste esinemise korral võtke ühendust oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Proovid, mida arst enne ravi alustamist võtab

- vereproov maksafunktsiooni kontrollimiseks
- vereproov kontrollimiseks aneemia (madal hemoglobiinisaldus veres) suhtes
- rasedustest kui olete rasestumisvõimeline naine

Mõnedel Tracleer-ravil olevatel patsientidel on esinenud kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüsides ja aneemiat (madal hemoglobiinisaldus veres).

Analüüsid, mida arst võtab ravi ajal

Teie arst korraldab regulaarsete vereproovide võtu, et kontrollida muutusi maksa funktsioonides ja hemoglobiini tasemes.

Kõigi testide leidmiseks vaadake patsiendi hoiatuskaarti (teie Tracleer'i tablettide pakendis).

Nimetatud testide teostamine Tracleer-ravi ajal on väga oluline. Soovitame teil oma viimase sooritatud testi ja järgmise testi kuupäev (küsi seda oma arstilt) patsiendi hoiatuskaardile üles kirjutada. See aitab teil järgmise testi toimumisaega mees pidada.

Maksafunktsiooni vereproovid

Seda proovi korraldatakse iga kuu kogu Tracleer-ravi kestel. Annuse tõstmise korral võetakse kahe nädala möödumisel lisaproov.

Aneemia vereproovid

Neid korraldatakse igakuiselt esimese nelja ravikuu jooksul, seejärel iga kolme kuu möödumisel, sest Tracleer-ravil olevatel patsientidel võib välja kujuneda aneemia.

Kui testimisel esineb normist kõrvalekaldeid, võib teie arst kas annust vähendada või Tracleer-ravi peatada ja teha põhjuse väljaselgitamiseks täiendavaid uuringuid.

Lapsed ja noorukid

Tracleer'i ei soovitata kasutada süsteemse skleroosi ja sõrme- ja varbahaavanditega lastel. Vt ka lõik 3 „Kuidas Tracleer'i kasutada“.

Muud ravimid ja Tracleer

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Eriti oluline on teavitada arsti järgmiste ravimite kasutamisest:

- tsüklosporiin A (siirdamisjärgselt või psoriaasiraviks kasutatav ravim), mida ei tohi koos Tracleer'iga kasutada;
- siroliimus või takroliimus, mis on siirdamisjärgselt kasutatavad ravimid, sest neid ei ole soovitatav kasutada koos Tracleer'iga;
- glibenklamiid (diabeedi ravim), rifampitsiin (tuberkuloosi ravim), flukonasool (seeninfektsioonide ravim), ketokonasool (Cushingi sündroomi ravim) või nevirapiin (HIV ravim), sest neid ravimeid ei ole soovitatav kasutada koos Tracleer'iga;
- muud ravimid HIV viiruse raviks, mille kasutamine koos Tracleer'iga võib vajada spetsiaalset jälgimist;
- hormonaalsed rasestumisvastased vahendid, kuna need ei ole Tracleer'i kasutamise ajal efektiivsed ainsa rasestumisvastase vahendina. Tracleer'i tablettide pakendist leiate patsiendi

hoiatuskaardi, mis lugege hoolikalt läbi. Teie arst ja/või günekoloog määrab kindlaks teile sobiva rasestumisvastase vahendi;

- muud pulmonaalhüpertensiooni ravimid: sildenafil ja tadalafil;
- varfariin (hüübimisvastane aine);
- simvastatiin (kasutatakse hüperkolesteroleemia raviks).

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tracleer ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kuid Tracleer võib põhjustada hüpotensiooni (vererõhu langus), mis võib tekitada teil pearinglust, mõjutada teie nägemist ja mõjutada teie autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet. Seega, kui tunnete Tracleer'i võtmise ajal pearinglust või teie nägemine on hägune, ärge juhtige autot ega töötage tööriistade või masinatega.

Rasestumisvõimelised naised

ÄRGE võtke Tracleer'i, kui olete rase või plaanite rasestuda.

Rasedustestid

Tracleer võib kahjustada loodet, mis eostati enne ravi algust või selle käigus. Kui olete rasestumisvõimeline naine, palub teie arst teil enne Tracleer-ravi alustamist rasedustesti teha ning korrata seda regulaarselt Tracleer-ravi käigus.

