

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tracleer 62,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Tracleer 125 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tracleer 62,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää bosentaanimonohydraattia, joka vastaa 62,5 mg bosentaania.

Tracleer 125 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää bosentaanimonohydraattia, joka vastaa 125 mg bosentaania.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (kalvopäällysteiset tabletit):

Tracleer 62,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Oranssinvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkitä ”62,5”.

Tracleer 125 mg kalvopäällysteinen tabletti

Oranssinvalkoinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkitä ”125”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

WHO:n toimintakykyluokkaan III kuuluvien potilaiden keuhkovaltimoiden verenpainetaudin (pulmonary arterial hypertension, PAH) hoitoon fyysisen suorituskyvyn parantamiseksi ja oireiden lievittämiseksi. Teho on osoitettu:

- primaarissa (idiopaattisessa ja perinnöllisessä) keuhkovaltimoiden verenpainetaudissa
- sklerodermasta aiheutuneessa sekundaarisessa keuhkovaltimoiden verenpainetaudissa, johon ei liity merkitsevää interstitiaalista keuhkosairautta
- synnynnäiseen systeemisestä verenkierrosta keuhkoverenkiertoon tapahtuvaan oikovirtaukseen ja Eisenmengerin oireyhtymään liittyvän keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoidossa.

Myös WHO:n toimintakykyluokkaan II kuuluvien primaaria keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavien potilaiden tilassa on havaittu hieman paranemista (ks. kohta 5.1).

Tracleer on tarkoitettu myös vähentämään sormiin kehittyvien uusien haavaumien määrää potilailla, joilla on systeeminen skleroosi ja parhaillaan käynnissä oleva sormien haavaumatauti (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Tabletit otetaan suun kautta aamuisin ja iltaisin, joko ruoan kanssa tai ilman. Kalvopäällysteiset tabletit niellään veden kanssa.

Potilaille on kerrottava, että valkoisissa HDPE-purkeissa olevaa kuivausainetta ei pidä niellä.

Annostus

Keuhkoaltimoiden verenpainetauti

Hoito tulee aloittaa ainoastaan keuhkoaltimoiden verenpainetaudin hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä, ja se tulee toteuttaa tällaisen lääkärin valvonnassa.

Pakkaus sisältää potilaan tietokortin, jossa on tärkeitä turvallisuutta koskevia tietoja, joista potilaan on oltava tietoinen ennen Tracleer-hoitoa ja sen aikana.

Aikuiset

Aikuispotilailla Tracleer-hoito aloitetaan 62,5 mg:n annoksella kaksi kertaa vuorokaudessa neljän viikon ajan, minkä jälkeen annos suurennetaan ylläpitoannokseen 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Samaa suositusta noudatetaan, jos Tracleer-hoito aloitetaan uudelleen hoitotauon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Pediatrisista tutkimuksista saadut farmakokineettiset tiedot osoittavat, että bosentaanin pitoisuus 1–15-vuotiaiden PAH-lapsipotilaiden plasmassa oli keskimäärin pienempi kuin aikuispotilailla ja että pitoisuus ei suurene, vaikka Tracleer-valmisteen annosta suurennetaan yli annoksen 2 mg/kg tai annosväliä tiennetään kahdesti vuorokaudessa tapahtuvasta annosta kolmeen kertaan vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Annoksen suurentamisella tai annosvälin tiennettämällä ei todennäköisesti saavuteta kliinistä lisähyötyä.

Näiden farmakokineettisten tulosten perusteella vähintään 1-vuotiaiden PAH-lapsipotilaiden suositeltava aloitus- ja ylläpitoannos on 2 mg/kg aamuin illoin.

Bosentaanin hyötyä ei ole osoitettu tavanomaisessa hoidossa vastasyntyneillä, joilla on vastasyntyneen persistoiva pulmonaalihypertensio (PPHN). Ei voida antaa suosituksia annostuksesta (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Menettely keuhkoaltimoiden verenpainetaudin kliinisen pahenemisen yhteydessä

Jos potilaan kliininen tila huononee (esim. jos 6 minuutin kävelytestissä kävelty matka lyhenee vähintään 10 % ennen hoidon aloittamista mitattuun tulokseen nähden), vaikka Tracleer-hoitoa olisi annettu vähintään 8 viikkoa (tavoiteannoksella vähintään 4 viikkoa), on harkittava muita hoitovaihtoehtoja. Osa potilaista, joille ei ilmaannu vastetta 8 viikon Tracleer-hoidon jälkeen, saattavat kuitenkin saada positiivisen vasteen 4 tai 8 viikon jatkohoidon jälkeen.

Mikäli kyseessä on Tracleer-hoidosta huolimatta tapahtunut, myöhäinen (useita kuukausia kestäneen hoidon jälkeen tapahtuva) potilaan kliinisen tilan huononeminen, hoito on arvioitava uudelleen. Annoksen nostaminen tasolle 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa voi joillakin potilailla parantaa suorituskykyä hieman, vaikka annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ei olisi saatu riittävää vastetta. On syytä arvioida tarkoin hyödyt ja riskit ja ottaa huomioon, että maksatoksisuus on annosriippuvaista (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Hoidon lopettaminen

Kokemukset Tracleer-hoidon äkillisestä lopettamisesta keuhkovaltimoiden verenpainetautipotilailla ovat vähäisiä. Merkkejä äkillisestä rebound-ilmiöstä ei ole havaittu. Annostuksen pienentämistä vähitellen (puolittamalla annos 3–7 päivän aikana) on syytä harkita, jotta mahdollisen rebound-ilmiön haitallinen vaikutus kliiniseen tilaan vältettäisiin. Tehostettua seurantaa suositellaan lopettamisvaiheen aikana.

Jos Tracleer päätetään lopettaa, se on tehtävä vähitellen samalla kun toinen hoito aloitetaan.

Systeeminen skleroosi, johon liittyy parhailtaan käynnissä oleva sormien haavaumatauti

Hoito tulee aloittaa ainoastaan systeemisen skleroosin hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä, ja se tulee toteuttaa tällaisen lääkärin valvonnassa.

Pakkaus sisältää potilaan tietokortin, jossa on tärkeitä turvallisuutta koskevia tietoja, joista potilaan on oltava tietoinen ennen Tracleer-hoitoa ja sen aikana.

Aikuiset

Tracleer-hoito aloitetaan annoksella 62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa neljän viikon ajan, minkä jälkeen se suurennetaan ylläpitoannokseen 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Samaa suositusta noudatetaan, jos Tracleer-hoito aloitetaan uudelleen hoitotauon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta saatu kokemus valmisteen käytöstä tähän käyttöaiheeseen rajoittuu kuuteen kuukauteen (ks. kohta 5.1).

Potilaan hoitovastetta ja tarvetta hoidon jatkamiseen on arvioitava säännöllisesti uudelleen. Hoidon hyödyt ja riskit on arvioitava huolellisesti, ja tällöin on otettava huomioon bosentaanin maksatoksisuus (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Pediatriset potilaat

Tietoja valmisteen käytön tehosta ja turvallisuudesta alle 18-vuotiaille potilaille ei ole.

Farmakokineettisiä tietoja Tracleer-valmisteesta tätä tautia sairastavilla nuorilla lapsilla ei ole.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Tracleer on vasta-aiheinen, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4. ja 5.2). Lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A) sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Dialyysihoitoa saavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaille potilaille annostusta ei tarvitse muuttaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, eli Child–Pugh-luokka B tai C (ks. kohta 5.2)
- Maksan aminotransferaasien eli aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) ja/tai alaniiniaminotransferaasin (ALAT) lähtöarvot ovat yli kolminkertaiset viitearvojen ylärajaan nähden (ULN; ks. kohta 4.4)

- Siklosporiini A:n samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5)
- Raskaus (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Hedelmällisessä iässä olevat naiset, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tracleer-valmisteen tehoa vaikeaa keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastaville potilaille ei ole osoitettu. Siirtymistä taudin vaikeassa vaiheessa suositeltavaan hoitoon (esim. epoprostenolihoito) on harkittava, mikäli potilaan kliininen tila huononee (ks. kohta 4.2).

Bosentaanin hyöty-riskisuhdetta ei ole määritelty WHO:n toimintakykyluokkaan I kuuluvien keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavien potilaiden osalta.

Tracleer tulee aloittaa ainoastaan, mikäli systeeminen systolinen verenpaine on yli 85 mmHg.

Tracleer-valmisteen ei ole havaittu edistävän potilaalla parhaillaan esiintyvien sormien haavaumien paranemista.

Maksan toiminta

Bosentaanin käyttöön liittyvä maksan aminotransferaasiarvojen, eli aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasin (ALAT), nousu on annosriippuvaista. Maksasentsyymi- ja aminotransferaasiarvojen muutoksia esiintyy tyypillisesti ensimmäisten 26 hoitoviikon aikana, mutta niitä voi esiintyä myös myöhemmin hoidon aikana (ks. kohta 4.8). Kohonneet arvot saattavat osittain johtua sappisuolojen eliminaatioon hepatosyyteistä kohdistuvasta kilpailevasta estosta, mutta maksan toimintahäiriöiden esiintymiseen vaikuttanevat osaltaan myös muut mekanismit, joita ei täysin tunneta. Bosentaanin kertymistä hepatosyytteihin ja siitä johtuvaa sytolyysia ja mahdollista vaikeaa maksavauriota tai immunologisia mekanismeja ei voida sulkea pois. Maksan toimintahäiriön riski saattaa lisääntyä myös, jos sappisuolapumpun toimintaa estäviä lääkevalmisteita, kuten rifampisiinia, glibenklamidia ja siklosporiini A:ta (ks. kohdat 4.3 ja 4.5), annetaan samanaikaisesti bosentaanin kanssa, mutta tähän liittyvät tiedot ovat vähäisiä.

Maksan aminotransferaasipitoisuudet on mitattava ennen hoidon aloittamista, sitten kuukauden välein Tracleer-hoidon ajan. Maksan aminotransferaasipitoisuudet on mitattava myös 2 viikkoa mahdollisen annoksen suurentamisen jälkeen.

Suosituksia kohonneiden ALAT/ASAT-pitoisuuksien varalta

ALAT/ASAT-pitoisuudet

> 3 ja ≤ 5 × ULN

Hoito- ja seurantasuosituksia

Tulos on varmistettava toisella maksakokeella. Jos tulos varmistuu, on potilaskohtaisesti päätettävä, jatketaanko Tracleer-hoitoa, kenties pienennetyllä annoksella, vai lopetetaanko Tracleer-valmisteen anto (ks. kohta 4.2). Aminotransferaasipitoisuuksia on seurattava edelleen vähintään kahden viikon välein. Mikäli aminotransferaasiarvot palautuvat hoitoa edeltävälle tasolle, on harkittava Tracleer-valmisteen jatkamista tai uudelleenaloittamista seuraavassa kuvattujen ehtojen mukaan.

> 5 ja ≤ 8 × ULN

Tulos on varmistettava toisella maksakokeella. Jos tulos varmistuu, hoito on lopetettava ja aminotransferaasipitoisuuksia on seurattava vähintään kahden viikon välein. Mikäli aminotransferaasiarvot palautuvat hoitoa edeltävälle tasolle, on harkittava Tracleer-hoidon uudelleenaloittamista seuraavassa kuvattujen ehtojen mukaan.

> 8 × ULN

Hoito on lopetettava, eikä Tracleer-hoidon aloittamista uudelleen tule harkita.

Mikäli ilmenee maksavaurioon liittyviä kliinisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, kuumetta, vatsakipuja, keltaisuutta, epätavallista letargiaa tai väsymystä, flunssan kaltaisia oireita (nivelkipua,

lihassärkyä, kuumetta), **hoito on lopetettava eikä Tracleer-hoidon aloittamista uudelleen tule harkita.**

Hoidon aloittaminen uudelleen

Tracleer-hoidon aloittamista uudelleen voidaan harkita ainoastaan, mikäli Tracleer-hoidosta mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin siitä mahdollisesti aiheutuvat riskit ja mikäli maksan aminotransferaasiarvot ovat hoitoa edeltävällä tasolla. Kehotamme kääntymään maksatautien hoitoon perehtyneen erikoislääkärin puoleen. Hoidon aloittamisessa uudelleen on noudatettava kohdassa 4.2 esitettyjä yksityiskohtaisia ohjeita. **Aminotransferaasiarvot on tällöin tarkistettava 3 päivän kuluessa hoidon aloittamisesta uudelleen ja jälleen 2 viikon kuluttua ja sen jälkeen edellä mainittujen suositusten mukaisesti.**

ULN = upper limit of normal (viitearvojen yläraja)

Hemoglobiinipitoisuus

Bosentaanihoitoon on liittynyt annosriippuvaista hemoglobiinipitoisuuden pienenemistä (ks. kohta 4.8). Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa bosentaaniin liittyvä hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen ei jatkunut hoidon edetessä, vaan pitoisuus vakiintui ensimmäisten 4–12 hoitoviikon jälkeen. Hemoglobiiniarvot suositellaan tarkistettavaksi ennen hoidon aloitusta, kuukausittain ensimmäisten neljän hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen neljännesvuosittain. Mikäli kliinisesti merkitsevää hemoglobiinipitoisuuden laskua ilmenee, tilanne on arvioitava uudelleen ja lisätutkimuksia on tehtävä syyn ja mahdollisen erityishoidon tarpeen määrittämiseksi. Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on ilmoitettu punasolusiirtoja vaatinutta anemiaa (ks. kohta 4.8).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Tracleer voi estää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehon. Kun otetaan huomioon, että keuhkovaltimoiden verenpainetauti voi pahentua raskauden aikana ja että eläimillä on havaittu teratogeenisuutta:

- Tracleer-hoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ellei nainen käytä luotettavaa ehkäisyä ja ellei hoitoa edeltävän raskaustestin tulos ole negatiivinen
- Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita ei saa käyttää ainoana ehkäisymenetelmänä Tracleer-hoidon aikana
- On suositeltavaa tehdä raskaustesti kerran kuukaudessa hoidon aikana, jotta mahdollinen raskaus todetaan varhain

Lisätietoa, ks. kohdat 4.5 ja 4.6.

Keuhkojen veno-okklusiivinen sairaus (pulmonary veno-occlusive disease)

Verisuonia laajentavien aineiden (pääasiassa prostasykliinien) käytön yhteydessä on raportoitu keuhkopöhöä potilailla, joilla on keuhkolaskimoiden okklusiivinen sairaus. Tämän vuoksi keuhkolaskimoiden okklusiivisen sairauden mahdollisuus on otettava huomioon, jos PAH-potilaalla on Tracleer-valmisteen käytön yhteydessä keuhkopöhön oireita. Markkinoille tulon jälkeen keuhkopöhöä on raportoitu harvoin potilailla, joilla on epäilty olevan keuhkolaskimoiden okklusiivinen sairaus ja jotka ovat käyttäneet Tracleer-valmistetta.

Keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavat potilaat, joilla on samanaikainen vasemman kammion vajaatoiminta

Keuhkoverenpainetaudin lisäksi vasemman kammion vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia. Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]) kuitenkin hoidettiin keskimäärin 1,5 vuoden ajan 1 611 potilasta (804 sai bosentaania ja 807 lumelääkettä), joilla oli vaikea krooninen sydämen vajaatoiminta (chronic heart failure, CHF).

Kroonisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalahoitojaksojen tarve lisääntyi tässä tutkimuksessa ensimmäisten 4–8 bosentaanihoitoviikon aikana, mikä saattoi johtua nesteretentiosta. Tässä tutkimuksessa nesterentio ilmeni varhaisessa vaiheessa tapahtuneena painon nousuna, hemoglobiinipitoisuuden laskuna ja lisääntyneenä jalkojen turvotuksena. Tutkimuksen lopussa ei sydämen vajaatoiminnan aiheuttamien sairaalahoitojaksojen määrässä eikä kuolleisuudessa ollut eroa bosentaanihoitoa ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä. Siksi suositellaan, että potilaita seurataan nesteretention merkkien (esim. painon nousun) varalta erityisesti, jos heillä on samanaikaisesti vaikea systolinen vajaatoiminta. Tällaisessa tapauksessa suositellaan diureettihoidon aloittamista tai jo käytössä olevan diureetin annostuksen suurentamista. Diureettihoidon on syytä harkita potilaille, joilla on nesteretention merkkejä ennen Tracleer-hoidon aloittamista.

HIV-infektioon liittyvää keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavat potilaat

Tracleer-valmisteen käyttöä on tutkittu vain rajoitetusti PAH-potilailla, joilla on HIV-infektio ja antiretroviraalinen lääkitys (ks. kohta 5.1). Yhteisvaikutustutkimuksessa bosentaanin ja lopinaviirin + ritonaviirin kanssa terveillä vapaaehtoisilla bosentaanin pitoisuus plasmassa suureni niin, että maksimipitoisuus saavutettiin hoidon ensimmäisen 4 vuorokauden aikana (ks. kohta 4.5). Kun Tracleer-hoito aloitetaan potilaille, jotka tarvitsevat ritonaviirin vahvistamaa proteaasinestäjähoitoa, on seurattava tarkoin, miten potilas sietää Tracleer-valmistetta, ja erityistä huomiota on kiinnitettävä hoidon aloitusvaiheen alussa hypotension vaaraan sekä maksan toimintakokeiden arvoihin. Pitkäaikaista maksatoksisuuden ja hematologisten haittatapahtumien kohonnutta riskiä ei voida poissulkea, kun bosentaania käytetään yhdessä antiretroviraalisen lääkehoidon kanssa. Koska yhteisvaikutukset ovat mahdollisia johtuen bosentaanin CYP450:tä indusoivasta vaikutuksesta (ks. kohta 4.5), näitä potilaita on myös seurattava tarkoin HIV-infektionsa suhteen, sillä yhteisvaikutus saattaa vaikuttaa antiretroviraalisen lääkehoidon tehoon.

Keuhkohtaumatautiin (COPD) liittyvää keuhkoverenpainetautia sairastavat potilaat

Bosentaanin turvallisuutta ja siedettävyyttä tutkittiin eksploratiivisessa, kontrolloimattomassa 12 viikon tutkimuksessa 11 potilaalla, joilla oli vaikeaan keuhkohtaumatautiin (GOLD-luokituksen mukainen vaikeusaste III) liittyvä keuhkoverenpainetauti. Havaittiin, että minuuttiventilaatio suureni ja happikyllästeisyys laski ja yleisin haittatapahtuma oli hengenahdistus, joka hävisi, kun bosentaanihoito lopetettiin.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Tracleer-valmisteen ja siklosporiini A:n samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Tracleer-valmisteen käyttö samanaikaisesti glibenklamidin, flukonatsolin tai rifampisiinin kanssa ei ole suositeltavaa. Lisätietoa, ks. kohta 4.5.

Sekä CYP3A4-estäjän että CYP2C9-estäjän samanaikaista käyttöä Tracleer-valmisteen kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Bosentaani on sytokromi P450-entsyymien (CYP) isoentsyymien CYP2C9 ja CYP3A4 induktori. Tutkimuksista *in vitro* saadut tiedot viittaavat myös CYP2C19-entsyymien induktioon. Sen vuoksi näiden isoentsyymien kautta metaboloituvien aineiden pitoisuudet plasmassa pienenevät, jos Tracleer-valmistetta annetaan samanaikaisesti niiden kanssa. Mahdolliset muutokset näiden isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden tehossa on otettava huomioon. Näiden valmisteiden annostusta voi olla syytä muuttaa samanaikaista Tracleer-hoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa.

Bosentaani metaboloituu CYP2C9- ja CYP3A4-isoentsyymien kautta. Näiden isoentsyymien esto saattaa suurentaa bosentaanin pitoisuutta plasmassa (ks. ketokonatsoli). CYP2C9-estäjien vaikutusta bosentaanipitoisuuteen ei ole tutkittu. Niiden yhdistelmän käytössä tulee noudattaa varovaisuutta.

Flukonatsoli ja muut CYP2C9- ja CYP3A4-estäjät: Jos samanaikaisesti käytetään flukonatsolia, joka estää pääasiassa CYP2C9-isoentsyymiä, mutta jossain määrin myös CYP3A4-isoentsyymiä, plasman bosentaanipitoisuus voi suurentua huomattavasti. Tätä yhdistelmää ei suositella. Samasta syystä voimakkaan CYP3A4-estäjän (kuten ketokonatsolin, itrakonatsolin tai ritonaviirin) tai CYP2C9-estäjän (kuten vorikonatsolin) käyttöä samanaikaisesti Tracleer-hoidon kanssa ei suositella.

Siklosporiini A: Tracleer-valmisteen samanaikainen käyttö siklosporiini A:n (kalsineuriini-inhibiittori) kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Samanaikaisesti annettuna bosentaanin ensimmäinen minimipitoisuus oli noin kolmikymmenkertainen verrattuna pelkän bosentaanin antamisen jälkeen mitattuihin pitoisuuksiin. Vakaassa tilassa (steady state) plasman bosentaanipitoisuus oli kolmin- tai nelinkertainen verrattuna pitoisuuteen pelkän bosentaanin antamisen jälkeen. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismi liittyy mitä todennäköisimmin bosentaanin siirtymiseen hepatosyytteihin, joka heikkenee kun kuljetuksesta vastaava proteiini estyy siklosporiinin vaikutuksesta. Siklosporiini A:n (CYP3A4-substraatti) pitoisuus veressä pieneni noin 50 %. Tämä johtuu mitä ilmeisimmin bosentaanin indusoimasta CYP3A4:stä.

Takrolimuusi, sirolimuusi: Tracleer-valmisteen samanaikaista käyttöä takrolimuusin tai sirolimuusin kanssa ei ole tutkittu ihmisellä, mutta takrolimuusin tai sirolimuusin ja Tracleer-valmisteen samanaikainen käyttö saattaa johtaa bosentaanin pitoisuuden kohoamiseen plasmassa samalla tavoin kuin siklosporiini A:n samanaikaisen käytön yhteydessä. Tracleer-valmisteen samanaikainen käyttö saattaa pienentää takrolimuusin ja sirolimuusin pitoisuutta plasmassa. Sen vuoksi Tracleer-valmisteen ja takrolimuusin tai sirolimuusin käyttöä samanaikaisesti ei suositella. Niillä potilailla, joille tämä yhdistelmä on välttämätön, on seurattava tarkasti Tracleer-valmisteen aiheuttamia haittatapahtumia sekä takrolimuusin ja sirolimuusin pitoisuuksia veressä.

Glibenklamidi: Samanaikainen bosentaaninhoito annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa viiden päivän ajan pienensi plasman glibenklamidipitoisuutta (CYP3A4-substraatti) 40 prosentilla ja vähensi mahdollisesti myös sen hypoglykeemistä vaikutusta merkittävässä määrin. Myös plasman bosentaanipitoisuus pieneni 29 %. Yhdistelmähoitoa saavilla potilailla havaittiin lisäksi kohonneiden aminotransferaasiarvojen esiintyvyyden lisääntyneen. Sekä glibenklamidi että bosentaani estävät sappisuolapumpun toimintaa (Bile Salt Export Pump, BSEP), mikä saattaa selittää aminotransferaasiarvojen nousun. Tätä yhdistelmää ei saa käyttää. Muiden sulfonyyliureoiden osalta ei ole tietoa lääkelaikojen välisistä yhteisvaikutuksista.

Rifampisiini: Kun 9 tervettä henkilöä sai 7 päivän ajan samanaikaisesti bosentaania (125 mg kahdesti vuorokaudessa) ja rifampisiinia (voimakas CYP2C9- ja CYP3A4-toiminnan indusori), plasman bosentaanipitoisuudet pienenevät 58 % ja saattoivat pienentyä yksittäistapauksessa lähes 90 %. Bosentaanin tehon voidaan siis odottaa heikenevän merkittävästi, jos lääkettä annetaan yhdessä rifampisiinin kanssa. Rifampisiinin ja Tracleer-valmisteen samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Muista CYP3A4-indusoreista (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini ja mäkikuisma) ei ole tietoa, mutta niiden samanaikainen anto johtaa oletettavasti systeemisen bosentaanialtistuksen pienemiseen. Kliinisesti merkittävää tehon heikkenemistä ei voida sulkea pois.

Lopinaviiri + ritonaviiri (ja muut ritonaviirilla tehostetut proteaasinestäjät): Kun bosentaania (125 mg kahdesti vuorokaudessa) ja lopinaviirin (400 mg kahdesti vuorokaudessa) ja ritonaviirin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) yhdistelmähoitoa annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille 9,5 päivän ajan, bosentaanin minimipitoisuudet plasmassa olivat aluksi noin 48 kertaa suuremmat kuin pelkän bosentaanin annon jälkeen. Päivänä 9 plasman bosentaanipitoisuudet olivat noin 5 kertaa suuremmat kuin pelkkää bosentaania annettaessa. Yhteisvaikutus johtuu todennäköisesti siitä, että ritonaviiri estää sekä kuljettajaproteiinien välittämää kuljetusta hepatosyytteihin että CYP3A4-toimintaa, jolloin bosentaanin puhdistuma pienenee. Tracleer-valmisteen potilaskohtaista siedettävyyttä on seurattava, jos valmistetta käytetään samanaikaisesti lopinaviirin + ritonaviirin tai muiden ritonaviirilla tehostettujen proteaasinestäjien kanssa.

Kun valmisteita käytettiin yhdessä bosentaanin kanssa 9,5 päivää, plasman lopinaviiri- ja ritonaviiri-altistukset pienenevät kliinisesti merkityksettömässä määrin (lopinaviiri-altistus noin 14 % ja ritonaviiri-altistus noin 17 %). Bosentaanin koko induktiovaikutus ei kuitenkaan ollut välttämättä vielä toteutunut, ja mahdollisuutta, että proteaasinestäjäaltistus pienentyisi tätäkin enemmän, ei voida sulkea pois. HIV-lääkityksen asianmukainen seuranta on suositeltavaa. Samankaltaisia vaikutuksia on odotettavissa myös muita ritonaviirilla tehostettuja proteaasinestäjiä käytettäessä (ks. kohta 4.4).

Muut retroviruslääkkeet: Muiden saatavilla olevien retroviruslääkkeiden käytöstä ei voida antaa suosituksia, koska tietoja ei ole. Nevirapiini on huomattavan maksatoksinen, ja sen toksisuus voi lisätä bosentaanin maksatoksisuutta. Tätä yhdistelmää ei siis suositella.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet: Bosentaanin käyttö annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa seitsemän päivän ajan samanaikaisesti kerta-annoksena annetun 1 mg noretisteronia ja 35 mikrog etinyyliestradiolia sisältävän ehkäisytablettivalmisteen kanssa pienensi noretisteronin AUC-arvoa 14 % ja etinyyliestradiolin AUC-arvoa 31 %. Lääkeaineelle altistuminen väheni kuitenkin yksittäisillä potilailla noretisteronin osalta 56 % ja etinyyliestradiolin osalta 66 %. Sen vuoksi hormoneihin perustuvien ehkäisymenetelmien käyttöä yksinään antoreitistä (suun kautta, injektiona, laastareina tai implantaattina) riippumatta ei katsota luotettavaksi ehkäisymenetelmäksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Varfariini: Käytettäessä bosentaania annostuksella 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa kuuden päivän ajan samanaikaisesti varfariinin kanssa plasman S-varfariinipitoisuus (CYP2C9-substraatti) pieneni 29 % ja R-varfariinipitoisuus (CYP3A4-substraatti) pieneni 38 %. Kliinisen kokemuksen perusteella bosentaanin ja varfariinin samanaikainen käyttö keuhkovaltimoiden verenpainetautiä sairastavilla potilailla ei aiheuttanut kliinisesti merkitseviä muutoksia INR-arvoihin (International Normalised Ratio) eikä varfariiniannoksiin (lähtötilanne verrattuna kliinisten tutkimusten lopputilanteeseen). Tutkimusten aikana varfariinin annosta jouduttiin muuttamaan INR-muutosten tai haittatapahtumien vuoksi yhtä usein bosentaania kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä. Varfariinin tai muiden samankaltaisten suun kautta otettavien antikoagulanttien annosta ei tarvitse muuttaa bosentaanihoidon aloittamisen yhteydessä, mutta tehostettua INR-arvon seuranta suositellaan, etenkin bosentaanihoidon aloitettaessa sekä titrattaessa annostusta suuremmaksi.

Simvastatiini: Käytettäessä bosentaania annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa viiden päivän ajan samanaikaisesti simvastatiinin (CYP3A4-substraatti) kanssa plasman simvastatiinipitoisuus pieneni 34 % ja sen aktiivisen β -hydroksihappometaboliitin pitoisuus pieneni 46 %. Simvastatiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut plasman bosentaanipitoisuuksiin. Kolesteroliarvojen seuranta ja siitä seuraavaa annoksen muuttamista on harkittava.

Ketokonatsoli: Annettaessa kuuden päivän ajan bosentaania 62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa samanaikaisesti ketokonatsolin kanssa, joka on voimakas CYP3A4-estäjä, plasman bosentaanipitoisuus suureni noin kaksinkertaiseksi. Tracleer-annoksen muuttamista ei katsota tarpeelliseksi. Vaikka tätä ei ole osoitettu tutkimuksissa *in vivo*, plasman bosentaanipitoisuuksien odotetaan suurenevan samalla tavoin kuin muidenkin voimakkaiden CYP3A4-estäjien (kuten itrakonatsolin tai ritonaviirin) yhteydessä. Jos potilaan CYP2C9-metabolia on heikko ja samanaikaisesti annetaan CYP3A4-estäjää, plasman bosentaanipitoisuus voi suurentua moninkertaiseksi ja aiheuttaa mahdollisesti vahingollisia haittatapahtumia.

Epoprostenoli: Tutkimuksessa (AC-052-356 [BREATHE-3]) kymmenen lasta sai samanaikaisesti bosentaania ja epoprostenolia. Tästä tutkimuksesta saadut vähäiset tiedot osoittavat, että bosentaanin C_{\max} - ja AUC-arvot olivat sekä kerta-annoksen että useamman annoksen jälkeen samankaltaisia riippumatta siitä, annettiin epoprostenoli jatkuvana infuusiona vai ei (ks. kohta 5.1).

Sildenafil: Annettaessa bosentaania annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (vakaa tila) samanaikaisesti 80 mg:n annoksina kolme kertaa vuorokaudessa annetun sildenafilin kanssa (vakaassa tilassa) kuuden päivän ajan terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille sildenafilin AUC-

arvo pieneni 63 % ja bosentaanin AUC-arvo suureni 50 %. Valmisteiden samanaikaisessa käytössä on syytä olla varovainen.

Tadalafiili: Bosentaanin anto (125 mg kahdesti vuorokaudessa) vähensi tadalafiilin (40 mg kerran vuorokaudessa) systeemistä altistusta 42 % ja huippupitoisuutta (C_{\max}) 27 % usean samanaikaisesti annetun annoksen jälkeen. Tadalafiili ei muuttanut altistusta (AUC and C_{\max}) bosentaanille tai sen metaboliiteille.

Digoksiini: Käytettäessä bosentaania seitsemän päivän ajan annostuksella 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa samanaikaisesti digoksiinin kanssa digoksiinin AUC-arvo pieneni 12 %, C_{\max} -arvo 9 % ja C_{\min} -arvo 23 %. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismina saattaa toimia P-glykoproteiinin induktio. Tällä yhteisvaikutuksella ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (teratogeenisuus, embryotoksisuus; ks. kohta 5.3). Ei ole olemassa luotettavaa tietoa Tracleer-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Ihmisille aiheutuvaa mahdollista riskiä ei vielä tunneta. Tracleer on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ennen Tracleer-hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tarkistettava, ettei potilas ole raskaana, hänelle on annettava asianmukaista tietoa luotettavista ehkäisymenetelmistä ja potilaan on aloitettava luotettavan ehkäisyn käyttö. Potilaiden ja lääkettä määräävien lääkäreiden on huomioitava, että Tracleer saattaa heikentää mahdollisten farmakokineettisten yhteisvaikutusten vuoksi hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.5). Siksi hormonaalinen ehkäisymenetelmä (kuten tabletit, injektiot, laastarit tai implantaatit) ei riitä ainoaksi ehkäisymenetelmäksi naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, vaan heidän on käytettävä sen lisäksi vielä jotakin toista ehkäisymenetelmää tai vaihtoehtoisesti jotakin muuta luotettavaa ehkäisymenetelmää. Jos ei ole varmuutta, millaisia ehkäisyneuvoja yksittäiselle potilaalle on annettava, gynekologin konsultointi on suositeltavaa. Raskaustesti suositellaan tehtäväksi kuukausittain, jotta raskaus voidaan havaita varhaisessa vaiheessa, sillä hormonaalisten ehkäisymenetelmien luotettavuus saattaa heikentyä Tracleer-hoidon aikana. On myös huomioitava keuhkoverenpainetaudin huomattavan pahenemisen riski raskauden aikana.

Imetys

Tapausselostuksesta saaduissa tiedoissa kuvataan, että äidinmaidossa on pieniä bosentaanipitoisuuksia. Tiedot bosentaanin vaikutuksista imettävään vauvaan ovat riittämättömät. Imettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imettämistä Tracleer-hoidon aikana ei suositella.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa todettiin kiveksiin liittyviä vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin bosentaanin vaikutuksia kivestoimintaan miespuolisilla PAH-potilailla, siittiöpitoisuus pieneni lähtötilanteesta vähintään 50 % kuudella potilaalla 24:stä (25 %) 6 kuukauden bosentaanihoidon jälkeen. Näiden löydösten ja prekliinisten tietojen perusteella ei voida sulkea pois bosentaanin mahdollista haitallista vaikutusta spermatogeneesiin miehillä. Poikalapsilla pitkäaikaisvaikutusta hedelmällisyyteen ei voida sulkea pois bosentaanihoidon jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Spesifisiä tutkimuksia Tracleer-valmisteen välittömästä vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Tracleer saattaa kuitenkin aiheuttaa hypotensiota, johon liittyvät huimaus-, näön hämärtymis- tai synkopeoireet saattavat vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

20 lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joiden käyttöaiheet vaihtelivat, yhteensä 2 486 potilasta hoidettiin bosentaanilla päiväannoksin, jotka vaihtelivat 100 mg:sta 2 000 mg:aan, ja 1 838 potilasta hoidettiin lumelääkkeellä. Keskimääräinen hoidon kesto oli 45 viikkoa. Haittavaikutukset määriteltiin tapahtumiksi, jotka ilmaantuivat vähintään 1 %:lle bosentaania saaneille potilaille ja joiden ilmaantuvuus oli ainakin 0,5 % suurempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat päänsärky (11,5 %), turvotus / nesteen kertyminen (13,2 %), maksan toimintakokeiden poikkeavat tulokset (10,9 %) sekä anemia / hemoglobiiniarvon pieneneminen (9,9 %).

Bosentaanihoitoon on liitetty maksan aminotransferaasiarvojen suureneminen ja hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen, joiden suuruus on suhteessa lääkeannoksen suuruuteen (ks. kohta 4.4).

Bosentaaniin liittyvät haittavaikutukset, joita havaittiin 20 lumekontrolloidussa tutkimuksessa tai markkinoille tulon jälkeen, esitetään yleisyysjärjestyksessä seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Kliinisesti merkityksellisiä eroja koko tietokannassa olevien haittavaikutustietojen ja hyväksytyjen käyttöaiheiden välillä ei todettu.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Anemia, hemoglobiiniarvon pieneneminen (ks. kohta 4.4)
	Tuntematon	Anemia tai hemoglobiiniarvon pieneneminen joka edellyttää punasolusiirtoja ¹
	Melko harvinainen	Trombosytopenia ¹
	Melko harvinainen	Neutropenia, leukopenia ¹
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyysoireet (mukaan lukien dermatiitti, kutina ja ihottuma) ²
	Harvinainen	Anafylaksia ja/tai angioödeema ¹
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky ³
	Yleinen	Synkopee ^{1, 4}
Silmät	Tuntematon	Näön hämärtyminen ¹
Sydän	Yleinen	Sydämentykytys ^{1, 4}
Verisuonisto	Yleinen	Kuumat aallot
	Yleinen	Hypotensio ^{1, 4}
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Nenän tukkoisuus ¹
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Gastroesofageaalinen refluksisairaus Ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Poikkeavat maksa-arvot (ks. kohta 4.4)
	Melko harvinainen	Kohonneet aminotransferaasiarvot liittyneenä hepatiittiin (mukaan lukien

		hepatiitin mahdollinen paheneminen) ja/tai ikterukseen ¹ (ks. kohta 4.4)
	Harvinainen	Maksakirroosi, maksan vajaatoiminta ¹
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Eryteema
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Turvotus, nesteen kertyminen ⁵

¹ Tiedot perustuvat markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin. Esiintymistiheys perustuu lumekontrolloitujen kliinisten tutkimustietojen tilastolliseen mallintamiseen.

² Yliherkkyysoireita raportoitiin 9,9 %:lla bosentaania ja 9,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

³ 11,5 % bosentaania saaneista potilaista ja 9,8 % lumelääkettä saaneista potilaista raportoi kokeneensa päänsärkyä.

⁴ Nämä reaktiot voivat myös liittyä potilaan sairauteen.

⁵ Turvotusta tai nesteen kertymistä raportoi 13,2 % bosentaania saaneista ja 10,9 % lumelääkettä saaneista potilaista.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on harvoin raportoitu selittämätöntä maksakirroosia pitkään jatkuneen Tracleer-hoidon jälkeen. Näillä potilailla oli ollut useita samanaikaisia sairauksia, ja he saivat useita lääkehoitoja. On myös harvoja raportteja maksan vajaatoiminnasta. Nämä tapaukset korostavat, miten tärkeää on seurata tarkoin maksan toimintaa kuukausittain koko Tracleer-hoidon ajan (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Kontrolloimattomat kliiniset tutkimukset pediatriassa potilailla

Ensimmäisessä pediatriassa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa (BREATHE-3: n = 19, iän mediaani 10 vuotta [ikähaarukka 3–15 vuotta], avoin bosentaani 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa; hoidon kesto 12 viikkoa) käytettiin kalvopäällysteisiä tabletteja. Turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin avaintutkimuksissa, jotka tehtiin aikuispotilailla, jotka sairastivat PAH-tautia. BREATHE-3-tutkimuksessa tavallisimmat haittavaikutukset olivat kuumat aallot (21 %), päänsärky ja poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset (kukin 16 %).

PAH-potilailla toteutettujen kontrolloimattomien pediatrian tutkimusten (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extension; valmistemuotona 32 mg dispergoituva bosentaanitabletti) yhdistetty analyysi koski yhteensä 100:aa lasta, jotka saivat bosentaania 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (n = 33), 2 mg/kg kolmesti vuorokaudessa (n = 31) tai 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (n = 36). Tutkimukseenottovaiheessa 6 potilasta oli iältään 3 kk–1 v, 15 lasta 1– < 2 v ja 79 lasta 2–12 v. Hoidon keston mediaani oli 71,8 viikkoa (vaihteluväli 0,4–258 viikkoa).

Kontrolloimattomien pediatrian tutkimusten yhdistetyssä analyysissä turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin aikuisilla PAH-potilailla avaintutkimuksissa lukuun ottamatta infektioita, joita ilmoitettiin useammin kuin aikuisilla (69,0 % vs. 41,3 %). Ero infektioiden esiintymistiheydessä saattaa johtua osittain siitä, että hoitoaltistuksen mediaani oli pediatriassa ryhmässä pidempi (mediaani 71,8 viikkoa) kuin aikuisten ryhmässä (mediaani 17,4 viikkoa). Yleisimpiä haittatapahtumia olivat ylähengitystieinfektiot (25 %), keuhko(altimoiden) hypertensio (20 %), nenänielutulehdus (17 %), kuume (15 %), oksentelu (13 %), keuhkoputkitulehdus (10 %), vatsakipu (10 %) ja ripuli (10 %). Haittatapahtumien esiintymistiheyksissä ei ollut merkittäviä eroja yli 2-vuotiailla ja alle 2-vuotiailla potilailla, mutta tämä perustui kuitenkin vain 21:een alle 2-vuotiaaseen lapseen, joista 6 potilasta oli iältään 3 kk–1 v. Maksan poikkeavuuksia koskevia haittatapahtumia esiintyi 9 %:lla potilaista ja anemiaa/hemoglobiiniarvon pienenemistä 5 %:lla potilaista.

PPHN-potilailla toteutetussa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (FUTURE-4) yhteensä 13 vastasyntynyttä sai bosentaania (dispergoituvia tabletteja) 2 mg/kg annoksina kahdesti vuorokaudessa (8 potilasta sai lumetta). Bosentaanihoidon keston mediaani oli 4,5 päivää (vaihteluväli 0,5–10,0 päivää) ja lumehoidon keston mediaani 4,0 päivää (vaihteluväli 2,5–6,5 päivää). Yleisimpiä haittatapahtumia bosentaania saaneilla ja lumetta saaneilla (tässä järjestyksessä) olivat anemia tai hemoglobiiniarvon pieneneminen (7 ja 2 potilaalla), yleistynyt turvotus (3 ja 0 potilaalla) ja oksentelu (2 ja 0 potilaalla).

Normaalista poikkeavat laboratoriotulokset

Poikkeavuudet maksakokeissa

Kliinisen tutkimusohjelman yhteydessä annoksesta riippuvia maksan aminotransferaasimuutoksia esiintyi yleensä ensimmäisten 26 hoitoviikon aikana, ne kehittyivät tavallisesti vähitellen ja olivat pääasiassa oireettomia. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu harvoin maksakirroosia ja maksan vajaatoimintaa.

Tämän haittavaikutuksen mekanismia ei tarkasti tunneta. Nämä aminotransferaasiarvojen nousut saattavat korjaantua itsestään jatkettaessa Tracleer-hoitoa ylläpitoannoksella tai annoksen pienentämisen jälkeen, mutta hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Kahdessakymmenessä yhdistetyssä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin 11,2 %:lla bosentaanihoitoa saaneista potilaista maksan aminotransferaasiarvojen kohoaminen tasolle, joka oli $\geq 3 \times \text{ULN}$ verrattuna 2,4 %:iin lumelääkehoitoa saaneista potilaista. Maksa-arvojen nousuja $\geq 8 \times \text{ULN}$ todettiin 3,6 %:lla bosentaania saaneista potilaista ja 0,4 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Aminotransferaasiarvojen suureneminen oli yhteydessä bilirubiinipitoisuuden suurenemiseen ($\geq 2 \times \text{ULN}$) ilman viitteitä sappitietukoksesta 0,2 %:lla potilaista (5 potilasta), jotka saivat bosentaania, ja 0,3 %:lla potilaista (6 potilasta), jotka saivat lumelääkettä.

Kontrolloimattomien pediatristen FUTURE 1/2- ja FUTURE 3/Extension -tutkimusten sadan PAH-lapsen yhdistetyssä analyysissä maksan aminotransferaasiarvojen kohoamista $\geq 3 \times \text{ULN}$ havaittiin 2 %:lla potilaista.

FUTURE-4-tutkimuksessa 13 vastasyntyneelle, joilla oli PPHN, annettiin bosentaania 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa alle 10 päivän ajan (vaihteluväli 0,5–10,0 päivää). Maksan aminotransferaasiarvot eivät kohonneet $\geq 3 \times \text{ULN}$ hoidon aikana, mutta yksi hepatiittitapaus ilmeni 3 päivän kuluttua bosentaanihoidon päättymisestä.

Hemoglobiini

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa aikuisilla hemoglobiinipitoisuuden pienenemistä arvoon alle 10 g/dl lähtöarvosta raportoitiin 8,0 %:lla bosentaanihoitoa saaneista potilaista ja 3,9 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (ks. kohta 4.4).

Kontrolloimattomien pediatristen FUTURE 1/2- ja FUTURE 3/Extension -tutkimusten sadan PAH-lapsipotilaan yhdistetyssä analyysissä hemoglobiinipitoisuuden pienenemistä lähtötilanteesta alle arvon 10 g/dl ilmoitettiin 10,0 %:lla potilaista. Pitoisuus ei pienentynyt alle arvon 8 g/dl.

FUTURE-4-tutkimuksessa hemoglobiiniarvo pieneni lähtötilanteessa viitealueella olleesta arvosta alle viitealueen alarajan 6:lla bosentaanihoitoa saaneella PPHN:ää sairastaneella vastasyntyneellä 13:sta hoidon aikana.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Bosentaania on annettu terveille koehenkilöille jopa 2 400 mg:n suuruisina kerta-annoksina ja muuta kuin keuhkoverenpainetautiä sairastaville potilaille jopa 2 000 mg:n vuorokausiannoksina kahden

kuukauden ajan. Yleisin haittavaikutus oli päänsärky, jonka voimakkuus vaihteli lievästä keskivaikeaan.