Rasestumisvastased vahendid

Kui olete rasestumisvõimeline naine, kasutage Tracleer-ravi ajal efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Teie arst või günekoloog annab teile nõu Tracleer-ravi ajal kasutatavate usaldusväärsete rasestumisvastaste vahendite osas. Et Tracleer'i mõjul võib hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite (nt suukaudsed, süstitavad, implanteeritavad vahendid või plaastrid) tõhusus väheneda, ei ole see meetod üksi kasutades usaldusväärne. Kui te kasutate hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, peate seetõttu kasutama lisaks ka barjäärmeetodit (nt naiste kondoom, diafragma, rasestumisvastane käänn või partneril kondoom). Tracleer'i tablettide pakendist leiate patsiendi hoiatuskaardi. Täitke see kaart ära ja võtke see järgmisele arsti või günekoloogi visiidile kaasa, et ta saaks hinnata, kas teil on vaja kasutada täiendavaid või alternatiivseid usaldusväärseid rasestumisvastaseid meetodeid. Tracleer-ravi ajal on soovitatav teha igakuiseid rasedusteste, kui olete rasestumiseas.

Juhul kui rasestute Tracleer-ravi ajal või plaanite lähiajal rasestuda, teatage sellest kohe oma arstile.

Imetamine

Tracleer eritub teie rinnapiima. Teil soovitatakse ravi ajal Tracleer'iga rinnaga toitmine katkestada, sest ei ole teada, kas rinnapiima erituv Tracleer võib teie last kahjustada. Küsige selle kohta oma arstilt.

Viljakus

Kui olete Tracleer'i kasutav mees, võib see ravim vähendada teil spermatooside arvu. Selle võimalik mõju teie võimele eostada last ei ole välistatud. Kui teil on seoses sellega küsimusi või muresid, pidage nõu oma arstiga.

Tracleer sisaldab aspartaami ja naatriumi

Ravim sisaldab 3,7 mg aspartaami ühes dispergeerivas tabletis. Aspartaam on fenüülalaniini allikas. See võib olla kahjulik, kui teil on fenüülketonuuria, mis on harvaesinev geneetiline häire, mille korral fenüülalaniini ei lammutata ja see koguneb organismi.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Tracleer'i kasutada

Ravi Tracleer'iga võib alustada ja jälgida ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni või süsteemse skleroosi ravis kogenud arst. Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tracleer koos toidu ja joogiga

Tracleer'i võib manustada kas koos toiduga või ilma.

Soovitav annus

Täiskasvanud

Täiskasvanute ravimist alustatakse tavapäraselt 62,5 mg kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul) esimese 4 nädala jooksul, seejärel soovitab arst tavaliselt jätkata 125 mg tablettidega kaks korda ööpäevas, sõltuvalt sellest, kuidas Tracleer-ravi teile mõjub.

Lapsed ja noorukid

Annustamissoovitus lastele on ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni puhuks. 1-aastaste ja vanemate laste Tracleer-ravi alustatakse tavapäraselt annusega 2 mg kehakaalu kilo kohta kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul). Teie arst soovitab teile sobiva annuse.

Dispergeeruvad tabletid saab vajadusel piki murdejooni neljaks võrdseks osaks jagada.

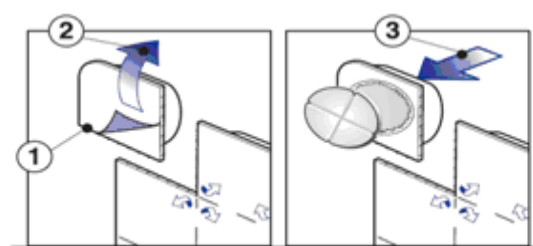
Kui teil on tunne, et Tracleer'i toime on liiga tugev või liiga nõrk, pidage nõu oma arstiga. Võimalik, et tuleb muuta teile määratud annust.

Kuidas Tracleer'i võtta

Tablette tuleks võtta kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul) koos veega. Tablette võib võtta koos või ilma toiduta.

Dispergeeruv tablett on pakitud lastekindlasse blisterisse.

Dispergeeruva tableti eemaldamiseks:



1. Eemaldage individuaalne blisterihoidik piki perforatsiooni.
2. Eemaldage pindmine kiht.
3. Suruge ravimtoode läbi fooliumi.

Iga dispergeeruvat Tracleer tabletti on võimalik vedela ravimi valmistamise eesmärgil lahustada.

Vedela ravimi valmistamiseks asetage tablett lusikale ja lisage pisut vett. Vett tuleb lisada piisavalt, et see kataks kogu tableti. Oodake umbes minut, kuni tablett on täielikult lahustunud ja siis neelake kogu vedelik alla. Lisage lusikale veel pisut vett ja neelake kogu vedelik alla veendumaks, et kogu ravim on manustatud. Võimalusel jooge ära veel klaas vett, et tagada kogu ravimi manustamist.