Suuri yliannostus voi johtaa huomattavaan verenpaineen laskuun, joka vaatii aktiivista kardiovaskulaarista tukihoidoa. Valmisteen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu yksi 10 000 mg:n Tracleer-yliannos, jonka otti nuori miespotilas. Hänellä esiintyi pahoinvointia, oksentelua, matalaa verenpainetta, huimausta, hikoilua ja näön hämärtymistä. Hän toipui täysin 24 tunnin kuluessa, kun hänen verenpaineensa tueksi annettiin hoitoa. On huomioitava, ettei bosentaani poistu elimistöstä dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut verenpainelääkkeet, ATC-koodi: C02KX01

Vaikutusmekanismi

Bosentaani on kaksoisendoteliinireseptoriantagonisti (endothelin receptor antagonist, ERA), jolla on affiniteettia sekä endoteliini A- että B- (ET_A - ja ET_B) reseptoreihin. Bosentaani pienentää sekä keuhkojen että systeemisen verenkierron verisuonivastusta. Tämän seurauksena sydämen minuuttitilavuus lisääntyy, mutta sydämen syke ei nouse.

Neurohormoni endoteliini-1 ($ET-1$) on yksi voimakkaimmista tunnetuista verisuonia supistavista aineista, ja se voi myös edistää fibroosia, solujen proliferaatiota, sydämen hypertrofiaa sekä remodeling-ilmioita. Se on myöskin proinflammatorinen. Nämä vaikutukset syntyvät endoteliinin välityksellä sen sitoutuessa endoteelissa ja verisuonten sileissä lihassoluissa sijaitseviin ET_A - ja ET_B -reseptoreihin. Kudosten ja plasman $ET-1$ -pitoisuudet lisääntyvät monissa sydän- ja verisuonisairauksissa sekä sidekudossairauksissa – keuhkovaltimoiden verenpainetauti, skleroderma, akuutti ja krooninen sydämen vajaatoiminta, sydänlihaskemia, systeeminen hypertensio sekä ateroskleroosi mukaan lukien – mikä viittaa $ET-1$:n osuuteen näiden sairauksien synnyssä. Keuhkovaltimoiden verenpainetaudissa ja sydämen vajaatoiminnassa endoteliinireseptoriantagonismin puuttuessa kohonneet $ET-1$ -pitoisuudet korreloivat voimakkaasti tautien vaikeusasteen ja ennusteen kanssa.

Bosentaani sitoutuu kilpailevasti $ET-1$:n ja muiden ET -peptidien kanssa sekä ET_A - että ET_B -reseptoreihin. Sen affiniteetti ET_A -reseptoreihin on hieman suurempi ($K_i = 4,1\text{--}43$ nanomoolia) kuin ET_B -reseptoreihin ($K_i = 38\text{--}730$ nanomoolia). Bosentaani on spesifisesti ET -reseptoriantagonistinen, eikä se sitoudu muihin reseptoreihin.

Teho

Eläinkoemallit

Keuhkoverenpainetaudin eläinmalleissa pitkäkestoinen oraalinen bosentaaniannostus vähensi keuhkojen verisuonivastusta ja keuhkoverisuonten sekä oikean kammion hypertrofia korjaantui. Keuhkofibroosin eläinmallissa bosentaani vähensi kollageenin kertymistä keuhkoihin.

Teho keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla aikuispotilailta

Kahteen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun monikeskustutkimukseen osallistui 32 (tutkimus AC-052-351) ja 213 (tutkimus AC-052-352 [BREATHE-1]) keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavaa WHO:n toimintakykyluokkaan III–IV kuuluvaa aikuispotilasta (joko primaarista keuhkoverenpainetautia tai sekundaarista, pääasiassa skleroderman aiheuttamaa, keuhkoverenpainetautia sairastavia). Neljän viikon ajan annostuksella 62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa annetun bosentaanihoidon jälkeen AC-052-351-tutkimuksessa käytettiin

ylläpitoannoksena 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja AC-052-352-tutkimuksessa 125 ja 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Bosentaani lisättiin potilaiden senhetkiseen hoitoon, johon saattoi kuulua yhdistelmänä antikoagulantteja, vasodilataattoreita (esim. kalsiuminestäjä), diureetteja, happea ja digoksiinia, mutta ei epoprostenolia. Verrokkeina olivat lumelääke sekä senhetkinen hoito.

Kummassakin tutkimuksessa arvioitiin ensisijaisena päätetapahtumana 6 minuutin kävelymatkan pituudessa tapahtuvaa muutosta. Arviointi tehtiin ensimmäisessä tutkimuksessa viikolla 12 ja toisessa viikolla 16. Kummassakin tutkimuksessa bosentaanihoito paransi potilaiden suorituskykyä merkittävästi. Kävelymatkan pituudessa tapahtunut lumelääkekorjattu piteneminen lähtöarvoon nähden oli ensimmäisessä tutkimuksessa 76 metriä ($p = 0,02$; t-testi) ja toisessa 44 metriä ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U-testi) ensisijaisen päätetapahtuman arviointiajankohtana. Erot 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmän ja 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmän välillä eivät olleet tilastollisesti merkitseviä, mutta 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä havaittiin suuntaus suorituskyvyn paranemiselle.

Kävelymatkan piteneminen oli havaittavissa 4 hoitoviikon jälkeen, selvästi todettavissa 8 hoitoviikon jälkeen ja säilyi ennallaan jopa 28 viikon kaksoissokkoutetun hoidon ajan potilaiden alaryhmässä.

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa arvioitiin kävelymatkan pituudessa, WHO:n toimintakykyluokituksessa ja hengenahdistuksessa tapahtuneita muutoksia retrospektiivisessä vasteanalyysissä bosentaania 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 95 potilaalla. Viikolla 8 tilan todettiin parantuneen 66 potilaalla, pysyneen ennallaan 22 potilaalla ja huonontuneen 7 potilaalla. Niistä 22 potilaasta, joiden tila oli viikolla 8 pysynyt ennallaan, kuuden tila parantui viikolla 12/16 ja neljällä huonontui lähtöarvoihin verrattuna. Niistä seitsemästä potilaasta, joiden tila oli huonontunut viikolla 8, kolmen tila parantui viikolla 12/16 ja neljällä huonontui lähtöarvoihin verrattuna.

Invasiivisia hemodynaamisia parametreja arvioitiin ainoastaan ensimmäisessä tutkimuksessa. Bosentaanihoito johti sydämen minuuttitilavuusindeksin merkitsevään suurenemiseen, mihin liittyy keuhkovaltimopaineen, keuhkoverisuonten vastuksen ja oikean kammion keskimääräisen paineen lasku.

Bosentaanihoidon havaittiin vähentävän keuhkovaltimoiden verenpainetaudin oireita. Kävelytestien aikana tehdyistä hengenahdistuksen mittauksista saadut tulokset paranivat bosentaanihoitoa saaneilla potilailla. Tutkimukseen AC-052-352 osallistuneista 213 potilaasta 92 % kuului tutkimuksen lähtötilanteessa WHO-toimintakykyluokkaan III ja 8 % luokkaan IV. Bosentaanihoito johti WHO-toimintakykyluokituksen paranemiseen 42,4 %:lla potilaista (lumelääke 30,4 %). WHO-toimintakykyluokituksessa tapahtuneet kokonaismuutokset olivat kummankin tutkimuksen aikana merkittävästi paremmat bosentaanihoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Bosentaanihoito esti merkittävästi kliinisen tilan huononemista lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 28 (bosentaani 10,7 % vs lumelääke 37,1 %; $p = 0,0015$).

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (AC-052-364; EARLY) 185 WHO:n toimintakykyluokkaan II kuuluvaa keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavaa potilasta (keskimääräinen kuuden minuutin kävelymatka ennen hoitoa 435 metriä) sai 62,5 mg bosentaania kaksi kertaa vuorokaudessa neljän viikon ajan, minkä jälkeen he saivat 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ($n = 93$) tai lumelääkettä ($n = 92$) kuuden kuukauden ajan. Tutkimukseen mukaan otetut potilaat eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa keuhkovaltimoiden verenpainetautiin ($n = 156$) tai saivat hoitoa käyttöön vakiintuneilla sildenafiliannoksilla ($n = 29$). Toiset ensisijaiset päätetapahtumat olivat keuhkoverisuonivastuksessa (pulmonary vascular resistance, PVR) havaittu muutos (prosentteina) hoitoa edeltävästä tilanteesta (lähtötilanne) ja muutos kuuden minuutin kävelymatkassa hoitoa edeltävästä tilanteesta kuukauden 6 kohdalla lumelääkkeeseen verrattuna. Seuraavassa taulukossa esitetään tutkimussuunnitelmassa etukäteen määritellyt analyysit.

	PVR (dyn.sec/cm ⁵)		Kuuden minuutin kävelymatka (metriä)	
	Lumelääke (n = 88)	Bosentaani (n = 80)	Lumelääke (n = 91)	Bosentaani (n = 86)
Lähtötilanne; keskiarvo (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Muutos lähtötilanteesta; keskiarvo (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Hoitovaikutukset	-22,6 %		19	
95 %:n CL	-34, -10		-4, 42	
P-arvo	< 0,0001		0,0758	

CL = luottamusraja; PVR = keuhkoverenkierron vastus; SD = keskihajonta.

Bosentaanihoitoon liittyi kliinisten pahenemisjaksojen määrän vähenemistä, mikä määriteltiin sekä oireiden etenemisen, keuhkovaltimoiden verenpainetaudista johtuvan sairaalahoidon että kuoleman yhdistelmänä, lumelääkehoitoon verrattuna (riskin suhteellinen pieneneminen 77 %, 95 %:n luottamusväli [lv] 20–94 %, $p = 0,0114$). Hoitovaikutusta ohjasi oireiden etenemisen osa-alueella havaittu tilan paraneminen. Bosentaaniryhmässä yksi potilas ja lumelääkeryhmässä kolme potilasta joutui sairaalahoitoon keuhkovaltimoiden verenpainetaudin pahenemisen vuoksi. Kummassakin hoitoryhmässä oli vain yksi kuolemantapaus kuuden kuukauden mittaisen kaksoissokkoutetun tutkimusjakson aikana, eikä eloonjäännistä voida siksi tehdä johtopäätöksiä.

Pitkäaikaistulokset kerättiin kaikista 173 potilaasta, jotka saivat bosentaanihoitoa EARLY-tutkimuksen kontrolloidussa osassa ja/tai joiden hoidoksi vaihdettiin bosentaani lumelääkkeen tilalle tutkimuksen avoimessa jatko-osassa. Bosentaanihoitoa annettiin keskimäärin $3,6 \pm 1,8$ vuotta (pisimmillään 6,1 vuotta); 73 % potilaista hoidettiin vähintään 3 vuotta ja 62 % vähintään 4 vuotta. Tutkimuksen avoimessa jatko-osassa potilaille voitiin tarvittaessa antaa muita keuhkovaltimoiden verenpainetaudin lääkkeitä. Useimmilla potilailla oli idiopaattinen tai perinnöllinen keuhkovaltimoiden verenpainetauti (61 %). Kaiken kaikkiaan 78 % potilaista säilyi WHO:n toimintakykyluokassa II. Eloönjäämisestimaatit Kaplan–Meier-analyysin mukaan olivat 90 % 3 vuotta hoidon alusta ja 85 % 4 vuotta hoidon alusta. Vastaavina ajankohtina 88 % ja 79 % potilaista oli säästynyt keuhkovaltimoiden verenpainetaudin pahenemiselta (määritelmän mukaan kuolema mistä tahansa syystä, keuhkosiirto, eteisseptotomia tai prostanoililääkityksen aloittaminen suoneen tai ihon alle). Ei tiedetä, mikä tutkimuksen kaksoissokko-osassa annetun aiemman lumelääkkeen ja muiden, tutkimuksen avoimessa osassa aloitettujen lääkehoitojen suhteellinen merkitys tulosten kannalta on.

Prospektiivisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (AC-052-405 [BREATHE-5]) Eisenmenger-potilaille, joilla oli WHO-toimintakykyluokan III keuhkovaltimoiden verenpainetauti ja synnynnäinen sydänvika, annettiin bosentaania 62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 4 viikon ajan, minkä jälkeen 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa vielä 12 viikon ajan ($n = 37$, joista 31 potilaalla oli pääosin oikealta vasemmalle kaksisuuntainen oikovirtaus). Tutkimuksen päätarkoituksena oli osoittaa, että bosentaani ei pahenna hypoksemiaa. 16 viikon jälkeen keskimääräinen happisaturaatio kasvoi bosentaaniryhmässä 1,0 %:lla (95 % lv -0,7–2,8 %) verrattuna lumelääkeryhmään ($n = 17$), mikä osoitti, että bosentaani ei pahentanut hypoksemiaa. Keskimääräinen keuhkoverenkierron vastus väheni merkitsevästi bosentaaniryhmässä (jolloin huomattavin vaikutus havaittiin sellaisten potilaiden alaryhmässä, joilla on kaksisuuntainen sydämensisäinen oikovirtaus). 16 viikon jälkeen keskimääräinen lumekorjattu 6 minuutin kävelytestin tulos parani 53 metriä ($p = 0,0079$), mikä kuvastaa suorituskyvyn paranemista. 26 potilaan bosentaanihoito jatkui BREATHE-5-tutkimuksen 24 viikon pituisessa avoimessa jatko-osassa (AC-052-409, hoidon kesto keskimäärin $24,4 \pm 2,0$ viikkoa), ja tänä aikana lääkkeen teho yleensä säilyi.

Avoin, ei-vertaileva tutkimus (AC-052-362 [BREATHE-4]) tehtiin 16 potilaalla, joilla oli HIV-infektioon liittyvä WHO:n toiminnallisen luokan III PAH. Potilaat saivat 62,5 mg bosentaania kaksi kertaa vuorokaudessa 4 viikon ajan, ja sen jälkeen 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa vielä 12 viikon ajan. Kuudentoista viikon hoidon jälkeen havaittiin lähtötasoon verrattuna merkitsevä suorituskyvyn

paraneminen: 6 minuutin kävely piteni keskimäärin 91,4 metriä lähtötilanteen keskimääräiseen tulokseen 332,6 metriä ($p < 0,001$) nähden. Bosentaanin vaikutuksista antiretroviraalisten lääkeaineiden tehoon ei voida tehdä varsinaisia johtopäätöksiä (ks. myös kohta 4.4).

Tracleer-hoidon myönteisiä vaikutuksia elossaoloon osoittavia tutkimuksia ei ole tehty. Kaikista kahteen lumelääkekontrolloituun avaintutkimukseen (AC-052-351 ja AC-052-352) ja/tai niiden kahteen kontrolloimattomaan avoimeen jatkotutkimukseen osallistuneista, bosentaanihoitoa saaneista 235 potilaasta selvitettiin kuitenkin pitkän ajan elossaolotilanne. Bosentaanialtistuksen keskimääräinen kesto oli $1,9 \pm 0,7$ vuotta (min 0,1 vuotta, max 3,3 vuotta) ja potilaita seurattiin keskimäärin $2,0 \pm 0,6$ vuotta. Useimmilla potilailla (72 %) todettiin primaarinen keuhkoverenpainetauti (primary pulmonary hypertension, PPH) ja useimmat (84 %) kuuluivat WHO-toimintakykyluokkaan III. Tässä kokonaispopulaatiossa elossaolon Kaplan–Meier-arvio yhden vuoden kuluttua bosentaanihoidon aloittamisesta oli 93 % ja kahden vuoden kuluttua 84 %. Eloisaoloarviot olivat pienempiä alaryhmässä, jossa potilaat sairastivat systeemisen skleroosin seurauksena kehittyntä keuhkovaltimoiden verenpainetauti. Epoprostenolihoito aloittaminen 43 potilaalla 235 potilaasta on saattanut vaikuttaa arvioihin.

Tutkimukset keuhkovaltimoiden verenpainetauti sairastavilla lapsilla

BREATHE-3 (AC-052-356)

Kalvopäällysteisiä bosentaanitabletteja arvioitiin avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa, johon osallistui 19 keuhkovaltimoiden verenpainetauti sairastavaa 3–15-vuotiasta lasta. Tutkimusasetelma oli suunniteltu ensisijaisesti farmakokineettiseksi tutkimukseksi (ks. kohta 5.2). Potilailla oli primaarinen keuhkoverenpainetauti (10 potilaalla) tai synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä keuhkovaltimoiden verenpainetauti (9 potilaalla), ja he kuuluivat lähtötilanteessa WHO:n toimintakykyluokkaan II ($n = 15$, 79 %) tai luokkaan III ($n = 4$, 21 %). Potilaat jaettiin painon perusteella kolmeen ryhmään, ja heille annettiin bosentaania noin 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa 12 viikon ajan. Puolet kunkin ryhmän potilaista sai epoprostenolia laskimonsisäisesti jo tullessaan tutkimukseen, ja epoprostenoliannos pysyi vakiona koko tutkimuksen ajan.

Hemodynamiikka mitattiin 17 potilaalta. Sydämen minuuttitulavuusindeksi suureni lähtötilanteeseen verrattuna keskimäärin $0,5 \text{ l/min/m}^2$, keuhkovaltimopaine pieneni keskimäärin 8 mmHg, ja keuhkoverenkierron vastus (PVR) väheni keskimäärin $389 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$. Hemodynaaminen paraneminen lähtötasoon nähden oli samankaltainen huolimatta siitä, oliko potilas saanut samanaikaisesti epoprostenolia vai ei. Muutokset rasisuskokeen tuloksissa viikolla 12 olivat lähtötilanteeseen nähden eri potilailla hyvin erilaisia eikä mikään niistä ollut merkitsevää.

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

FUTURE 1 oli avoin, kontrolloimaton tutkimus, jossa valmistemuotona käytettiin dispergoituvia bosentaanitabletteja. Bosentaania annettiin ylläpitoannoksena 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa 36:lle 2–11-vuotiaalle potilaalle. Tutkimusasetelma oli suunniteltu ensisijaisesti farmakokineettiseksi tutkimukseksi (ks. kohta 5.2). Lähtötilanteessa potilailla oli idiopaattinen (31 potilasta [86 %]) tai familiaalinen (5 potilasta [14 %]) PAH, ja he kuuluivat WHO:n toimintakykyluokkaan II ($n = 23$, 64 %) tai luokkaan III ($n = 13$, 36 %). FUTURE 1 -tutkimuksessa tutkimushoitoaltistuksen mediaani oli 13,1 viikkoa (vaihteluväli: 8,4–21,1). Potilaista 33:lla hoitoa jatkettiin dispergoituvilla bosentaanitableteilla annoksella 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa kontrolloimattomassa FUTURE 2 -jatkovaiheessa, jossa kokonaihoito keston mediaani oli 2,3 vuotta (vaihteluväli: 0,2–5,0 vuotta). FUTURE 1 -tutkimuksen lähtötilanteessa 9 potilasta käytti epoprostenolia. 9 potilasta oli aloittanut äskettäin PAH-spesifisen lääkityksen tutkimuksen aikana. PAH:n pahenemisen (kuolema, keuhkosiirto tai sairaalahoito PAH:n pahenemisen takia) Kaplan–Meier-arvio ilman tapahtumia 2 vuoden kohdalla oli 78,9 %. Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-arvio 2 vuoden kohdalla oli 91,2 %.

FUTURE 3 (AC-052-373)

Tässä avoimessa, satunnaistetussa tutkimuksessa käytettiin valmistemuotona 32 mg dispergoituvia bosentaanitabletteja. 64 lasta, joilla oli vakaa PAH ja jotka olivat iältään 3 kk–11 v, satunnaistettiin saamaan 24 viikon ajan bosentaania 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa ($n = 33$) tai 2 mg/kg kolmesti vuorokaudessa ($n = 31$). 43 (67,2 %) oli ≥ 2 -11-vuotiaita, 15 (23,4 %) oli 1–2-vuotiaita ja 6 (9,4 %)

oli 3 kk–1 v. Tutkimusasetelma oli suunniteltu ensisijaisesti farmakokineettiseksi tutkimukseksi (ks. kohta 5.2), ja tehon päätetapahtumat olivat vain eksploratiivisia. Dana Point -luokituksen mukaisesti PAH oli etiologialtaan idiopaattinen PAH (46 %), perinnöllinen PAH (3 %), korjaavan sydänleikkauksen jälkeen ilmaantuva PAH (38 %) tai PAH, joka liittyy synnynnäiseen sydänvikaan, johon kuuluu sentraalinen oikovirtaus, mukaan lukien Eisenmengerin oireyhtymä (13 %). Tutkimushoidon alussa potilaat kuuluivat WHO:n toimintakykyluokkaan I (n = 19, 29 %), luokkaan II (n = 27, 42 %) tai luokkaan III (n = 18, 28 %). Tutkimukseenottoajankohtana potilaat saivat PAH-lääkitystä (useimmin pelkkää fosfodiesteri-tyyppi-5:n estäjää [sildenafilia] [35,9 %], pelkkää bosentaania [10,9 %] ja bosentaanin, iloprostin ja sildenafilin yhdistelmää [10,9 %]). Potilaat jatkoivat PAH-hoitoa tutkimuksen aikana.

Tutkimuksen alussa alle puolet tutkimukseen otetuista potilaista sai pelkkää bosentaanihoitoa (45,3 % [29/64]) ilman muuta PAH-lääkitystä. Bosentaanimonoterapiaa jatkettiin 40,6 %:lla (26/64) 24 tutkimushoitoviikon ajan, eikä PAH:n pahenemista esiintynyt. Koko populaation (64 potilasta) analyysi osoitti, että useimpien tila oli pysynyt vähintään vakaana (ei pahenemista) hoitojakson aikana ei-pediatriksen WHO:n toimintakykyluokka-arvioinnin perusteella (97 % kahdesti vuorokaudessa, 100 % kolmesti vuorokaudessa) ja lääkärin kliinisen yleisarvion perusteella (94 % kahdesti vuorokaudessa, 93 % kolmesti vuorokaudessa). PAH:n pahenemisen (kuolema, keuhkonsiirto tai sairaalahoito PAH:n pahenemisen takia) Kaplan–Meier-arvio 24 viikon kohdalla oli 96,9 % kahdesti vuorokaudessa -ryhmässä ja 96,7 % kolmesti vuorokaudessa -ryhmässä.

Annostuksella 2 mg/kg kolmesti vuorokaudessa kliinisestä hyödystä ei saatu näyttöä verrattuna annostukseen 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa.

Tutkimus vastasyntyneillä, joilla on vastasyntyneen persistoiva pulmonaalihypertensio (PPHN)

FUTURE 4 (AC-052-391)

Kyseessä oli kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, satunnaistettu tutkimus enneaikaisilla ja täysiaikaisilla vastasyntyneillä (sikiöikä 36–42 viikkoa), joilla oli PPHN. Potilaat, joilla vaste inhaloitavalle typpioksidille oli suboptimaalinen vähintään 4 tunnin yhtäjaksoisesta hoidosta huolimatta, saivat dispergoituvia bosentaanitabletteja annostuksella 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (N = 13) tai lumetta (N = 8) nenä-mahaletkulla inhaloitavan typpioksidin lisänä, kunnes potilas oli vieroitettu täysin inhaloitavasta typpioksidihoidosta tai hoito oli epäonnistunut (määritelmä: kehonulkoisen happeuttamisen [ECMO] tarve tai muun keuhkovasodilataattorin käytön aloittaminen). Hoito kesti enintään 14 päivää.

Tutkimushoitoaltistuksen mediaani oli 4,5 (vaihteluväli: 0,5–10,0) päivää bosentaaniryhmässä ja 4,0 (vaihteluväli: 2,5–6,5) päivää lumeryhmässä.

Tulosten perusteella bosentaanista ei ollut lisähyötyä tässä populaatiossa:

- Täydelliseen typpioksidin-inhalaatiohoidosta vieroittamiseen kuluneen ajan mediaani oli bosentaaniryhmässä 3,7 päivää (95 % luottamusväli [lv] 1,17, 6,95) ja lumeryhmässä 2,9 päivää (95 % lv 1,26, 4,23) (p = 0,34).
- Täydelliseen mekaanisesta ventilaatiosta vieroittamiseen kuluneen ajan mediaani oli bosentaaniryhmässä 10,8 päivää (95 % lv 3,21, 12,21 päivää) ja lumeryhmässä 8,6 päivää (95 % lv 3,71, 9,66 päivää) (p = 0,24).
- Hoito epäonnistui (ECMO-hoidon tarve tutkimussuunnitelman määritelmän mukaisesti) yhdellä potilaalla bosentaaniryhmässä. Epäonnistuminen todettiin happeutumisosamääräarvojen kohoamisen perusteella 8 tunnin kuluessa ensimmäisestä tutkimuslääkeannoksesta. Potilas toipui 60 päivän seurantajakson aikana.

Yhdistelmähoito epoprostenolin kanssa

Bosentaanin ja epoprostenolin yhdistelmää on tutkittu kahdessa tutkimuksessa: AC-052-355 (BREATHE-2) ja AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu monikeskustutkimus, jossa bosentaania verrattiin lumelääkkeeseen 33 potilaalla, jotka sairastivat vaikeaa keuhkovaltimoiden verenpainetautiä ja saivat samanaikaista

epoprostenolihoitoa. AC-052-356 oli avoin, kontrolloimaton tutkimus, jossa 19 lapsipotilaasta kymmenen sai samanaikaisesti bosentaania ja epoprostenolia 12 viikon mittaisen tutkimuksen ajan. Yhdistelmän turvallisuusprofiili ei poikennut kummankaan aineen oletetusta profiilista, ja lapsi- ja aikuispotilaat sietivät yhdistelmän hyvin. Yhdistelmän kliinistä hyötyä ei ole osoitettu.

Systeminen skleroosi, johon liittyy sormien haavaumatauti

Kaksi satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumelääkekontrolloitua monikeskustutkimusta toteutettiin 122:lla (tutkimus AC-052-401 [RAPIDS-1]) ja 190:llä (tutkimus AC-052-331 [RAPIDS-2]) aikuisella systeemistä skleroosia sairastavalla potilaalla, joilla oli sormien haavaumatauti (sormihaavoja joko parhaillaan tai edellisen vuoden aikana). Tutkimuksessa AC-052-331 potilailla oli oltava vähintään yksi äskettäin ilmaantunut sormien haavauma, ja näissä kahdessa tutkimuksessa yhteensä 85 %:lla potilaista oli parhaillaan sormien haavauma tutkimuksen lähtötilanteessa. Neljän viikon ajan kaksi kertaa vuorokaudessa annoksella 62,5 mg annetun bosentaanihoidon jälkeen tutkitut ylläpitoannokset olivat näissä kummassakin tutkimuksessa 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Kaksoissokkoutetun hoidon kesto-aika oli 16 viikkoa tutkimuksessa AC-052-401 ja 24 viikkoa tutkimuksessa AC-052-331.

Muu taustalla annettava systeemisen skleroosin ja sormien haavaumien hoito oli sallittua, jos se oli pysynyt samana vähintään kuukauden ajan ennen hoidon alkua sekä tutkimuksen kaksoissokkoutetun jakson ajan.

Sormiin kehittyvien uusien haavaumien määrä lähtötilanteesta tutkimuksen päättymiseen oli kummankin tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma. Bosentaanihoidon yhteydessä uusia sormien haavaumia ilmaantui hoidon aikana vähemmän kuin lumelääkehoidon yhteydessä. Tutkimuksen AC-052-401 kaksoissokkoutetun 16 viikon hoitajakson aikana bosentaaniryhmän potilaille kehittyi keskimäärin 1,4 uutta sormihaavaumaa verrattuna 2,7 uuteen sormihaavaumaan lumelääkeryhmässä ($p = 0,0042$). Tutkimuksen AC-052-331 kaksoissokkoutetun 24 viikon aikana vastaavat sormiin kehittyvien uusien haavaumien lukumäärät olivat 1,9 bosentaaniryhmässä ja 2,7 lumelääkeryhmässä ($p = 0,0351$). Kummassakin tutkimuksessa useiden uusien sormihaavaumien kehittymisen todennäköisyys oli pienempi ja seuraavan uuden sormihaavauman kehittymiseen kuluva aika oli pidempi bosentaania saaneilla potilailla kuin lumelääkehoitoa saaneilla. Bosentaanin teho uusien sormihaavaumien kehittymisen vähentämisessä oli huomattavampi potilailla, joilla oli useita sormien haavaumia.

Bosentaanin ei havaittu kummassakaan tutkimuksessa vaikuttaneen sormien haavaumien paranemisnopeuteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Bosentaanin farmakokinetiikkaa on tutkittu lähinnä terveillä tutkimushenkilöillä. Vähäiset tiedot osoittavat, että bosentaanialtistus on aikuisilla keuhkovaltimoiden verenpainetautiä sairastavilla potilailla noin kaksinkertainen verrattuna terveisiin aikuisiin tutkimushenkilöihin.

Terveillä tutkimushenkilöillä bosentaanin farmakokinetiikka on annos- ja aikariippuvainen. Suuremmat laskimonsisäisesti annetut annokset vähentävät puhdistumaa ja jakautumistilavuutta, mutta ne lisääntyvät kuitenkin ajan myötä. Suun kautta annettuna systeminen altistus on suhteessa annokseen aina 500 mg:n annokseen asti. Suuremmilla suun kautta annettavilla annoksilla C_{max} - ja AUC-arvot suurenevät vähemmän kuin suhteessa annokseen.

Imeytyminen

Terveillä tutkimushenkilöillä bosentaanin absoluuttinen hyötyosuus on noin 50 % eikä ruoka vaikuta siihen. Plasmassa huippupitoisuudet saavutetaan 3–5 tunnin kuluessa.

Jakautuminen

Bosentaani sitoutuu voimakkaasti (> 98 %) plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Bosentaani ei tunkeudu punasoluihin.

Jakautumistilavuudeksi (V_{ss}) todettiin noin 18 litraa laskimoon annetun 250 mg:n annoksen jälkeen.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Laskimonsisäisen 250 mg:n kerta-annoksen jälkeen puhdistuma oli 8,2 l/h. Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on 5,4 tuntia.

Usean annoksen annon jälkeen plasman bosentaanipitoisuus pienenee vähitellen 50–65 % prosenttiin kerta-annoksen antamisen jälkeen todetuista arvoista. Tämä lasku johtuu todennäköisesti metaboloivien maksaentsyymien autoinduktiosta. Vakaa tila saavutetaan 3–5 vuorokauden kuluessa.

Bosentaani eliminoituu erittymällä sapen kautta metaboloituttuaan ensin maksassa sytokromi P450-entsyymien isoentsyymien CYP2C9 ja CYP3A4 kautta. Alle 3 % suun kautta annetusta annoksesta on todettavissa virtsasta.

Bosentaani muodostaa kolme metaboliittia, joista vain yksi on farmakologisesti aktiivinen. Tämä metaboliitti erittyy suurimmaksi osaksi muuttumattomana sapen kautta. Aikuispotilailla altistuminen aktiiviselle metaboliitille on suurempi kuin terveillä tutkimushenkilöillä. Altistuminen aktiiviselle metaboliitille voi olla suurentunut potilailla, joilla todetaan merkkejä kolestaasista.

Bosentaani on CYP2C9- ja CYP3A4-isoentsyymien induktori ja mahdollisesti myös CYP2C19-entsyymien ja P-glykoproteiinin induktori. Bosentaani estää sappisuolapumpun toimintaa hepatosyyttiviljelmissä *in vitro*.

Tutkimuksista *in vitro* saadut tiedot osoittivat, ettei bosentaanilla ollut olennaista estovaikutusta tutkittuihin CYP-isoentsyymeihin (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Bosentaanin ei siksi odoteta lisäävän näiden isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa.

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Kunkin muuttujan vaihteluväli huomioiden ei ole syytä olettaa, että sukupuoli, paino, rotu tai ikä vaikuttavat olennaisessa määrin bosentaanin farmakokinetiikkaan aikuispopulaatiossa.

Lapset

Farmakokinetiikkaa tutkittiin pediatriassa potilailla 4 kliinisessä tutkimuksessa (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 ja FUTURE-4; ks. kohta 5.1). Tietoja alle 2-vuotiaista lapsista on vähän, joten farmakokinetiikkaa ei voida toistaiseksi luonnehtia tarkasti tässä ikäryhmässä.

Tutkimuksessa AC-052-356 (BREATHE-3) arvioitiin kalvopäällysteisten bosentaanitablettien suun kautta annettujen kerta-annosten ja toistuvaisannosten farmakokinetiikkaa 19:llä keuhkovaltimoiden verenpainetauti (PAH) sairastavalla 3–15-vuotiaalla lapsella, jolle annettiin painon mukaan 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Bosentaanin tunnettujen autoinduktiominaisuuksien mukaisesti bosentaanialtistus väheni tässä tutkimuksessa ajan myötä. Bosentaanin AUC-arvot (CV%) olivat bosentaania 31,25 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla lapsipotilailla keskimäärin 3 496 (49) ng h/ml, 62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla keskimäärin 5 428 (79) ng h/ml ja 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla keskimäärin 6 124 (27) ng h/ml. Tulokset olivat pienemmät kuin PAH-aikuispotilailla annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa todettu 8 149 (47) ng h/ml. Vakaassa tilassa systeeminen altistus oli 10–20 kg painavilla lapsilla 43 %, 20–40 kg painavilla 67 % ja yli 40 kg painavilla 75 % aikuisten systeemisestä altistuksesta.

AC-052-365 (FUTURE 1) -tutkimuksessa 36:lle 2–11-vuotiaalle PAH-lapsipotilaalle annettiin dispergoituvia tabletteja. Annosriippuvuutta ei todettu, sillä plasman vakaan tilan bosentaanipitoisuudet ja AUC-arvot olivat samankaltaiset suun kautta otetuilla 2 mg/kg ja 4 mg/kg annoksilla (AUC_τ: 3 577 ng h/ml annoksella 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa ja 3 371 ng h/ml annoksella 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa). Näiden lasten keskimääräinen altistuminen bosentaanille oli noin puolet aikuisten altistumisesta ylläpitoannoksella 125 mg kahdesti vuorokaudessa, mutta arvoissa oli huomattavaa päällekkäisyyttä aikuisten tulosten kanssa.

AC-052-373 (FUTURE 3) -tutkimuksessa, jossa käytettiin dispergoituvia tabletteja, bosentaanialtistus 2 mg/kg annoksia kahdesti vuorokaudessa saaneilla potilailla oli verrattavissa altistukseen FUTURE 1 -tutkimuksessa. Kokonaispopulaatiossa (n = 31) vuorokausialtistus oli 8 535 ng h/ml annoksella 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa; AUC_τ oli 4 268 ng·h/ml (CV: 61 %). Potilailla, jotka olivat iältään 3 kk–2 v, vuorokausialtistus oli 7 879 ng h/ml; AUC_τ oli 3 939 ng h/ml (CV: 72 %). Potilailla, jotka olivat iältään 3 kk–1 v (n = 2), AUC_τ oli 5 914 ng h/ml (CV: 85 %). 1–2-vuotiailla potilailla (n = 7) AUC_τ oli 3 507 ng h/ml (CV: 70 %). Yli 2-vuotiailla potilailla (n = 22) vuorokausialtistus oli 8 820 ng h/ml; AUC_τ oli 4 410 ng h/ml (CV: 58 %). Kun bosentaania annettiin 2 mg/kg kolmesti vuorokaudessa, altistus ei suurentunut; vuorokausialtistus oli 7 275 ng h/ml (CV: 83 %, n = 27).

BREATHE-3-, FUTURE 1- ja FUTURE-3 -tutkimusten tulosten perusteella näyttää siltä, että altistuminen bosentaanille saavuttaa tasannevaiheen lasten kohdalla pienemmällä lääkannoksella kuin aikuisten kohdalla. Siten annokset yli 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa tai 2 mg/kg kolmesti vuorokaudessa) eivät lisää altistumista bosentaanille lapsipotilailla.

Vastasyntyneillä toteutetussa AC-052-391 (FUTURE 4) -tutkimuksessa bosentaanipitoisuudet suurenevät hitaasti ja yhtäjaksoisesti ensimmäisen annosteluvälin ajan, mikä johti pieneen altistukseen (AUC₀₋₁₂ kokoveressä: 164 ng h/ml, n = 11). Vakaan tilan AUC_τ oli 6 165 ng h/ml (CV: 133 %, n = 7), joka oli samaa luokkaa kuin altistus aikuisilla PAH-potilailla, jotka saivat valmistetta 125 mg kahdesti vuorokaudessa, kun otetaan huomioon veren ja plasman jakautumissuhde 0,6.

Näiden havaintojen merkitystä maksatoksisuuden suhteen ei tiedetä. Sukupuolella ja laskimoon annettavan epoprostenolin samanaikaisella käytöllä ei ollut merkittävää vaikutusta bosentaanin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (Child–Pugh-luokka A) farmakokinetiikassa ei ole havaittu oleellisia muutoksia. Vakaassa tilassa bosentaanin AUC-arvo oli 9 % suurempi ja aktiivisen metaboliitin, Ro 48-5033:n, AUC-arvo 33 % suurempi lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna terveisiin vapaaehtoisin.

Keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child–Pugh-luokka B) vaikutusta bosentaanin ja sen ensisijaisen metaboliitin, Ro 48-5033:n, farmakokinetiikkaan arvioitiin tutkimuksessa, johon osallistui 5 potilasta, joilla oli kohonneeseen porttilaskimopaineeseen liittyvä keuhkovaltimoiden verenpainetauti ja Child–Pugh-luokan B maksan vajaatoiminta, sekä 3 potilasta, joilla oli muista syistä johtuva keuhkovaltimoiden verenpainetauti ja normaali maksatoiminta. Potilailla, joilla oli Child–Pugh-luokan B maksan vajaatoiminta, bosentaanin vakaan tilan AUC-arvon keskiarvo (95 % luottamusväli [lv]) oli 360 (212–613) ng h/ml eli 4,7 kertaa suurempi ja aktiivisen metaboliitin, Ro 48-5033:n, AUC-arvon keskiarvo (95 % lv) taas 106 (58,4–192) ng h/ml eli 12,4 kertaa suurempi kuin maksatoiminnaltaan normaaleilla potilailla (joilla bosentaanin AUC-arvon keskiarvo [95 % lv] oli 76,1 [9,07–638] ng h/ml ja Ro 48-5033:n AUC-arvon keskiarvo [95 % lv] taas 8,57 [1,28–57,2] ng h/ml). Mukaan otettujen potilaiden määrä oli pieni ja vaihtelu suurta. Nämä tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että altistus bosentaanille ja sen ensisijaiselle metaboliitille, Ro 48-5033:lle, suurenee huomattavasti, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B).

Bosentaanin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu Child–Pugh-luokan C maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tracleer-valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta eli joiden Child–Pugh-luokka on B tai C (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min) plasman bosentaanipitoisuus pieneni noin 10 %. Näillä potilailla bosentaanin metaboliittien pitoisuudet plasmassa suurenvivat noin kaksinkertaisiksi verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Dialyysihoitoa saavista potilaista ei ole erityistä kliinistä kokemusta. Bosentaanin fysikaaliskemiallisten ominaisuuksien ja voimakkaan proteiiniin sitoutumisen perusteella sen ei odoteta poistuvan verenkierrosta merkitsevässä määrin dialyysin vaikutuksesta (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaksivuotinen hiirillä tehty karsinogeenisuustutkimus osoitti heptosellulaaristen adenoomien ja karsinoomien esiintyvyyden lisääntyneen koirilla, mutta ei naarailla, kun plasman bosentaanipitoisuus oli noin 2–4-kertainen ihmisellä hoitoannoksilla saavutettavaan pitoisuuteen nähden. Rotilla kahden vuoden ajan suun kautta annettu bosentaani sai aikaan pienen, merkitsevän kilpirauhasen follikulaarisolujen adenoomien ja karsinoomien esiintyvyyden lisääntymisen koirilla, mutta ei naarailla, kun pitoisuus plasmassa oli noin 9–14-kertainen ihmisellä hoitoannoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin verrattuna. Genotoksisuuskokeissa bosentaani oli negatiivinen. Bosentaanin todettiin aiheuttavan lievää kilpirauhashormonien epätasapainoa rotilla. Ihmisellä bosentaanin vaikutuksesta kilpirauhasen toimintaan (tyroksiini, TSH) ei kuitenkaan ollut näyttöä.

Bosentaanin vaikutusta mitokondrioiden toimintaan ei tunneta.

Bosentaanin on osoitettu olevan teratogeeninen rotilla silloin, kun sen pitoisuus on plasmassa yli 1,5-kertainen ihmisellä hoitoannoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin verrattuna. Teratogeeniset vaikutukset, kuten pään ja kasvojen sekä suurten suonten epämuodostumat, olivat annosriippuvaisia. Koska samankaltaisia epämuodostumia on havaittu muiden ET-reseptoriantagonistien yhteydessä ja ET-poistogeenisillä (knock-out) hiirillä, voidaan olettaa, että kyseessä on lääkeryhmän luokkavaikutus. Hedelmällisessä iässä olevien naisten osalta on noudatettava asianmukaista varovaisuutta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.6).

Endoteliinireseptoriantagonistien pitkäaikaiseen antoon on liittynyt kivesten siementiehyiden atrofiaa ja hedelmällisyyden heikentymistä jyrksijöillä.

Koiras- ja naarasrotilla tehdyissä fertiliteettitutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia siittiöiden lukumäärään, liikkuvuuteen tai elinkykyisyyteen eikä rottien parittelusuoritukseen tai fertiliteettiin, kun altistukset olivat koirilla 21-kertaiset ja naarailla 43-kertaiset ihmisellä hoitoannoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin verrattuna. Niillä ei myöskään ollut haittavaikutuksia alkionkehitykseen ennen implantaatiota tai sen aikana.

Kivesten siementiehyiden atrofian ilmaantuvuus lisääntyi hieman rotilla, joille annettiin bosentaania suun kautta alimmillaan 125 mg/kg/vrk (noin nelinkertaisesti verrattuna ihmisen suurimpaan suositusannokseen ja pienimpiin tutkittuihin annoksiin) kahden vuoden ajan mutta vähemmän kuin 1 500 mg/kg/vrk (noin 50-kertaisesti verrattuna ihmisen suurimpaan suositusannokseen) 6 kuukauden ajan. Toksisuustutkimuksessa nuorille rotille annettiin hoitoa päivästä 4 *post partum* aikuisikään asti. Nuorilla rotilla havaittiin kivesten ja lisäkivesten absoluuttisen painon pienenemistä ja siittiöiden määrän vähenemistä lisäkiveksissä vieroituksen jälkeen. NOAEL-taso (taso, jolla ei esiintynyt havaittavia haittavaikutuksia) oli vastaavasti 21-kertainen (päivänä 21 *post partum*) ja 2,3-kertainen (päivänä 69 *post partum*) verrattuna ihmisen terapeuttiseen altistukseen.

Yleiseen kehitykseen, kasvuun, sensoriseen ja kognitiiviseen toimintaan ja lisääntymistoimintoihin ei kuitenkaan havaittu kohdistuneen vaikutuksia, kun altistus oli 7-kertainen (koiraat) ja 19-kertainen

(naaraat) verrattuna ihmisen terapeuttiseen altistukseen päivänä 21 *post partum*. Aikuisiällä (päivänä 69 *post partum*) ei havaittu bosentaanin aiheuttamia vaikutuksia, kun altistus oli 1,3-kertainen (koiraat) ja 2,6-kertainen (naaraat) verrattuna PAH-lapsipotilaiden terapeuttiseen altistukseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Maissitärkkelys
Esigelatinoitu tärkkelys
Natriumtärkkelysglykolaatti (Tyyppi A)
Povidoni
Glyserolidibehenaatti
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi
Glyseroltriasetaatti
Talkki
Titaanidioksidi (E 171)
Keltainen rautaoksidi (E 172)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Etyyliselluloosa

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta

Valkoiset HDPE-purkit: käytä 30 vuorokauden sisällä ensimmäisestä avaamisesta.

6.4 Säilytys

PVC/PE/PVDC-alumiiniläpipainopakkaukset:
Säilytä alle 25 °C.

Valkoiset HDPE-purkit:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tracleer 62,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

PVC/PE/PVDC-alumiiniläpipainopakkaukset, joissa 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Pahvikotelot, joissa 14, 56 tai 112 kalvopäällysteistä tablettia.

Valkoiset suurtiheyspolyeteenistä valmistetut purkit, joissa silikageelikuivausainetta ja 56 kalvopäällysteistä tablettia

Pahvikotelot, joissa 56 kalvopäällysteistä tablettia.

Tracleer 125 mg kalvopäällysteinen tabletti

PVC/PE/PVDC-alumiiniläpipainopakkaukset, joissa 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Pahvikotelot, joissa 56 tai 112 kalvopäällysteistä tablettia.

Valkoiset suurtiheyspolyeteenistä valmistetut purkit, joissa silikageelikuivausainetta ja 56 kalvopäällysteistä tablettia.