Dispergeeruvat tabletti saab vajadusel piki murdekohti poolitada. Hoidke tabletist pöidla ja nimetissõrmega mõlemalt poolt murdejoont kinni, veenduge, et murdejoon on suunaga üles ja murdke tablett piki murdejoont pooleks (vt alltoodud joonist).



Kui võtate Tracleer'i rohkem, kui ette nähtud

Kui võtate soovitatust rohkem tablette, pöörduge kohe oma arsti poole.

Kui te unustate Tracleer'i võtta

Kui unustate Tracleer'i võtta, võtke vajalik annus kohe, kui see teile meelde tuleb, ning jätkake seejärel tavalise skeemi alusel. Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Tracleer'i kasutamise

Tracleer-ravi järsk lõpetamine võib viia teie sümptomite järsu halvenemiseni. Ärge katkestage Tracleer-ravi enne, kui teie arst seda ütleb. Arst võib soovitada teil enne ravi täielikku lõpetamist annuseid paari päeva jooksul järk-järgult vähendada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tracleer'i kõige tõsisemad kõrvaltoimed on:

- maksafunktsiooni häired, mis võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10st;
- aneemia (madal hemoglobiini väärtus), mis võib mõjutada kuni 1 inimest 10st. Aneemia tõttu võib vahel vajalik olla vereülekanne.

Ravi ajal Tracleer'iga jälgitakse teie maksa ja vere väärtusi (vt lõik 2). Teil on tähtis teha need analüüsid vastavalt arsti soovitustele.

Maksa talitlushäiretele viitavad muu hulgas järgmised nähud:

- iiveldus (oksendamisvajadus)
- oksendamine
- palavik (kõrge kehatemperatuur)
- valud kõhus
- kollatõbi (naha ja silmavalgete kollaseks muutumine)
- tumedavärviline uriin
- naha sügelus
- letargia või väsimus (ebatavaline väsimus või kurnatus)
- gripilaadne sündroom (liigese- ja lihasvalu koos palavikuga)

Mis tahes nimetatud nähtude ilmnemisel **teavitage kohe oma arsti**.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad esineda **rohkem kui 1 inimesel 10st**):

- Peavalu
- Turse (jalgade ja pahklude paistetus ning muud vedelikupeetuse nähud)

Sage (võivad esineda **kuni 1 inimesel 10st**):

- Õhetus või nahapunetus
- Ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas nahapõletik, kihelus ja lööve)

- Gastroösofageaalne reflukshaigus (maohappe tagasivool)
- Kõhulahtisus
- Sünnikoop (minestus)
- Südamepekslemine (kiired või ebaregulaarsed südamelöögid)
- Madal vererõhk
- Ninakinnisus

Aeg-ajalt (võivad esineda **kuni 1** inimesel **100st**):

- Trombotsütopeenias (vereliistakute vähesus)
- Neutropeenias/leukopeenias (valgeliblede vähesus)
- Maksafunktsiooni analüüsides tasemete tõus koos hepatiidi (maksapõletik), sealhulgas olemasoleva hepatiidi võimaliku ägenemisega, ja/või kollatõvega (naha või silmavalgete kollasus)

Harv (võivad esineda **kuni 1** inimesel **1000st**):

- Anafülaksia (üldine allergiline reaktsioon), angioödeem (turse, sagedamini silmade, huulte, keele või kõri ümbruses)
- Maksatsirroos (maksa armistumine), maksapuudulikkus (maksafunktsiooni tõsised häired)

Teadmata sagedusega (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) on teatatud ka hädusest nägemisest.

Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Tracleer'iga ravitud lastel esinevad kõrvaltoimed on samad mis täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tracleer'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Tükkideks jagatud disperseeruva tableti allesjäänud osi võib säilitada toatemperatuuril. Need tuleks 7 päeva jooksul ära kasutada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tracleer sisaldab

- Toimeaine on bosentaanmonohüdraat. Iga disperseeruv tablett sisaldab 32 mg bosentaani (monohüdraadina).

- Teised koostisosad tableti sisus on mikrokristalliline tselluloos, veevaba kaltsiumvesinikfosfaat, naatriumkroskarmelloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, viinhape, puuvilja maitseaine, aspartaam (E951, lugege lisateavet lõigu 2 lõpust), kaaliumatsesulfaam, magneesiumstearaat.

Kuidas Tracleer välja näeb ja pakendi sisu

Tracleer 32 mg disperseeruvad tabletid on kahvatukollase kuni valkja värvusega ristikukujulised tabletid, mille ühele küljele on markeeritud neli murdejoont ja teisele küljele on reljeefselt kirjutatud tekst „32“.

Tõmba-suru blistrid sisaldavad 14 polümeerikattega tabletti: pappkarp sisaldab 56 disperseeruvat tabletti.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta palun pöörduge müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.