Pahvikotelot, joissa 56 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämislle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Tracleer 62,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

EU/1/02/220/001

EU/1/02/220/002

EU/1/02/220/003

EU/1/02/220/007

Tracleer 125 mg kalvopäällysteinen tabletti

EU/1/02/220/004

EU/1/02/220/005

EU/1/02/220/008

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. toukokuuta 2002

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. huhtikuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tracleer 32 mg dispergoituva tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi dispergoituva tabletti sisältää bosentaanimonohydraattia, joka vastaa 32 mg bosentaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi dispergoituva tabletti sisältää 3,7 mg aspartaamia (E951).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Dispergoituva tabletti:

Vaaleankeltainen tai lähes valkoinen, apilanmuotoinen tabletti, joka on jaettavissa neljään toisella puolella ja jossa merkintä ”32” toisella puolella. Dispergoituva tabletti voidaan jakaa neljään yhtä suureen osaan.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

WHO:n toimintakykyluokkaan III kuuluvien potilaiden keuhkovaltimoiden verenpainetaudin (pulmonary arterial hypertension, PAH) hoitoon fyysisen suorituskyvyn parantamiseksi ja oireiden lievittämiseksi. Teho on osoitettu:

- primaarissa (idiopaattisessa ja perinnöllisessä) keuhkovaltimoiden verenpainetaudissa
- sklerodermasta aiheutuneessa sekundaarisessa keuhkovaltimoiden verenpainetaudissa, johon ei liity merkittävää interstitiaalista keuhkosairautta
- synnynnäiseen systeemisestä verenkierrosta keuhkoverenkiertoon tapahtuvaan oikovirtaukseen ja Eisenmengerin oireyhtymään liittyvän keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoidossa.

Myös WHO:n toimintakykyluokkaan II kuuluvien primaaria keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavien potilaiden tilassa on havaittu hieman paranemista (ks. kohta 5.1).

Tracleer on tarkoitettu myös vähentämään sormiin kehittyvien uusien haavaumien määrää potilailla, joilla on systeeminen skleroosi ja parhaillaan käynnissä oleva sormien haavaumatauti (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Tabletit otetaan suun kautta aamuisin ja iltaisin, joko ruoan kanssa tai ilman.

Dispergoituvat tabletit lietetään pieneen vesimäärään lusikassa. Nestettä sekoitetaan liettymisen helpottamiseksi, minkä jälkeen neste niellään. Lusikkaan lisätään vielä hieman lisää vettä ja myös tämä niellään, jotta koko lääkeannos tulee otetuksi. Jos mahdollista, on syytä juoda lasillinen vettä,

jotta koko lääkemäärä tulee niellyksi. Tarvittaessa dispergoituva tabletti voidaan jakaa osiin pinnassa olevia jakourteita pitkin (ks. kohta 6.6).

Dispergoituvaa tablettia on tutkittu vain lapsipotilailla. Kun aikuisille tehdyssä tutkimuksessa verrattiin dispergoituvien ja kalvopäällysteisten tablettien biologista hyötyosuutta, saatiin viitteitä siitä, että dispergoituvat tabletit tuottavat pienemmän bosentaanialtistuksen (ks. kohta 5.2). Siksi dispergoituvan tabletin käyttö aikuisilla on syytä varata potilaille, jotka eivät kykene ottamaan kalvopäällysteistä tablettia.

Annostus

Keuhkovaltimoiden verenpainetauti

Hoito tulee aloittaa ainoastaan keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä, ja se tulee toteuttaa tällaisen lääkärin valvonnassa.

Pakkaus sisältää potilaan tietokortin, jossa on tärkeitä turvallisuutta koskevia tietoja, joista potilaan on oltava tietoinen ennen Tracleer-hoitoa ja sen aikana.

Aikuiset

Aikuispotilailla Tracleer-hoito aloitetaan 62,5 mg:n annoksella kaksi kertaa vuorokaudessa neljän viikon ajan, minkä jälkeen annos suurennetaan ylläpitoannokseen 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Samaa suositusta noudatetaan, jos Tracleer-hoito aloitetaan uudelleen hoitotauon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Pediatrisista tutkimuksista saadut farmakokineettiset tiedot osoittavat, että bosentaanin pitoisuus 1-15vuotiaiden PAH-lapsipotilaiden plasmassa oli keskimäärin pienempi kuin aikuispotilailla ja että pitoisuus ei suurene, vaikka Tracleer-valmisteen annosta suurennetaan yli annoksen 2 mg/kg tai annosväliä tiheennetään kahdesti vuorokaudessa tapahtuvasta annosta kolmeen kertaan vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Annoksen suurentamisella tai annosvälin tihentämisellä ei todennäköisesti saavuteta kliinistä lisähyötyä.

Näiden farmakokineettisten tulosten perusteella vähintään 1-vuotiaiden PAH-lapsipotilaiden suositeltava aloitus- ja ylläpitoannos on 2 mg/kg aamuin illoin.

Bosentaanin hyötyä ei ole osoitettu tavanomaisessa hoidossa vastasyntyneillä, joilla on vastasyntyneen persistoiva pulmonaalihypertensio (PPHN). Ei voida antaa suosituksia annostuksesta (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Menettely keuhkovaltimoiden verenpainetaudin kliinisen pahenemisen yhteydessä

Jos potilaan kliininen tila huononee (esim. jos 6 minuutin kävelytestissä kävelty matka lyhenee vähintään 10 % ennen hoidon aloittamista mitattuun tulokseen nähden), vaikka Tracleer-hoitoa olisi annettu vähintään 8 viikkoa (tavoiteannoksella vähintään 4 viikkoa), on harkittava muita hoitovaihtoehtoja. Osa potilaista, joille ei ilmaannu vastetta 8 viikon Tracleer-hoidon jälkeen, saattavat kuitenkin saada positiivisen vasteen 4 tai 8 viikon jatkohoidon jälkeen.

Mikäli kyseessä on Tracleer-hoidosta huolimatta tapahtunut, myöhäinen (useita kuukausia kestäneen hoidon jälkeen tapahtuva) potilaan kliinisen tilan huononeminen, hoito on arvioitava uudelleen. Annoksen nostaminen tasolle 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa voi joillakin potilailla parantaa suorituskykyä hieman, vaikka annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ei olisi saatu riittävää vastetta. On syytä arvioida tarkoin hyödyt ja riskit ja ottaa huomioon, että maksatoksisuus on annosriippuvaista (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Hoidon lopettaminen

Kokemukset Tracleer-hoidon äkillisestä lopettamisesta keuhkovaltimoiden verenpainetautipotilailla ovat vähäisiä. Merkkejä äkillisestä rebound-ilmiöstä ei ole havaittu. Annostuksen pienentämistä vähitellen (puolittamalla annos 3–7 päivän aikana) on syytä harkita, jotta mahdollisen rebound-ilmiön haitallinen vaikutus kliiniseen tilaan vältettäisiin. Tehostettua seurantaa suositellaan lopettamisvaiheen aikana.

Jos Tracleer päätetään lopettaa, se on tehtävä vähitellen samalla kun toinen hoito aloitetaan.

Systeeminen skleroosi, johon liittyy parhaillaan käynnissä oleva sormien haavaumatauti

Hoito tulee aloittaa ainoastaan systeemisen skleroosin hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä, ja se tulee toteuttaa tällaisen lääkärin valvonnassa.

Pakkaus sisältää potilaan tietokortin, jossa on tärkeitä turvallisuutta koskevia tietoja, joista potilaan on oltava tietoinen ennen Tracleer-hoitoa ja sen aikana.

Aikuiset

Tracleer-hoito aloitetaan annoksella 62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa neljän viikon ajan, minkä jälkeen se suurennetaan ylläpitoannokseen 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Samaa suositusta noudatetaan, jos Tracleer-hoito aloitetaan uudelleen hoitotaun jälkeen (ks. kohta 4.4).

Kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta saatu kokemus valmisteen käytöstä tähän käyttöaiheeseen rajoittuu kuuteen kuukauteen (ks. kohta 5.1).

Potilaan hoitovastetta ja tarvetta hoidon jatkamiseen on arvioitava säännöllisesti uudelleen. Hoidon hyödyt ja riskit on arvioitava huolellisesti, ja tällöin on otettava huomioon bosentaanin maksatoksisuus (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Pediatriset potilaat

Tietoja valmisteen käytön tehosta ja turvallisuudesta alle 18-vuotiaille potilaille ei ole.

Farmakokineettisiä tietoja Tracleer-valmisteesta tätä tautia sairastavilla nuorilla lapsilla ei ole.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Tracleer on vasta-aiheinen, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4. ja 5.2). Lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A) sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Dialyysihoitoa saavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaille potilaille annostusta ei tarvitse muuttaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, eli Child–Pugh-luokka B tai C (ks. kohta 5.2)
- Maksan aminotransferaasien eli aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) ja/tai alaniiniaminotransferaasin (ALAT) lähtöarvot ovat yli kolminkertaiset viitearvojen ylärajaan nähden (ULN; ks. kohta 4.4)
- Siklosporiini A:n samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5)

- Raskaus (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Hedelmällisessä iässä olevat naiset, jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tracleer-valmisteen tehoa vaikeaa keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastaville potilaille ei ole osoitettu. Siirtymistä taudin vaikeassa vaiheessa suositeltavaan hoitoon (esim. epoprostenolihoito) on harkittava, mikäli potilaan kliininen tila huononee (ks. kohta 4.2).

Bosentaanin hyöty-riskisuhdetta ei ole määritelty WHO:n toimintakykyluokkaan I kuuluvien keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavien potilaiden osalta.

Tracleer tulee aloittaa ainoastaan, mikäli systeeminen systolinen verenpaine on yli 85 mmHg.

Tracleer-valmisteen ei ole havaittu edistävän potilaalla parhaillaan esiintyvien sormien haavaumien paranemista.

Maksan toiminta

Bosentaanin käyttöön liittyvä maksan aminotransferaasiarvojen, eli aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasin (ALAT), nousu on annosriippuvaista. Maksaentsyymiarvojen muutoksia esiintyy tyypillisesti ensimmäisten 26 hoitoviikon aikana, mutta niitä voi esiintyä myös myöhemmin hoidon aikana (ks. kohta 4.8). Kohonneet arvot saattavat osittain johtua sappisuolojen eliminaatioon hepatosyyteistä kohdistuvasta kilpailevasta estosta, mutta maksan toimintahäiriöiden esiintymiseen vaikuttanevat osaltaan myös muut mekanismit, joita ei täysin tunneta. Bosentaanin kertymistä hepatosyytteihin ja siitä johtuvaa sytolyysia ja mahdollista vaikeaa maksavauriota tai immunologisia mekanismeja ei voida sulkea pois. Maksan toimintahäiriön riski saattaa lisääntyä myös, jos sappisuolapumpun toimintaa estäviä lääkevalmisteita, kuten rifampisiinia, glibenklamidia ja siklosporiini A:ta (ks. kohdat 4.3 ja 4.5), annetaan samanaikaisesti bosentaanin kanssa, mutta tähän liittyvät tiedot ovat vähäisiä.

Maksan aminotransferaasipitoisuudet on mitattava ennen hoidon aloittamista, sitten kuukauden välein Tracleer-hoidon ajan. Maksan aminotransferaasipitoisuudet on mitattava myös 2 viikkoa mahdollisen annoksen suurentamisen jälkeen.

Suosituksia kohonneiden ALAT/ASAT-pitoisuuksien varalta

ALAT/ASAT-pitoisuudet	Hoito- ja seurantasuosituksia
> 3 ja ≤ 5 × ULN	Tulos on varmistettava toisella maksakokeella. Jos tulos varmistuu, on potilaskohtaisesti päätettävä, jatketaanko Tracleer-hoitoa, kenties pienennetyllä annoksella, vai lopetetaanko Tracleer-valmisteen anto (ks. kohta 4.2). Aminotransferaasipitoisuuksia on seurattava edelleen vähintään kahden viikon välein. Mikäli aminotransferaasiarvot palautuvat hoitoa edeltävälle tasolle, on harkittava Tracleer-valmisteen jatkamista tai uudelleenaloittamista seuraavassa kuvattujen ehtojen mukaan.
> 5 ja ≤ 8 × ULN	Tulos on varmistettava toisella maksakokeella. Jos tulos varmistuu, hoito on lopetettava ja aminotransferaasipitoisuuksia on seurattava vähintään kahden viikon välein. Mikäli aminotransferaasiarvot palautuvat hoitoa edeltävälle tasolle, on harkittava Tracleer-hoidon uudelleenaloittamista seuraavassa kuvattujen ehtojen mukaan.
> 8 × ULN	Hoito on lopetettava, eikä Tracleer-hoidon aloittamista uudelleen tule harkita.

Mikäli ilmenee maksavaurioon liittyviä kliinisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, kuumetta, vatsakipuja, keltaisuutta, epätavallista letargiaa tai väsymystä, flunssan kaltaisia oireita (nivelkipua,

lihassärkyä, kuumetta), **hoito on lopetettava eikä Tracleer-hoidon aloittamista uudelleen tule harkita.**

Hoidon aloittaminen uudelleen

Tracleer-hoidon aloittamista uudelleen voidaan harkita ainoastaan, mikäli Tracleer-hoidosta mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin siitä mahdollisesti aiheutuvat riskit ja mikäli maksan aminotransferaasiarvot ovat hoitoa edeltävällä tasolla. Kehotamme kääntymään maksatautien hoitoon perehtyneen erikoislääkärin puoleen. Hoidon aloittamisessa uudelleen on noudatettava kohdassa 4.2 esitettyjä yksityiskohtaisia ohjeita. **Aminotransferaasiarvot on tällöin tarkistettava 3 päivän kuluessa hoidon aloittamisesta uudelleen ja jälleen 2 viikon kuluttua ja sen jälkeen edellä mainittujen suositusten mukaisesti.**

ULN = upper limit of normal (viitearvojen yläraja)

Hemoglobiinipitoisuus

Bosentaanihoitoon on liittynyt annosriippuvaista hemoglobiinipitoisuuden pienenemistä (ks. kohta 4.8). Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa bosentaaniin liittyvä hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen ei jatkunut hoidon edetessä, vaan pitoisuus vakiintui ensimmäisten 4–12 hoitoviikon jälkeen. Hemoglobiiniarvot suositellaan tarkistettavaksi ennen hoidon aloitusta, kuukausittain ensimmäisten neljän hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen neljännesvuosittain. Mikäli kliinisesti merkitsevää hemoglobiinipitoisuuden laskua ilmenee, tilanne on arvioitava uudelleen ja lisätutkimuksia on tehtävä syyn ja mahdollisen erityishoidon tarpeen määrittämiseksi. Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on ilmoitettu punasolusiirtoja vaatinutta anemiaa (ks. kohta 4.8).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Tracleer voi estää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehon. Kun otetaan huomioon, että keuhkovaltimoiden verenpainetauti voi pahentua raskauden aikana ja että eläimillä on havaittu teratogeenisuutta:

- Tracleer-hoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ellei nainen käytä luotettavaa ehkäisyä ja ellei hoitoa edeltävän raskaustestin tulos ole negatiivinen
- Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita ei saa käyttää ainoana ehkäisy menetelmänä Tracleer-hoidon aikana
- On suositeltavaa tehdä raskaustesti kerran kuukaudessa hoidon aikana, jotta mahdollinen raskaus todetaan varhain

Lisätietoa, ks. kohdat 4.5 ja 4.6.

Keuhkojen veno-okklusiivinen sairaus (pulmonary veno-occlusive disease)

Verisuonia laajentavien aineiden (pääasiassa prostasykliinien) käytön yhteydessä on raportoitu keuhkopöhöä potilailla, joilla on keuhkolaskimoiden okklusiivinen sairaus. Tämän vuoksi keuhkolaskimoiden okklusiivisen sairauden mahdollisuus on otettava huomioon, jos PAH-potilaalla on Tracleer-valmisteen käytön yhteydessä keuhkopöhön oireita. Markkinoille tulon jälkeen keuhkopöhöä on raportoitu harvoin potilailla, joilla on epäilty olevan keuhkolaskimoiden okklusiivinen sairaus ja jotka ovat käyttäneet Tracleer-valmistetta.

Keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavat potilaat, joilla on samanaikainen vasemman kammion vajaatoiminta

Keuhkoverenpainetaudin lisäksi vasemman kammion vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia. Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]) kuitenkin hoidettiin keskimäärin 1,5 vuoden ajan 1 611 potilasta (804 sai bosentaania ja 807 lumelääkettä), joilla oli vaikea krooninen sydämen vajaatoiminta (chronic heart failure, CHF). Kroonisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalahoitajaksojen tarve lisääntyi tässä

tutkimuksessa ensimmäisten 4–8 bosentaanihoitoviikon aikana, mikä saattoi johtua nesteretentiosta. Tässä tutkimuksessa nesteretentio ilmeni varhaisessa vaiheessa tapahtuneena painon nousuna, hemoglobiinipitoisuuden laskuna ja lisääntyneenä jalkojen turvotuksena. Tutkimuksen lopussa ei sydämen vajaatoiminnan aiheuttamien sairaalahoitajaksojen määrässä eikä kuolleisuudessa ollut eroa bosentaanihoitoa ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä. Siksi suositellaan, että potilaita seurataan nesteretention merkkien (esim. painon nousun) varalta erityisesti, jos heillä on samanaikaisesti vaikea systolinen vajaatoiminta. Tällaisessa tapauksessa suositellaan diureettihoidon aloittamista tai jo käytössä olevan diureetin annostuksen suurentamista. Diureettihoidon on syytä harkita potilaille, joilla on nesteretention merkkejä ennen Tracleer-hoidon aloittamista.

HIV-infektioon liittyvää keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavat potilaat

Tracleer-valmisteen käyttöä on tutkittu vain rajoitetusti PAH-potilailla, joilla on HIV-infektio ja antiretroviraalinen lääkitys (ks. kohta 5.1). Yhteisvaikutustutkimuksessa bosentaanin ja lopinaviirin + ritonaviirin kanssa terveillä vapaaehtoisilla bosentaanin pitoisuus plasmassa suureni niin, että maksimipitoisuus saavutettiin hoidon ensimmäisen 4 vuorokauden aikana (ks. kohta 4.5). Kun Tracleer-hoito aloitetaan potilaille, jotka tarvitsevat ritonaviirin vahvistamaa proteaasinestäjähoitoa, on seurattava tarkoin, miten potilas sietää Tracleer-valmistetta, ja erityistä huomiota on kiinnitettävä hoidon aloitusvaiheen alussa hypotension vaaraan sekä maksan toimintakokeiden arvoihin. Pitkäaikaista maksatoksisuuden ja hematologisten häiriöiden riskiä ei voida poissulkea, kun bosentaania käytetään yhdessä antiretroviraalisen lääkehoidon kanssa. Koska yhteisvaikutukset ovat mahdollisia johtuen bosentaanin CYP450:tä indusoivasta vaikutuksesta (ks. kohta 4.5), näitä potilaita on myös seurattava tarkoin HIV-infektionsa suhteen, sillä yhteisvaikutus saattaa vaikuttaa antiretroviraalisen lääkehoidon tehoon.

Keuhkohtaumatautiin (COPD) liittyvää keuhkoverenpainetautia sairastavat potilaat

Bosentaanin turvallisuutta ja siedettävyyttä tutkittiin eksploratiivisessa, kontrolloimattomassa 12 viikon tutkimuksessa 11 potilaalla, joilla oli vaikeaan keuhkohtaumatautiin (GOLD-luokituksen mukainen vaikeusaste III) liittyvä keuhkoverenpainetauti. Havaittiin, että minuuttiventilaatio suureni ja happikyllästeisyys laski ja yleisin häiriö oli hengenahdistus, joka hävisi, kun bosentaanihoito lopetettiin.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Tracleer-valmisteen ja siklosporiini A:n samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Tracleer-valmisteen käyttö samanaikaisesti glibenklamidin, flukonatsolin tai rifampisiinin kanssa ei ole suositeltavaa. Lisätietoa, ks. kohta 4.5.

Sekä CYP3A4-estäjän että CYP2C9-estäjän samanaikaista käyttöä Tracleer-valmisteen kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Apuaine

Tracleer 32 mg dispergoituva tabletti sisältää fenyylialaniinin lähteen (aspartaami – E951). Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria. Ei-kliinistä tai kliinistä tietoa aspartaamin käytöstä alle 12 viikon ikäisille vauvoille ei ole saatavana arviointia varten.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Bosentaani on sytokromi P450-entsyymien (CYP) isoentsyymien CYP2C9 ja CYP3A4 induktori. Tutkimuksista *in vitro* saadut tiedot viittaavat myös CYP2C19-entsyymien induktioon. Sen vuoksi näiden isoentsyymien kautta metaboloituvien aineiden pitoisuudet plasmassa pienenevät, jos Tracleer-valmistetta annetaan samanaikaisesti niiden kanssa. Mahdolliset muutokset näiden isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden tehossa on otettava huomioon. Näiden valmisteiden annostusta voi

olla syytä muuttaa samanaikaista Tracleer-hoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa.

Bosentaani metaboloituu CYP2C9- ja CYP3A4-isoentsyymien kautta. Näiden isoentsyymien esto saattaa suurentaa bosentaanin pitoisuutta plasmassa (ks. ketokonatsoli). CYP2C9-estäjien vaikutusta bosentaanipitoisuuteen ei ole tutkittu. Niiden yhdistelmän käytössä tulee noudattaa varovaisuutta.

Flukonatsoli ja muut CYP2C9- ja CYP3A4-estäjät: Jos samanaikaisesti käytetään flukonatsolia, joka estää pääasiassa CYP2C9-isoentsyymiä, mutta jossain määrin myös CYP3A4-isoentsyymiä, plasman bosentaanipitoisuus voi suurentua huomattavasti. Tätä yhdistelmää ei suositella. Samasta syystä voimakkaan CYP3A4-estäjän (kuten ketokonatsolin, itrakonatsolin tai ritonaviirin) tai CYP2C9-estäjän (kuten vorikonatsolin) käyttöä samanaikaisesti Tracleer-hoidon kanssa ei suositella.

Siklosporiini A: Tracleer-valmisteen samanaikainen käyttö siklosporiini A:n (kalsineuriini-inhibiittori) kanssa on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3). Samanaikaisesti annettuna bosentaanin ensimmäinen minimipitoisuus oli noin kolmikymmenkertainen verrattuna pelkän bosentaanin antamisen jälkeen mitattuihin pitoisuuksiin. Vakaassa tilassa (steady state) plasman bosentaanipitoisuus oli kolmin- tai nelinkertainen verrattuna pitoisuuteen pelkän bosentaanin antamisen jälkeen. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismi liittyy mitä todennäköisimmin bosentaanin siirtymiseen hepatosyytteihin, joka heikkenee kun kuljetuksesta vastaava proteiini estyy siklosporiinin vaikutuksesta. Siklosporiini A:n (CYP3A4-substraatti) pitoisuus veressä pieneni noin 50 %. Tämä johtuu mitä ilmeisimmin bosentaanin indusoimasta CYP3A4:stä.

Takrolimuusi, sirolimuusi: Tracleer-valmisteen samanaikaista käyttöä takrolimuusin tai sirolimuusin kanssa ei ole tutkittu ihmisellä, mutta takrolimuusin tai sirolimuusin ja Tracleer-valmisteen samanaikainen käyttö saattaa johtaa bosentaanin pitoisuuden kohoamiseen plasmassa samalla tavoin kuin siklosporiini A:n samanaikaisen käytön yhteydessä. Tracleer-valmisteen samanaikainen käyttö saattaa pienentää takrolimuusin ja sirolimuusin pitoisuutta plasmassa. Sen vuoksi Tracleer-valmisteen ja takrolimuusin tai sirolimuusin käyttöä samanaikaisesti ei suositella. Niillä potilailla, joille tämä yhdistelmä on välttämätön, on seurattava tarkasti Tracleer-valmisteen aiheuttamia haittatapahtumia sekä takrolimuusin ja sirolimuusin pitoisuuksia veressä.

Glibenklamidi: Samanaikainen bosentaanihoito annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa viiden päivän ajan pienensi plasman glibenklamidipitoisuutta (CYP3A4-substraatti) 40 % ja vähensi mahdollisesti myös sen hypoglykeemistä vaikutusta merkittävässä määrin. Myös plasman bosentaanipitoisuus pieneni 29 %. Yhdistelmähoitoa saavilla potilailla havaittiin lisäksi kohonneiden aminotransferaasiarvojen esiintyvyyden lisääntyneen. Sekä glibenklamidi että bosentaani estävät sappisuolapumpun toimintaa (Bile Salt Export Pump, BSEP), mikä saattaa selittää aminotransferaasiarvojen nousun. Tätä yhdistelmää ei saa käyttää. Muiden sulfonyyliureoiden osalta ei ole tietoa lääkaineiden välisistä yhteisvaikutuksista.

Rifampisiini: Kun 9 tervettä henkilöä sai 7 päivän ajan samanaikaisesti bosentaania (125 mg kahdesti vuorokaudessa) ja rifampisiinia (voimakas CYP2C9- ja CYP3A4-toiminnan indusori), plasman bosentaanipitoisuudet pienenivät 58 % ja saattoivat pienentyä yksittäistapauksessa lähes 90 %. Bosentaanin tehon voidaan siis odottaa heikkenevän merkitsevästi, jos lääkettä annetaan yhdessä rifampisiinin kanssa. Rifampisiinin ja Tracleer-valmisteen samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Muista CYP3A4-indusoreista (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini ja mäkikuisma) ei ole tietoa, mutta niiden samanaikainen anto johtaa oletettavasti systeemisen bosentaanialistuksen pienenemiseen. Kliinisesti merkittävää tehon heikkenemistä ei voida sulkea pois.

Lopinaviiri + ritonaviiri (ja muut ritonaviirilla tehostetut proteaasinestäjät): Kun bosentaania (125 mg kahdesti vuorokaudessa) ja lopinaviirin (400 mg kahdesti vuorokaudessa) ja ritonaviirin (100 mg kahdesti vuorokaudessa) yhdistelmähoitoa annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille 9,5 päivän ajan, bosentaanin minimipitoisuudet plasmassa olivat aluksi noin 48 kertaa suuremmat kuin pelkän bosentaanin annon jälkeen. Päivänä 9 plasman bosentaanipitoisuudet olivat noin 5 kertaa suuremmat kuin pelkkää bosentaania annettaessa. Yhteisvaikutus johtuu todennäköisesti siitä, että ritonaviiri estää sekä kuljettajaproteiinien välittämää kuljetusta hepatosyytteihin että CYP3A4-

toimintaa, jolloin bosentaanin puhdistuma pienenee. Tracleer-valmisteen potilaskohtaista siedettävyyttä on seurattava, jos valmistetta käytetään samanaikaisesti lopinaviirin + ritonaviirin tai muiden ritonaviirilla tehostettujen proteaasinestäjien kanssa.

Kun valmisteita käytettiin yhdessä bosentaanin kanssa 9,5 päivää, plasman lopinaviiri- ja ritonaviiri-altistukset pienenevät kliinisesti merkityksettömässä määrin (lopinaviiri-altistus noin 14 % ja ritonaviiri-altistus noin 17 %). Bosentaanin koko induktiovaikutus ei kuitenkaan ollut välttämättä vielä toteutunut, ja mahdollisuutta, että proteaasinestäjäaltistus pienentyisi tätäkin enemmän, ei voida sulkea pois. HIV-lääkityksen asianmukainen seuranta on suositeltavaa. Samankaltaisia vaikutuksia on odotettavissa myös muita ritonaviirilla tehostettuja proteaasinestäjiä käytettäessä (ks. kohta 4.4).

Muut retroviruslääkkeet: Muiden saatavilla olevien retroviruslääkkeiden käytöstä ei voida antaa suosituksia, koska tietoja ei ole. Nevirapiini on huomattavan maksatoksinen, ja sen toksisuus voi lisätä bosentaanin maksatoksisuutta. Tätä yhdistelmää ei siis suositella.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet: Bosentaanin käyttö annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa seitsemän päivän ajan samanaikaisesti kerta-annoksena annetun 1 mg noretisteronia ja 35 mikrog etinyyliestradiolia sisältävän ehkäisytablettivalmisteen kanssa pienensi noretisteronin AUC-arvoa 14 % ja etinyyliestradiolin AUC-arvoa 31 %. Lääkeaineelle altistuminen väheni kuitenkin yksittäisillä potilailla noretisteronin osalta 56 % ja etinyyliestradiolin osalta 66 %. Sen vuoksi hormoneihin perustuvien ehkäisymenetelmien käyttöä yksinään antoretistä (suun kautta, injektiona, laastareina tai implantaattina) riippumatta ei katsota luotettavaksi ehkäisymenetelmäksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Varfariini: Käytettäessä bosentaania annostuksella 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa kuuden päivän ajan samanaikaisesti varfariinin kanssa plasman S-varfariinipitoisuus (CYP2C9-substraatti) pieneni 29 % ja R-varfariinipitoisuus (CYP3A4-substraatti) pieneni 38 %. Kliinisen kokemuksen perusteella bosentaanin ja varfariinin samanaikainen käyttö keuhkovaltimoiden verenpainetauti sairastavilla potilailla ei aiheuttanut kliinisesti merkitseviä muutoksia INR-arvoihin (International Normalised Ratio) eikä varfariiniannoksiin (lähtötilanne verrattuna kliinisten tutkimusten lopputilanteeseen). Tutkimusten aikana varfariinin annosta jouduttiin muuttamaan INR-muutosten tai haittatapahtumien vuoksi yhtä usein bosentaania kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä. Varfariinin tai muiden samankaltaisten suun kautta otettavien antikoagulanttien annosta ei tarvitse muuttaa bosentaanihoidon aloittamisen yhteydessä, mutta tehostettua INR-arvon seuranta suositellaan, etenkin bosentaanihoidon aloitettaessa sekä titrattaessa annostusta suuremmaksi.

Simvastatiini: Käytettäessä bosentaania annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa viiden päivän ajan samanaikaisesti simvastatiinin (CYP3A4-substraatti) kanssa plasman simvastatiinipitoisuus pieneni 34 % ja sen aktiivisen β -hydroksihappometaboliitin pitoisuus pieneni 46 %. Simvastatiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut plasman bosentaanipitoisuuksiin. Kolesteroliarvojen seuranta ja siitä seuraavaa annoksen muuttamista on harkittava.

Ketokonatsoli: Annettaessa kuuden päivän ajan bosentaania 62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa samanaikaisesti ketokonatsolin kanssa, joka on voimakas CYP3A4-estäjä, plasman bosentaanipitoisuus suureni noin kaksinkertaiseksi. Tracleer-annoksen muuttamista ei katsota tarpeelliseksi. Vaikka tätä ei ole osoitettu tutkimuksissa *in vivo*, plasman bosentaanipitoisuuksien odotetaan suurenevan samalla tavoin kuin muidenkin voimakkaiden CYP3A4-estäjien (kuten itrakonatsolin tai ritonaviirin) yhteydessä. Jos potilaan CYP2C9-metabolia on heikko ja samanaikaisesti annetaan CYP3A4-estäjää, plasman bosentaanipitoisuus voi suurentua moninkertaiseksi ja aiheuttaa mahdollisesti vahingollisia haittatapahtumia.

Epoprostenoli: Tutkimuksessa (AC-052-356 [BREATHE-3]) kymmenen lasta sai samanaikaisesti bosentaania ja epoprostenolia. Tästä tutkimuksesta saadut vähäiset tiedot osoittavat, että bosentaanin C_{max}- ja AUC-arvot olivat sekä kerta-annoksen että useamman annoksen jälkeen samankaltaisia riippumatta siitä, annettiinko epoprostenoli jatkuvana infuusiona vai ei (ks. kohta 5.1).

Sildenafil: Annettaessa bosentaania annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (vakaa tila) samanaikaisesti 80 mg:n annoksina kolme kertaa vuorokaudessa annetun sildenafilin kanssa (vakaassa tilassa) kuuden päivän ajan terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille sildenafilin AUC-arvo pieneni 63 % ja bosentaanin AUC-arvo suureni 50 %. Valmisteiden samanaikaisessa käytössä on syytä olla varovainen.

Tadalafiili: Bosentaanin anto (125 mg kahdesti vuorokaudessa) vähensi tadalafiilin (40 mg kerran vuorokaudessa) systeemistä altistusta 42 % ja huippupitoisuutta (C_{max}) 27 % usean samanaikaisesti annetun annoksen jälkeen. Tadalafiili ei muuttanut altistusta (AUC and C_{max}) bosentaanille tai sen metaboliiteille.

Digoksiini: Käytettäessä bosentaania seitsemän päivän ajan annostuksella 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa samanaikaisesti digoksiinin kanssa digoksiinin AUC-arvo pieneni 12 %, C_{max} -arvo 9 % ja C_{min} -arvo 23 %. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismina saattaa toimia P-glykoproteiinin induktio. Tällä yhteisvaikutuksella ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (teratogeenisuus, embryotoksisuus; ks. kohta 5.3). Ei ole olemassa luotettavaa tietoa Tracleer-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Ihmisille aiheutuvaa mahdollista riskiä ei vielä tunneta. Tracleer on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ennen Tracleer-hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tarkistettava, ettei potilas ole raskaana, hänelle on annettava asianmukaista tietoa luotettavista ehkäisymenetelmistä ja potilaan on aloitettava luotettavan ehkäisyn käyttö. Potilaiden ja lääkettä määräävien lääkäreiden on huomioitava, että Tracleer saattaa heikentää mahdollisten farmakokineettisten yhteisvaikutusten vuoksi hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.5). Siksi hormonaalinen ehkäisymenetelmä (kuten tabletit, injektiot, laastarit tai implantaatit) ei riitä ainoaksi ehkäisymenetelmäksi naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, vaan heidän on käytettävä sen lisäksi vielä jotakin toista ehkäisymenetelmää tai vaihtoehtoisesti jotakin muuta luotettavaa ehkäisymenetelmää. Jos ei ole varmuutta, millaisia ehkäisyneuvoja yksittäiselle potilaalle on annettava, gynekologin konsultointi on suositeltavaa. Raskaustesti suositellaan tehtäväksi kuukausittain, jotta raskaus voidaan havaita varhaisessa vaiheessa, sillä hormonaalisten ehkäisymenetelmien luotettavuus saattaa heikentyä Tracleer-hoidon aikana. On myös huomioitava keuhkoverenpainetaudin huomattavan pahenemisen riski raskauden aikana.

Imetys

Tapausselostuksesta saaduissa tiedoissa kuvataan, että äidinmaidossa on pieniä bosentaanipitoisuuksia. Tiedot bosentaanin vaikutuksista imettävään vauvaan ovat riittämättömät. Imettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imettämistä Tracleer-hoidon aikana ei suositella.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa todettiin kiveksiin liittyviä vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin bosentaanin vaikutuksia kivestoimintaan miespuolisilla PAH-potilailla, siittiöpitoisuus pieneni lähtötilanteesta vähintään 50 % kuudella potilaalla 24:stä (25 %) 6 kuukauden bosentaanin hoidon jälkeen. Näiden löydösten ja prekliinisten tietojen perusteella ei voida sulkea pois

bosentaanin mahdollista haitallista vaikutusta spermatogeneesiin miehillä. Poikalapsilla pitkäaikaisvaikutusta hedelmällisyyteen ei voida sulkea pois bosentaanihoidon jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Spesifisiä tutkimuksia Tracleer-valmisteen välittömästä vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Tracleer saattaa kuitenkin aiheuttaa hypotensiota, johon liittyvät huimaus-, näön hämärtymis- tai synkopeeoireet saattavat vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

20 lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joiden käyttöaiheet vaihtelivat, yhteensä 2 486 potilasta hoidettiin bosentaanilla päiväannoksina, jotka vaihtelivat 100 mg:sta 2 000 mg:aan, ja 1 838 potilasta hoidettiin lumelääkkeellä. Keskimääräinen hoidon kesto oli 45 viikkoa. Haittavaikutukset määriteltiin tapahtumiksi, jotka ilmaantuivat vähintään 1 %:lle bosentaania saaneille potilaille ja joiden ilmaantuvuus oli ainakin 0,5 % suurempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat päänsärky (11,5 %), turvotus / nesteen kertyminen (13,2 %), maksan toimintakokeiden poikkeavat tulokset (10,9 %) sekä anemia / hemoglobiiniarvon pieneneminen (9,9 %).

Bosentaanihoitoon on liitetty maksan aminotransferaasiarvojen suureneminen ja hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen, joiden suuruus on suhteessa lääkeannoksen suuruuteen (ks. kohta 4.4).

Bosentaaniin liittyvät haittavaikutukset, joita havaittiin 20 lumekontrolloidussa tutkimuksessa tai markkinoille tulon jälkeen, esitetään yleisyysjärjestyksessä seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Kliinisesti merkityksellisiä eroja koko tietokannassa olevien haittavaikutustietojen ja hyväksytyjen käyttöaiheiden välillä ei todettu.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Anemia, hemoglobiiniarvon pieneneminen (ks. kohta 4.4)
	Tuntematon	Anemia tai hemoglobiiniarvon pieneneminen joka edellyttää punasolusiirtoja ¹
	Melko harvinainen	Trombosytopenia ¹
	Melko harvinainen	Neutropenia, leukopenia ¹
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyysoireet (mukaan lukien dermatiitti, kutina ja ihottuma) ²
	Harvinainen	Anafylaksia ja/tai angioödeema ¹
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky ³
	Yleinen	Synkopee ^{1, 4}
Silmät	Tuntematon	Näön hämärtyminen ¹
Sydän	Yleinen	Sydämentykytys ^{1, 4}
Verisuonisto	Yleinen	Kuumat aallot
	Yleinen	Hypotensio ^{1, 4}
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Nenän tukkoisuus ¹
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Gastroesofageaalinen refluksisairaus Ripuli

Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Poikkeavat maksa-arvot (ks. kohta 4.4)
	Melko harvinainen	Kohonneet aminotransferaasiarvot liittyneenä hepatiittiin (mukaan lukien hepatiitin mahdollinen paheneminen) ja/tai ikterukseen ¹ (ks. kohta 4.4)
	Harvinainen	Maksakirroosi, maksan vajaatoiminta ¹
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Eryteema
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Turvotus, nesteen kertyminen ⁵

¹ Tiedot perustuvat markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin. Esiintymistiheys perustuu lumekontrolloitujen kliinisten tutkimustietojen tilastolliseen mallintamiseen.

² Yliherkkyysoireita raportoitiin 9,9 %:lla bosentaania ja 9,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

³ 11,5 % bosentaania saaneista potilaista ja 9,8 % lumelääkettä saaneista potilaista raportoi kokeneensa päänsärkyä.

⁴ Nämä reaktiot voivat myös liittyä potilaan sairauteen

⁵ Turvotusta tai nesteen kertymistä raportoi 13,2 % bosentaania saaneista ja 10,9 % lumelääkettä saaneista potilaista.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on harvoin raportoitu selittämätöntä maksakirroosia pitkään jatkuneen Tracleer-hoidon jälkeen. Näillä potilailla oli ollut useita samanaikaisia sairauksia, ja he saivat useita lääkehoitoja. On myös harvoja raportteja maksan vajaatoiminnasta. Nämä tapaukset korostavat, miten tärkeää on seurata tarkoin maksan toimintaa kuukausittain koko Tracleer-hoidon ajan (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Kontrolloimattomat kliiniset tutkimukset pediatriisilla potilailla

Ensimmäisessä pediatriisessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa (BREATHE-3: n = 19, iän mediaani 10 vuotta [ikähaarukka 3–15 vuotta], avoin bosentaani 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa; hoidon kesto 12 viikkoa) käytettiin kalvopäällysteisiä tabletteja. Turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin avaintutkimuksissa, jotka tehtiin aikuispotilailla, jotka sairastivat PAH-tautia. BREATHE-3-tutkimuksessa tavallisimmat haittavaikutukset olivat kuumat aallot (21 %), päänsärky ja poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset (kukin 16 %).

PAH-potilailla toteutettujen kontrolloimattomien pediatristen tutkimusten (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extension; valmistemuotona 32 mg dispergoituva bosentaanitabletti) yhdistetty analyysi koski yhteensä 100:aa lasta, jotka saivat bosentaania 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (n = 33), 2 mg/kg kolmesti vuorokaudessa (n = 31) tai 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (n = 36). Tutkimukseenottovaiheessa 6 potilasta oli iältään 3 kk–1 v, 15 lasta 1– < 2 v ja 79 lasta 2–12 v. Hoidon keston mediaani oli 71,8 viikkoa (vaihteluväli 0,4–258 viikkoa).

Kontrolloimattomien pediatristen tutkimusten yhdistetyssä analyysissä turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin aikuisilla PAH-potilailla avaintutkimuksissa lukuun ottamatta infektioita, joita ilmoitettiin useammin kuin aikuisilla (69,0 % vs. 41,3 %). Ero infektioiden esiintymistiheydessä saattaa johtua osittain siitä, että hoitoaltistuksen mediaani oli pediatriisessa ryhmässä pidempi (mediaani 71,8 viikkoa) kuin aikuisten ryhmässä (mediaani 17,4 viikkoa). Yleisimpiä haittatapahtumia olivat ylähengitystieinfektiot (25 %), keuhko(altimoiden) hypertensio (20 %), nenänielutulehdus (17 %), kuume (15 %), oksentelu (13 %), keuhkoputkitulehdus (10 %), vatsakipu (10 %) ja ripuli (10 %). Haittatapahtumien esiintymistiheyksissä ei ollut merkittäviä eroja yli 2-vuotiailla ja alle 2-vuotiailla potilailla, mutta tämä perustui kuitenkin vain 21:een alle 2-vuotiaaseen lapseen, joista 6 potilasta oli iältään 3 kk–1 v. Maksan poikkeavuuksia koskevia haittatapahtumia esiintyi 9 %:lla potilaista ja anemian/hemoglobiiniarvon pienenemistä 5 %:lla potilaista.

PPHN-potilailla toteutetussa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (FUTURE-4) yhteensä 13 vastasyntynyttä sai bosentaania (dispergoituvia tabletteja) 2 mg/kg annoksina kahdesti vuorokaudessa (8 potilasta sai lumetta). Bosentaanihoidon keston mediaani oli 4,5 päivää (vaihteluväli 0,5–10,0 päivää) ja lumehoidon keston mediaani 4,0 päivää (vaihteluväli 2,5–6,5 päivää). Yleisimpiä

haittatapahtumia bosentaania saaneilla ja lumetta saaneilla (tässä järjestyksessä) olivat anemia tai hemoglobiiniarvon pieneneminen (7 ja 2 potilaalla), yleistynyt turvotus (3 ja 0 potilaalla) ja oksentelu (2 ja 0 potilaalla).

Normaalista poikkeavat laboratoriotulokset

Poikkeavuudet maksakokeissa

Kliinisen tutkimusohjelman yhteydessä annoksesta riippuvia maksan aminotransferaasimuutoksia esiintyi yleensä ensimmäisten 26 hoitoviikon aikana, ne kehittyivät tavallisesti vähitellen ja olivat pääasiassa oireettomia. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu harvoin maksakirroosia ja maksan vajaatoimintaa.

Tämän haittavaikutuksen mekanismia ei tarkasti tunneta. Nämä aminotransferaasiarvojen nousut saattavat korjaantua itsestään jatkettaessa Tracleer-hoitoa ylläpitoannoksella tai annoksen pienentämisen jälkeen, mutta hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Kahdessakymmenessä yhdistetyssä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin 11,2 %:lla bosentaanihoitoa saaneista potilaista maksan aminotransferaasiarvojen kohoaminen tasolle, joka oli $\geq 3 \times \text{ULN}$ verrattuna 2,4 %:iin lumelääkehoitoa saaneista potilaista. Maksa-arvojen nousuja $\geq 8 \times \text{ULN}$ todettiin 3,6 %:lla bosentaania saaneista potilaista ja 0,4 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Aminotransferaasiarvojen suureneminen oli yhteydessä bilirubiinipitoisuuden suurenemiseen ($\geq 2 \times \text{ULN}$) ilman viitteitä sappitietukoksesta 0,2 %:lla potilaista (5 potilasta), jotka saivat bosentaania, ja 0,3 %:lla potilaista (6 potilasta), jotka saivat lumelääkettä.

Kontrolloimattomien pediatrien FUTURE 1/2- ja FUTURE 3/Extension -tutkimusten sadan PAH-lapsen yhdistetyssä analyysissä maksan aminotransferaasiarvojen kohoamista $\geq 3 \times \text{ULN}$ havaittiin 2 %:lla potilaista.

FUTURE-4-tutkimuksessa 13 vastasyntyneelle, joilla oli PPHN, annettiin bosentaania 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa alle 10 päivän ajan (vaihteluväli 0,5–10,0 päivää). Maksan aminotransferaasiarvot eivät kohonneet $\geq 3 \times \text{ULN}$ hoidon aikana, mutta yksi hepatiittitapaus ilmeni 3 päivän kuluttua bosentaanihoidon päättymisestä.

Hemoglobiini

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa aikuisilla hemoglobiinipitoisuuden pienenemistä arvoon alle 10 g/dl lähtöarvosta raportoitiin 8,0 %:lla bosentaanihoitoa saaneista potilaista ja 3,9 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (ks. kohta 4.4).

Kontrolloimattomien pediatrien FUTURE 1/2- ja FUTURE 3/Extension -tutkimusten sadan PAH-lapsipotilaan yhdistetyssä analyysissä hemoglobiinipitoisuuden pienenemistä lähtötilanteesta alle arvon 10 g/dl ilmoitettiin 10,0 %:lla potilaista. Pitoisuus ei pienentynyt alle arvon 8 g/dl.

FUTURE-4-tutkimuksessa hemoglobiiniarvo pieneni lähtötilanteessa viitealueella olleesta arvosta alle viitealueen alarajan 6:lla bosentaanihoitoa saaneella PPHN:ää sairastaneella vastasyntyneellä 13:sta hoidon aikana.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Bosentaania on annettu terveille koehenkilöille jopa 2 400 mg:n suuruisina kerta-annoksina ja muuta kuin keuhkoverenpainetauti sairastaville potilaille jopa 2 000 mg:n vuorokausiannoksina kahden kuukauden ajan. Yleisin haittavaikutus oli päänsärky, jonka voimakkuus vaihteli lievästä keskivaikeaan.

Suuri yliannostus voi johtaa huomattavaan verenpaineen laskuun, joka vaatii aktiivista kardiiovaskulaarista tukihoitoa. Valmisteen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu yksi 10 000 mg:n Tracleer-yliannos, jonka otti nuori miespotilas. Hänellä esiintyi pahoinvointia, oksentelua, matalaa verenpainetta, huimausta, hikoilua ja näön hämärtymistä. Hän toipui täysin 24 tunnin kuluessa, kun hänen verenpaineensa tueksi annettiin hoitoa. On huomioitava, ettei bosentaani poistu elimistöstä dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut verenpainelääkkeet, ATC-koodi: C02KX01

Vaikutusmekanismi

Bosentaani on kaksoisendoteliinireseptoriantagonisti (endothelin receptor antagonist, ERA), jolla on affiniteettia sekä endoteliini A- että B- (ETA- ja ETB) reseptoreihin. Bosentaani pienentää sekä keuhkojen että systeemisen verenkierron verisuonivastusta. Tämän seurauksena sydämen minuuttitulavuus lisääntyy, mutta sydämen syke ei nouse.

Neurohormoni endoteliini-1 (ET-1) on yksi voimakkaimmista tunnetuista verisuonia supistavista aineista, ja se voi myös edistää fibroosia, solujen proliferaatiota, sydämen hypertrofiaa sekä remodeling-ilmioitä. Se on myöskin proinflammatorinen. Nämä vaikutukset syntyvät endoteliinin välityksellä sen sitoutuessa endoteelissa ja verisuonten sileissä lihassoluissa sijaitseviin ETA- ja ETB-reseptoreihin. Kudosten ja plasman ET-1-pitoisuudet lisääntyvät monissa sydän- ja verisuonisairauksissa sekä sidekudossairauksissa – keuhkovaltimoiden verenpainetauti, skleroderma, akuutti ja krooninen sydämen vajaatoiminta, sydänlihaskemia, systeeminen hypertensio sekä ateroskleroosi mukaan lukien – mikä viittaa ET-1:n osuuteen näiden sairauksien synnyssä. Keuhkovaltimoiden verenpainetaudissa ja sydämen vajaatoiminnassa endoteliinireseptoriantagonismin puuttuessa kohonneet ET-1 -pitoisuudet korreloivat voimakkaasti tautien vaikeusasteen ja ennusteen kanssa.

Bosentaani sitoutuu kilpailevasti ET-1:n ja muiden ET-peptidien kanssa sekä ETA- että ETB -reseptoreihin. Sen affiniteetti ETA-reseptoreihin on hieman suurempi ($K_i = 4,1\text{--}43$ nanomoolia) kuin ETB-reseptoreihin ($K_i = 38\text{--}730$ nanomoolia). Bosentaani on spesifisesti ET-reseptoriantagonistinen, eikä se sitoudu muihin reseptoreihin.

Teho

Eläinmallit

Keuhkoverenpainetaudin eläinmalleissa pitkäkestoinen oraalinen bosentaaniannostus vähensi keuhkojen verisuonivastusta ja keuhkoverisuonten sekä oikean kammion hypertrofia korjaantui. Keuhkofibroosin eläinmallissa bosentaani vähensi kollageenin kertymistä keuhkoihin.

Teho keuhkovaltimoiden verenpainetauti sairastavilla aikuispotilaille

Kahteen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun monikeskustutkimukseen osallistui 32 (tutkimus AC-052-351) ja 213 (tutkimus AC-052-352, [BREATHE-1])

keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavaa WHO:n toimintakykyluokkaan III–IV kuuluvaa aikuispotilasta (joko primaarista keuhkoverenpainetautia tai sekundaarista, pääasiassa skleroderman aiheuttamaa, keuhkoverenpainetautia sairastavia). Neljän viikon ajan annostuksella 62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa annetun bosentaanihoidon jälkeen AC-052-351-tutkimuksessa käytettiin ylläpitoannoksena 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja AC-052-352-tutkimuksessa 125 ja 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Bosentaani lisättiin potilaiden senhetkiseen hoitoon, johon saattoi kuulua yhdistelmänä antikoagulantteja, vasodilataattoreita (esim. kalsiuminestäjä), diureetteja, happea ja digoksiinia, mutta ei epoprostenolia. Verrokkeina olivat lumelääke sekä senhetkinen hoito.

Kummassakin tutkimuksessa arvioitiin ensisijaisena päätetapahtumana 6 minuutin kävelymatkan pituudessa tapahtuvaa muutosta. Arviointi tehtiin ensimmäisessä tutkimuksessa viikolla 12 ja toisessa viikolla 16. Kummassakin tutkimuksessa bosentaanihoito paransi potilaiden suorituskykyä merkittävästi. Kävelymatkan pituudessa tapahtunut lumelääkekorjattu piteneminen lähtöarvoon nähden oli ensimmäisessä tutkimuksessa 76 metriä ($p = 0,02$; t-testi) ja toisessa 44 metriä ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U-testi) ensisijaisen päätetapahtuman arviointiajankohtana. Erot 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmän ja 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmän välillä eivät olleet tilastollisesti merkitseviä, mutta 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä havaittiin suuntaus suorituskyvyn paranemiselle.

Kävelymatkan piteneminen oli havaittavissa 4 hoitoviikon jälkeen, selvästi todettavissa 8 hoitoviikon jälkeen ja säilyi ennallaan jopa 28 viikon kaksoissokkoutetun hoidon ajan potilaiden alaryhmässä.

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa arvioitiin kävelymatkan pituudessa, WHO:n toimintakykyluokituksessa ja hengenahdistuksessa tapahtuneita muutoksia retrospektiivisessä vasteanalyysissä bosentaania 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 95 potilaalla. Viikolla 8 tilan todettiin parantuneen 66 potilaalla, pysyneen ennallaan 22 potilaalla ja huonontuneen 7 potilaalla. Niistä 22 potilaasta, joiden tila oli viikolla 8 pysynyt ennallaan, kuuden tila parantui viikolla 12/16 ja neljällä huonontui lähtöarvoihin verrattuna. Niistä seitsemästä potilaasta, joiden tila oli huonontunut viikolla 8, kolmen tila parantui viikolla 12/16 ja neljällä huonontui lähtöarvoihin verrattuna.

Invasiivisia hemodynaamisia parametreja arvioitiin ainoastaan ensimmäisessä tutkimuksessa. Bosentaanihoito johti sydämen minuuttitilavuusindeksin merkitsevään suurenemiseen, mihin liittyy keuhkovaltimopaineen, keuhkoverisuonten vastuksen ja oikean kammion keskimääräisen paineen lasku.

Bosentaanihoidon havaittiin vähentävän keuhkovaltimoiden verenpainetaudin oireita. Kävelytestien aikana tehdyistä hengenahdistuksen mittauksista saadut tulokset paranivat bosentaanihoitoa saaneilla potilailla. Tutkimukseen AC-052-352 osallistuneista 213 potilaasta 92 % kuului tutkimuksen lähtötilanteessa WHO-toimintakykyluokkaan III ja 8 % luokkaan IV. Bosentaanihoito johti WHO-toimintakykyluokituksen paranemiseen 42,4 %:lla potilaista (lumelääke 30,4 %). WHO-toimintakykyluokituksessa tapahtuneet kokonaismuutokset olivat kummankin tutkimuksen aikana merkittävästi paremmat bosentaanihoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Bosentaanihoito esti merkittävästi kliinisen tilan huononemista lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 28 (bosentaani 10,7 % vs lumelääke 37,1 %; $p = 0,0015$).

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (AC-052-364; EARLY) 185 WHO:n toimintakykyluokkaan II kuuluvaa keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavaa potilasta (keskimääräinen kuuden minuutin kävelymatka ennen hoitoa 435 metriä) sai 62,5 mg bosentaania kaksi kertaa vuorokaudessa neljän viikon ajan, minkä jälkeen he saivat 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ($n = 93$) tai lumelääkettä ($n = 92$) kuuden kuukauden ajan. Tutkimukseen mukaan otetut potilaat eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa keuhkovaltimoiden verenpainetautiin ($n = 156$) tai saivat hoitoa käyttöön vakiintuneilla sildenafiliannoksilla ($n = 29$). Toiset ensisijaiset päätetapahtumat olivat keuhkoverisuonivastuksessa (pulmonary vascular resistance, PVR) havaittu muutos (prosentteina) hoitoa edeltävästä tilanteesta (lähtötilanne) ja muutos kuuden

minuutin kävelyssä hoitoa edeltävästä tilanteesta kuukauden 6 kohdalla lumelääkkeeseen verrattuna. Seuraavassa taulukossa esitetään tutkimussuunnitelmassa etukäteen määritellyt analyysit.

	PVR (dyn.sec/cm ⁵)		Kuuden minuutin kävelyssä (metriä)	
	Lumelääke (n = 88)	Bosentaani (n = 80)	Lumelääke (n = 91)	Bosentaani (n = 86)
Lähtötilanne; keskiarvo (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Muutos lähtötilanteesta; keskiarvo (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Hoitovaikutukset	-22,6 %		19	
95 %:n CL	-34, -10		-4, 42	
P-arvo	< 0,0001		0,0758	

CL = luottamusraja; PVR = keuhkoverenkierron vastus; SD = keskihajonta.

Bosentaanihoitoon liittyi kliinisten pahenemisjaksojen määrän vähenemistä, mikä määriteltiin sekä oireiden etenemisen, keuhkovaltimoiden verenpainetaudista johtuvan sairaalahoidon että kuoleman yhdistelmänä, lumelääkehoitoon verrattuna (riskin suhteellinen pieneneminen 77 %, 95 %:n luottamusväli [lv] 20–94 %, $p = 0,0114$). Hoitovaikutusta ohjasi oireiden etenemisen osa-alueella havaittu tilan paraneminen. Bosentaaniryhmässä yksi potilas ja lumelääkeryhmässä kolme potilasta joutui sairaalahoidon keuhkovaltimoiden verenpainetaudin pahenemisen vuoksi. Kummassakin hoitoryhmässä oli vain yksi kuolemantapaus kuuden kuukauden mittaisen kaksoissokkoutetun tutkimusjakson aikana, eikä eloonjäämistä voida siksi tehdä johtopäätöksiä.

Pitkäaikaistulokset kerättiin kaikista 173 potilaasta, jotka saivat bosentaanihoitoa EARLY-tutkimuksen kontrolloidussa osassa ja/tai joiden hoidoksi vaihdettiin bosentaani lumelääkkeen tilalle tutkimuksen avoimessa jatko-osassa. Bosentaanihoitoa annettiin keskimäärin $3,6 \pm 1,8$ vuotta (pisimmillään 6,1 vuotta); 73 % potilaista hoidettiin vähintään 3 vuotta ja 62 % vähintään 4 vuotta. Tutkimuksen avoimessa jatko-osassa potilaille voitiin tarvittaessa antaa muita keuhkovaltimoiden verenpainetaudin lääkkeitä. Useimmilla potilailla oli idiopaattinen tai perinnöllinen keuhkovaltimoiden verenpainetauti (61 %). Kaiken kaikkiaan 78 % potilaista säilyi WHO:n toimintakykyluokassa II. Eloönjäämistimaatit Kaplan–Meier-analyysin mukaan olivat 90 % 3 vuotta hoidon alusta ja 85 % 4 vuotta hoidon alusta. Vastaavina ajankohtina 88 % ja 79 % potilaista oli säästynyt keuhkovaltimoiden verenpainetaudin pahenemiselta (määritelmän mukaan kuolema mistä tahansa syystä, keuhkonsiirto, etisseptomia tai prostanooidilääkityksen aloittaminen suoneen tai ihon alle). Ei tiedetä, mikä tutkimuksen kaksoissokko-osassa annetun aiemman lumelääkkeen ja muiden, tutkimuksen avoimessa osassa aloitettujen lääkehoitojen suhteellinen merkitys tulosten kannalta on.

Prospektiivisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (AC-052-405 [BREATHE-5]) Eisenmenger-potilaille, joilla oli WHO-toimintakykyluokan III keuhkovaltimoiden verenpainetauti ja synnynnäinen sydänvika, annettiin bosentaania 62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 4 viikon ajan, minkä jälkeen 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa vielä 12 viikon ajan ($n = 37$, joista 31 potilaalla oli pääosin oikealta vasemmalle kaksisuuntainen oikovirtaus). Tutkimuksen päätarkoituksena oli osoittaa, että bosentaani ei pahenna hypoksemiaa. 16 viikon jälkeen keskimääräinen happisaturaatio kasvoi bosentaaniryhmässä 1,0 %:lla (95 % lv -0,7–2,8 %) verrattuna lumelääkeryhmään ($n = 17$), mikä osoitti, että bosentaani ei pahentanut hypoksemiaa. Keskimääräinen keuhkoverenkierron vastus väheni merkitsevästi bosentaaniryhmässä (jolloin huomattavin vaikutus havaittiin sellaisten potilaiden alaryhmässä, joilla on kaksisuuntainen sydämensisäinen oikovirtaus). 16 viikon jälkeen keskimääräinen lumekorjattu 6 minuutin kävelytestin tulos parani 53 metriä ($p = 0,0079$), mikä kuvastaa suorituskyvyn paranemista. 26 potilaan bosentaanihoito jatkui BREATHE-5-tutkimuksen 24 viikon pituisessa avoimessa jatko-osassa (AC-052-409, hoidon kesto keskimäärin $24,4 \pm 2,0$ viikkoa), ja tänä aikana lääkkeen teho yleensä säilyi.

Avoin, ei-vertaileva tutkimus (AC-052-362 [BREATHE-4]) tehtiin 16 potilaalla, joilla oli HIV-infektioon liittyvä WHO:n toiminnallisen luokan III PAH. Potilaat saivat 62,5 mg bosentaania kaksi kertaa vuorokaudessa 4 viikon ajan, ja sen jälkeen 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa vielä 12 viikon ajan. Kuudentoista viikon hoidon jälkeen havaittiin lähtötasoon verrattuna merkitsevä suorituskyvyn paraneminen: 6 minuutin kävely piteni keskimäärin 91,4 metriä lähtötilanteen keskimääräiseen tulokseen 332,6 metriä ($p < 0,001$) nähden. Bosentaanin vaikutuksista antiretroviraalisten lääkeaineiden tehoon ei voida tehdä varsinaisia johtopäätöksiä (ks. myös kohta 4.4).

Tracleer-hoidon myönteisiä vaikutuksia elossaoloon osoittavia tutkimuksia ei ole tehty. Kaikista kahteen lumelääkekontrolloituun avaintutkimukseen (AC-052-351 ja AC-052-352) ja/tai niiden kahteen kontrolloimattomaan avoimeen jatkotutkimukseen osallistuneista, bosentaanihoitoa saaneista 235 potilaasta selvitettiin kuitenkin pitkän ajan elossaolotilanne. Bosentaanialtistuksen keskimääräinen kesto oli $1,9 \pm 0,7$ vuotta (min 0,1 vuotta, max 3,3 vuotta) ja potilaita seurattiin keskimäärin $2,0 \pm 0,6$ vuotta. Useimmilla potilailla (72 %) todettiin primaarinen keuhkoverenpainetauti (primary pulmonary hypertension, PPH) ja useimmat (84 %) kuuluivat WHO-toimintakykyluokkaan III. Tässä kokonaispopulaatiossa elossaolon Kaplan–Meier-arvio yhden vuoden kuluttua bosentaanihoidon aloittamisesta oli 93 % ja kahden vuoden kuluttua 84 %. Elosaoloarviot olivat pienempiä alaryhmässä, jossa potilaat sairastivat systeemisen skleroosin seurauksena kehittyntä keuhkovaltimoiden verenpainetautia. Epoprostenolihoito aloittaminen 43 potilaalla 235 potilaasta on saattanut vaikuttaa arvioihin.

Tutkimukset keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla lapsilla

BREATHE-3 (AC-052-356)

Kalvopäällysteisiä bosentaanitabletteja arvioitiin avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa, johon osallistui 19 keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavaa 3–15-vuotiasta lasta. Tutkimusasetelma oli suunniteltu ensisijaisesti farmakokineettiseksi tutkimukseksi (ks. kohta 5.2). Potilailla oli primaarinen keuhkoverenpainetauti (10 potilaalla) tai synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä keuhkovaltimoiden verenpainetauti (9 potilaalla), ja he kuuluivat lähtötilanteessa WHO:n toimintakykyluokkaan II ($n = 15$, 79 %) tai luokkaan III ($n = 4$, 21 %). Potilaat jaettiin painon perusteella kolmeen ryhmään, ja heille annettiin bosentaania noin 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa 12 viikon ajan. Puolet kunkin ryhmän potilaista sai epoprostenolia laskimonsisäisesti jo tullessaan tutkimukseen, ja epoprostenoliannos pysyi vakiona koko tutkimuksen ajan.

Hemodynamiikka mitattiin 17 potilaalta. Sydämen minuuttitulavuusindeksi suureni lähtötilanteeseen verrattuna keskimäärin $0,5 \text{ l/min/m}^2$, keuhkovaltimopaine pieneni keskimäärin 8 mmHg, ja keuhkoverenkierron vastus (PVR) väheni keskimäärin $389 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$. Hemodynaaminen paraneminen lähtötasoon nähden oli samankaltainen huolimatta siitä, oliko potilas saanut samanaikaisesti epoprostenolia vai ei. Muutokset rasisuskokeen tuloksissa viikolla 12 olivat lähtötilanteeseen nähden eri potilailla hyvin erilaisia eikä mikään niistä ollut merkitsevä.

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

FUTURE 1 oli avoin, kontrolloimaton tutkimus, jossa valmistemuotona käytettiin dispergoituvia bosentaanitabletteja. Bosentaania annettiin ylläpitoannoksena 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa 36 lle 2–11-vuotiaalle potilaalle. Tutkimusasetelma oli suunniteltu ensisijaisesti farmakokineettiseksi tutkimukseksi (ks. kohta 5.2). Lähtötilanteessa potilailla oli idiopaattinen (31 potilasta [86 %]) tai familiaalinen (5 potilasta [14 %]) PAH, ja he kuuluivat WHO:n toimintakykyluokkaan II ($n = 23$, 64 %) tai luokkaan III ($n = 13$, 36 %). FUTURE 1 -tutkimuksessa tutkimushoitoaltistuksen mediaani oli 13,1 viikkoa (vaihteluväli: 8,4–21,1). Potilaista 33:lla hoitoa jatkettiin dispergoituvilla bosentaanitableteilla annoksella 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa kontrolloimattomassa FUTURE 2-jatkovaiheessa, jossa kokonaisuhoito keston mediaani oli 2,3 vuotta (vaihteluväli: 0,2–5,0 vuotta). FUTURE 1-tutkimuksen lähtötilanteessa 9 potilasta käytti epoprostenolia. 9 potilasta oli aloittanut äskettäin PAH-spesifisen lääkityksen tutkimuksen aikana. PAH:n pahenemisen (kuolema, keuhkon siirto tai sairaalahoito PAH:n pahenemisen takia) Kaplan–Meier-arvio ilman tapahtumia 2 vuoden kohdalla oli 78,9 %. Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-arvio 2 vuoden kohdalla oli 91,2 %.

FUTURE 3 (AC-052-373)

Tässä avoimessa, satunnaistetussa tutkimuksessa käytettiin valmistemuotona 32 mg dispergoituvia bosentaanitabletteja. 64 lasta, joilla oli vakaa PAH ja jotka olivat iältään 3 kk–11 v, satunnaistettiin saamaan 24 viikon ajan bosentaania 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (n = 33) tai 2 mg/kg kolmesti vuorokaudessa (n = 31). 43 (67,2 %) oli \geq 2–11-vuotiaita, 15 (23,4 %) oli 1–2-vuotiaita ja 6 (9,4 %) oli 3 kk–1 v. Tutkimusasetelma oli suunniteltu ensisijaisesti farmakokineettiseksi tutkimukseksi (ks. kohta 5.2), ja tehon päätetapahtumat olivat vain eksploraatiivisia. Dana Point -luokituksen mukaisesti PAH oli etiologialtaan idiopaattinen PAH (46 %), perinnöllinen PAH (3 %), korjaavan sydänleikkauksen jälkeen ilmaantuva PAH (38 %) tai PAH, joka liittyy synnynnäiseen sydänvikaan, johon kuuluu sentraalinen oikovirtaus, mukaan lukien Eisenmengerin oireyhtymä (13 %). Tutkimushoidon alussa potilaat kuuluivat WHO:n toimintakykyluokkaan I (n = 19, 29 %), luokkaan II (n = 27, 42 %) tai luokkaan III (n = 18, 28 %). Tutkimukseenottoajankohtana potilaat saivat PAH-lääkitystä (useimmin pelkkää fosfodiesteraasi-tyyppi-5:n estäjää [sildenafilia] [35,9 %], pelkkää bosentaania [10,9 %] ja bosentaanin, iloprostin ja sildenafilin yhdistelmää [10,9 %]). Potilaat jatkoivat PAH-hoitoa tutkimuksen aikana.

Tutkimuksen alussa alle puolet tutkimukseen otetuista potilaista sai pelkkää bosentaanihoitoa (45,3 % [29/64]) ilman muuta PAH-lääkitystä. Bosentaanimonoterapiaa jatkettiin 40,6 %:lla (26/64) 24 tutkimushoitoviikon ajan, eikä PAH:n pahenemista esiintynyt. Koko populaation (64 potilasta) analyysi osoitti, että useimpien tila oli pysynyt vähintään vakaana (ei pahenemista) hoitojakson aikana ei-pediatrian WHO:n toimintakykyluokka-arvioinnin perusteella (97 % kahdesti vuorokaudessa, 100 % kolmesti vuorokaudessa) ja lääkärin kliinisen yleisarvion perusteella (94 % kahdesti vuorokaudessa, 93 % kolmesti vuorokaudessa). PAH:n pahenemisen (kuolema, keuhkonsiirto tai sairaalahoito PAH:n pahenemisen takia) Kaplan–Meier-arvio 24 viikon kohdalla oli 96,9 % kahdesti vuorokaudessa -ryhmässä ja 96,7 % kolmesti vuorokaudessa -ryhmässä.

Annostuksella 2 mg/kg kolmesti vuorokaudessa kliinisestä hyödystä ei saatu näyttöä verrattuna annostukseen 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa.

Tutkimus vastasyntyneillä, joilla on vastasyntyneen persistoiva pulmonaalihypertensio (PPHN)

FUTUR 4 (AC-052-391)

Kyseessä oli kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, satunnaistettu tutkimus ennenaikaisilla ja täysiaikaisilla vastasyntyneillä (sikiöikä 36–42 viikkoa), joilla oli PPHN. Potilaat, joilla vaste inhaloitavalle typpioksidille oli suboptimaalinen vähintään 4 tunnin yhtäjaksoisesta hoidosta huolimatta, saivat dispergoituvia bosentaanitabletteja annostuksella 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (N = 13) tai lumetta (N = 8) nenä-mahaletkulla inhaloitavan typpioksidin lisänä, kunnes potilas oli vieroitettu täysin inhaloitavasta typpioksidihoidosta tai hoito oli epäonnistunut (määritelmä: kehonulkoisen happeuttamisen [ECMO] tarve tai muun keuhkovasodilataattorin käytön aloittaminen). Hoito kesti enintään 14 päivää.

Tutkimushoitoaltistuksen mediaani oli 4,5 (vaihteluväli: 0,5–10,0) päivää bosentaaniryhmässä ja 4,0 (vaihteluväli: 2,5–6,5) päivää lumeryhmässä.

Tulosten perusteella bosentaanista ei ollut lisähyötyä tässä populaatiossa:

- Täydelliseen typpioksidin-inhalaatiohoidosta vieroittamiseen kuluneen ajan mediaani oli bosentaaniryhmässä 3,7 päivää (95 % luottamusväli [lv] 1,17, 6,95) ja lumeryhmässä 2,9 päivää (95 % lv 1,26, 4,23) (p = 0,34).
- Täydelliseen mekaanisesta ventilaatiosta vieroittamiseen kuluneen ajan mediaani oli bosentaaniryhmässä 10,8 päivää (95 % lv 3,21, 12,21 päivää) ja lumeryhmässä 8,6 päivää (95 % lv 3,71, 9,66 päivää) (p = 0,24).
- Hoito epäonnistui (ECMO-hoidon tarve tutkimussuunnitelman määritelmän mukaisesti) yhdellä potilaalla bosentaaniryhmässä. Epäonnistuminen todettiin happeutumisosamääräarvojen kohoamisen perusteella 8 tunnin kuluessa ensimmäisestä tutkimuslääkeannoksesta. Potilas toipui 60 päivän seurantajakson aikana.

Yhdistelmähoito epoprostenolin kanssa

Bosentaanin ja epoprostenolin yhdistelmää on tutkittu kahdessa tutkimuksessa: AC-052-355 (BREATHE-2) ja AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu monikeskustutkimus, jossa bosentaania verrattiin lumelääkkeeseen 33 potilaalla, jotka sairastivat vaikeaa keuhkovaltimoiden verenpainetautia ja saivat samanaikaista epoprostenolihoitoa. AC-052-356 oli avoin, kontrolloimaton tutkimus, jossa 19 lapsipotilaasta kymmenen sai samanaikaisesti bosentaania ja epoprostenolia 12 viikon mittaisen tutkimuksen ajan. Yhdistelmän turvallisuusprofiili ei poikennut kummankaan aineen oletetusta profiilista, ja lapsi- ja aikuispotilaat sietivät yhdistelmän hyvin. Yhdistelmän kliinistä hyötyä ei ole osoitettu.

Systeminen skleroosi, johon liittyy sormien haavaumatauti

Kaksi satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumelääkekontrolloitua monikeskustutkimusta toteutettiin 122:lla (tutkimus AC-052-401 [RAPIDS-1]) ja 190:llä (tutkimus AC-052-331 [RAPIDS-2]) aikuisella systeemistä skleroosia sairastavalla potilaalla, joilla oli sormien haavaumatauti (sormihaavoja joko parhaillaan tai edellisen vuoden aikana). Tutkimuksessa AC-052-331 potilailla oli oltava vähintään yksi äskettäin ilmaantunut sormien haavauma, ja näissä kahdessa tutkimuksessa yhteensä 85 %:lla potilaista oli parhaillaan sormien haavauma tutkimuksen lähtötilanteessa. Neljän viikon ajan kaksi kertaa vuorokaudessa annoksella 62,5 mg annetun bosentaanihoidon jälkeen tutkitut ylläpitoannokset olivat näissä kummassakin tutkimuksessa 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Kaksoissokkoutetun hoidon kesto-aika oli 16 viikkoa tutkimuksessa AC-052-401 ja 24 viikkoa tutkimuksessa AC-052-331.

Muu taustalla annettava systeemisen skleroosin ja sormien haavaumien hoito oli sallittua, jos se oli pysynyt samana vähintään kuukauden ajan ennen hoidon alkua sekä tutkimuksen kaksoissokkoutetun jakson ajan.

Sormiin kehittyvien uusien haavaumien määrä lähtötilanteesta tutkimuksen päättymiseen oli kummankin tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma. Bosentaanihoidon yhteydessä uusia sormien haavaumia ilmaantui hoidon aikana vähemmän kuin lumelääkehoidon yhteydessä. Tutkimuksen AC-052-401 kaksoissokkoutetun 16 viikon hoitajakson aikana bosentaaniryhmän potilaille kehittyi keskimäärin 1,4 uutta sormihaavaumaa verrattuna 2,7 uuteen sormihaavaumaan lumelääkeryhmässä ($p = 0,0042$). Tutkimuksen AC-052-331 kaksoissokkoutetun 24 viikon aikana vastaavat sormiin kehittyvien uusien haavaumien lukumäärät olivat 1,9 bosentaaniryhmässä ja 2,7 lumelääkeryhmässä ($p = 0,0351$). Kummassakin tutkimuksessa useiden uusien sormihaavaumien kehittymisen todennäköisyys oli pienempi ja seuraavan uuden sormihaavauman kehittymiseen kuluva aika oli pidempi bosentaania saaneilla potilailla kuin lumelääkehoitoa saaneilla. Bosentaanin teho uusien sormihaavaumien kehittymisen vähentämisessä oli huomattavampi potilailla, joilla oli useita sormien haavaumia.

Bosentaanin ei havaittu kummassakaan tutkimuksessa vaikuttaneen sormien haavaumien paranemisnopeuteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Bosentaanin farmakokinetiikkaa on tutkittu lähinnä terveillä tutkimushenkilöillä. Vähäiset tiedot osoittavat, että bosentaanialtistus on aikuisilla keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla potilailla noin kaksinkertainen verrattuna terveisiin aikuisiin tutkimushenkilöihin.

Terveillä tutkimushenkilöillä bosentaanin farmakokinetiikka on annos- ja aikariippuvainen. Suuremmat laskimonsisäisesti annetut annokset vähentävät puhdistumaa ja jakautumistilavuutta, mutta ne lisääntyvät kuitenkin ajan myötä. Suun kautta annettuna systeeminen altistus on suhteessa annokseen aina 500 mg:n annokseen asti. Suuremmilla suun kautta annettavilla annoksilla C_{\max} - ja AUC-arvot suurenevät vähemmän kuin suhteessa annokseen.

Imeytyminen

Terveillä tutkimushenkilöillä bosentaanin absoluuttinen hyötyosuus on noin 50 % eikä ruoka vaikuta siihen. Plasmassa huippupitoisuudet saavutetaan 3–5 tunnin kuluessa.

Jakautuminen

Bosentaani sitoutuu voimakkaasti (> 98 %) plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Bosentaani ei tunkeudu punasoluihin.

Jakautumistilavuudeksi (V_{ss}) todettiin noin 18 litraa laskimoon annetun 250 mg:n annoksen jälkeen.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Laskimonsisäisen 250 mg:n kerta-annoksen jälkeen puhdistuma oli 8,2 l/h. Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika (t_{1/2}) on 5,4 tuntia.

Usean annoksen annon jälkeen plasman bosentaanipitoisuus pienenee vähitellen 50–65 % prosenttiin kerta-annoksen antamisen jälkeen todetuista arvoista. Tämä lasku johtuu todennäköisesti metaboloivien maksaentsyymien autoinduktiosta. Vakaa tila saavutetaan 3–5 vuorokauden kuluessa.

Bosentaani eliminoituu erittymällä sapen kautta metaboloituttuaan ensin maksassa sytokromi P450-entsyymien isoentsyymien CYP2C9 ja CYP3A4 kautta. Alle 3 % suun kautta annetusta annoksesta on todettavissa virtsasta.

Bosentaani muodostaa kolme metaboliittia, joista vain yksi on farmakologisesti aktiivinen. Tämä metaboliitti erittyy suurimmaksi osaksi muuttumattomana sapen kautta. Aikuispotilailla altistuminen aktiiviselle metaboliitille on suurempi kuin terveillä tutkimushenkilöillä. Altistuminen aktiiviselle metaboliitille voi olla suurentunut potilailla, joilla todetaan merkkejä kolestaasista.

Bosentaani on CYP2C9- ja CYP3A4-isoentsyymien induktori ja mahdollisesti myös CYP2C19-entsyymien ja P-glykoproteiinin induktori. Bosentaani estää sappisuolapumpun toimintaa hepatosyyttiviljelmissä *in vitro*.

Tutkimuksista *in vitro* saadut tiedot osoittivat, ettei bosentaanilla ollut olennaista estovaikutusta tutkittuihin CYP-isoentsyymeihin (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Bosentaanin ei siksi odoteta lisäävän näiden isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa.

Eri valmistemuotojen vertailu

Vaihtovuoroisessa farmakokinetiikan tutkimuksessa (AC-052-116) 16 tervettä aikuista sai 62,5 mg bosentaania 62,5 mg:n kalvopäällysteisinä tabletteina tai 64 mg bosentaania 32 mg:n dispergoituvina tabletteina. Dispergoituvien tablettien käytön jälkeen bosentaanialtistus oli pienempi kuin kalvopäällysteisiä tabletteja käytettäessä (AUC_{0-∞}-arvojen geometrinen keskiarvojen suhde 0,87 [90 % luottamusväli 0,78–0,97]). Valmistemuoto ei vaikuttanut merkittävästi bosentaanin t_{max}- eikä t_{1/2}-arvoihin.

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Kunkin muuttujan vaihteluväli huomioiden ei ole syytä olettaa, että sukupuoli, paino, rotu tai ikä vaikuttavat olennaisessa määrin bosentaanin farmakokinetiikkaan aikuispopulaatiossa.

Lapset

Farmakokinetiikkaa tutkittiin pediatriisilla potilailla 4 kliinisessä tutkimuksessa (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 ja FUTURE-4; ks. kohta 5.1). Tietoja alle 2-vuotiaista lapsista on vähän, joten farmakokinetiikkaa ei voida toistaiseksi luonnehtia tarkasti tässä ikäryhmässä.

Tutkimuksessa AC-052-356 (BREATHE-3) arvioitiin kalvopäällysteisten bosentaanitablettien suun kautta annettujen kerta-annosten ja toistuvaisannosten farmakokinetiikkaa 19:llä keuhkovaltimoiden verenpainetautia (PAH) sairastavalla 3–15-vuotiaalla lapsella, joille annettiin painon mukaan 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Bosentaanin tunnettujen autoinduktiominaisuuksien mukaisesti bosentaanialtistus väheni tässä tutkimuksessa ajan myötä. Bosentaanin AUC-arvot (CV%) olivat bosentaania 31,25 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla lapsipotilailla keskimäärin 3 496 (49) ng h/ml, 62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla keskimäärin 5 428 (79) ng h/ml ja 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla keskimäärin 6 124 (27) ng h/ml. Tulokset olivat pienemmät kuin PAH-aikuispotilailla annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa todettu 8 149 (47) ng h/ml. Vakaassa tilassa systeeminen altistus oli 10–20 kg painavilla lapsilla 43 %, 20–40 kg painavilla 67 % ja yli 40 kg painavilla 75 % aikuisten systeemisestä altistuksesta.

AC-052-365 (FUTURE 1) -tutkimuksessa 36:lle 2–11-vuotiaalle PAH-lapsipotilaalle annettiin dispergoituvia tabletteja. Annosriippuvuutta ei todettu, sillä plasman vakaan tilan bosentaanipitoisuudet ja AUC-arvot olivat samankaltaiset suun kautta otetuilla 2 mg/kg ja 4 mg/kg annoksilla (AUC_τ: 3 577 ng h/ml annoksella 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa ja 3 371 ng h/ml annoksella 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa). Näiden lasten keskimääräinen altistuminen bosentaanille oli noin puolet aikuisten altistumisesta ylläpitoannoksella 125 mg kahdesti vuorokaudessa, mutta arvoissa oli huomattavaa päällekkäisyyttä aikuisten tulosten kanssa.

AC-052-373 (FUTURE 3) -tutkimuksessa, jossa käytettiin dispergoituvia tabletteja, bosentaanialtistus 2 mg/kg annoksia kahdesti vuorokaudessa saaneilla potilailla oli verrattavissa altistukseen FUTURE 1 -tutkimuksessa. Kokonaispopulaatiossa (n = 31) vuorokausialtistus oli 8535 ng h/ml annoksella 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa; AUC_τ oli 4 268 ng h/ml (CV: 61 %). Potilailla, jotka olivat iältään 3 kk–2 v, vuorokausialtistus oli 7 879 ng h/ml; AUC_τ oli 3 939 ng h/ml (CV: 72 %). Potilailla, jotka olivat iältään 3 kk–1 v (n = 2), AUC_τ oli 5 914 ng h/ml (CV: 85 %). 1–2-vuotiailla potilailla (n = 7) AUC_τ oli 3 507 ng h/ml (CV: 70 %). Yli 2-vuotiailla potilailla (n = 22) vuorokausialtistus oli 8 820 ng h/ml; AUC_τ oli 4 410 ng h/ml (CV: 58 %). Kun bosentaania annettiin 2 mg/kg kolmesti vuorokaudessa, altistus ei suurentunut; vuorokausialtistus oli 7 275 ng h/ml (CV: 83 %, n = 27).

BREATHE-3-, FUTURE 1- ja FUTURE 3 -tutkimusten tulosten perusteella näyttää siltä, että altistuminen bosentaanille saavuttaa tasanvaiheen lasten kohdalla pienemmällä lääkannoksella kuin aikuisten kohdalla. Siten annokset yli 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa tai 2 mg/kg kolmesti vuorokaudessa) eivät lisää altistumista bosentaanille lapsipotilailla.

Vastasyntyneillä toteutetussa AC-052-391 (FUTURE 4) -tutkimuksessa bosentaanipitoisuudet suurenevät hitaasti ja yhtäjaksoisesti ensimmäisen annosteluvälin ajan, mikä johti pieneen altistukseen (AUC₀₋₁₂ kokoveressä: 164 ng h/ml, n = 11). Vakaan tilan AUC_τ oli 6 165 ng h/ml (CV: 133 %, n = 7), joka oli samaa luokkaa kuin altistus aikuisilla PAH-potilailla, jotka saivat valmistetta 125 mg kahdesti vuorokaudessa, kun otetaan huomioon veren ja plasman jakautumissuhde 0,6.

Näiden havaintojen merkitystä maksatoksisuuden suhteen ei tiedetä. Sukupuolella ja laskimoon annettavan epoprostenolin samanaikaisella käytöllä ei ollut merkittävää vaikutusta bosentaanin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (Child–Pugh-luokka A) farmakokinetiikassa ei ole havaittu oleellisia muutoksia. Vakaassa tilassa bosentaanin AUC-arvo oli 9 % suurempi ja

aktiivisen metaboliitin, Ro 48-5033:n, AUC-arvo 33 % suurempi lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin.

Keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child–Pugh-luokka B) vaikutusta bosentaanin ja sen ensisijaisen metaboliitin, Ro 48-5033:n, farmakokinetiikkaan arvioitiin tutkimuksessa, johon osallistui 5 potilasta, joilla oli kohonneeseen porttilaskimopaineeseen liittyvä keuhkovaltimoiden verenpainetauti ja Child–Pugh-luokan B maksan vajaatoiminta, sekä 3 potilasta, joilla oli muista syistä johtuva keuhkovaltimoiden verenpainetauti ja normaali maksatoiminta. Potilailla, joilla oli Child–Pugh-luokan B maksan vajaatoiminta, bosentaanin vakaan tilan AUC-arvon keskiarvo (95 % luottamusväli [lv]) oli 360 (212–613) ng h/ml eli 4,7 kertaa suurempi ja aktiivisen metaboliitin, Ro 48-5033:n, AUC-arvon keskiarvo (95 % lv) taas 106 (58,4–192) ng h/ml eli 12,4 kertaa suurempi kuin maksatoiminnaltaan normaaleilla potilailla (joilla bosentaanin AUC-arvon keskiarvo [95 % lv] oli 76,1 [9,07–638] ng h/ml ja Ro 48-5033:n AUC-arvon keskiarvo [95 % lv] taas 8,57 [1,28–57,2] ng h/ml). Mukaan otettujen potilaiden määrä oli pieni ja vaihtelu suurta. Nämä tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että altistus bosentaanille ja sen ensisijaiselle metaboliitille, Ro 48-5033:lle, suurenee huomattavasti, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B).

Bosentaanin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu Child–Pugh-luokan C maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tracleer-valmisteen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta eli joiden Child–Pugh-luokka on B tai C (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min) plasman bosentaanipitoisuus pieneni noin 10 %. Näillä potilailla bosentaanin metaboliittien pitoisuudet plasmassa suurenevät noin kaksinkertaisiksi verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Dialyysihoitoa saavista potilaista ei ole erityistä kliinistä kokemusta. Bosentaanin fysikaaliskemiallisten ominaisuuksien ja voimakkaan proteiiniin sitoutumisen perusteella sen ei odoteta poistuvan verenkierrosta merkitsevässä määrin dialyysin vaikutuksesta (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaksivuotinen hiirillä tehty karsinogeenisuustutkimus osoitti heptosellulaaristen adenoomien ja karsinoomien esiintyvyyden lisääntyneen koirilla, mutta ei naarailla, kun plasman bosentaanipitoisuus oli noin 2–4-kertainen ihmisellä hoitoannoksilla saavutettavaan pitoisuuteen nähden. Rotilla kahden vuoden ajan suun kautta annettu bosentaani sai aikaan pienen, merkitsevän kilpirauhasen follikulaarisolujen adenoomien ja karsinoomien esiintyvyyden lisääntymisen koirilla, mutta ei naarailla, kun pitoisuus plasmassa oli noin 9–14-kertainen ihmisellä hoitoannoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin verrattuna. Genotoksisuuskokeissa bosentaani oli negatiivinen. Bosentaanin todettiin aiheuttavan lievää kilpirauhashormonien epätasapainoa rotilla. Ihmisellä bosentaanin vaikutuksesta kilpirauhasen toimintaan (tyroksiini, TSH) ei kuitenkaan ollut näyttöä.

Bosentaanin vaikutusta mitokondrioiden toimintaan ei tunneta.

Bosentaanin on osoitettu olevan teratogeeninen rotilla silloin, kun sen pitoisuus on plasmassa yli 1,5-kertainen ihmisellä hoitoannoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin verrattuna. Teratogeeniset vaikutukset, kuten pään ja kasvojen sekä suurten suonten epämuodostumat, olivat annosriippuvaisia. Koska samankaltaisia epämuodostumia on havaittu muiden ET-reseptoriantagonistien yhteydessä ja ET-poistogeenisillä (knock-out) hiirillä, voidaan olettaa, että kyseessä on lääkeriippuvan luokkavaikutus. Hedelmällisessä iässä olevien naisten osalta on noudatettava asianmukaista varovaisuutta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.6).

Endoteliinireseptoriantagonistien pitkäaikaiseen antoon on liittynyt kivesten siementiehyiden atrofiaa ja hedelmällisyyden heikentymistä jyrksijöillä.

Koiras- ja naarasrotilla tehdyissä fertilitteettitutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia siittiöiden lukumäärään, liikkuvuuteen tai elinkykyisyyteen eikä rottien parittelusuoritukseen tai fertilitettiin, kun altistukset olivat koirilla 21-kertaiset ja naarailla 43-kertaiset ihmisellä hoitoannoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin verrattuna. Niillä ei myöskään ollut haittavaikutuksia alkionkehitykseen ennen implantaatiota tai sen aikana.

Kivesten siementiehyiden atrofian ilmaantuvuus lisääntyi hieman rotilla, joille annettiin bosentaania suun kautta alimmillaan 125 mg/kg/vrk (noin nelinkertaisesti verrattuna ihmisen suurimpaan suositusannokseen ja pienimpiin tutkittuihin annoksiin) kahden vuoden ajan mutta vähemmän kuin 1 500 mg/kg/vrk (noin 50-kertaisesti verrattuna ihmisen suurimpaan suositusannokseen) 6 kuukauden ajan. Toksisuustutkimuksessa nuorille rotille annettiin hoitoa päivästä 4 *post partum* aikuisikään asti. Nuorilla rotilla havaittiin kivesten ja lisäkivesten absoluuttisen painon pienenemistä ja siittiöiden määrän vähenemistä lisäkiveksissä vieroituksen jälkeen. NOAEL-taso (taso, jolla ei esiintynyt havaittavia haittavaikutuksia) oli vastaavasti 21-kertainen (päivänä 21 *post partum*) ja 2,3-kertainen (päivänä 69 *post partum*) verrattuna ihmisen terapeuttiseen altistukseen.

Yleiseen kehitykseen, kasvuun, sensoriseen ja kognitiiviseen toimintaan ja lisääntymistoimintoihin ei kuitenkaan havaittu kohdistuneen vaikutuksia, kun altistus oli 7-kertainen (koiraat) ja 19-kertainen (naaraat) verrattuna ihmisen terapeuttiseen altistukseen päivänä 21 *post partum*. Aikuisiällä (päivänä 69 *post partum*) ei havaittu bosentaanin aiheuttamia vaikutuksia, kun altistus oli 1,3-kertainen (koiraat) ja 2,6-kertainen (naaraat) verrattuna PAH-lapsipotilaiden terapeuttiseen altistukseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa
Vedetön kalsiumvetyfosfaatti
Kroskarmelloosinatrium
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Viinihappo
Makuaine tuttifruutti
Aspartaami (E951)
Asesulfaamikaliium
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta

Jaetun dispergoituvan tabletin käyttämätön osa voidaan säilyttää huoneenlämmössä, ja se tulee käyttää 7 vuorokauden kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiiniläpipainopakkaukset, joissa 14 dispergoituvaa tablettia. Pahvikotelo sisältää 56 dispergoituvaa tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Dispergoituva tabletti on lapsiturvallisessa läpipainopakkauksessa.

Tracleer dispergoituva tabletti voidaan liettää veteen, jolloin siitä tulee nestemäinen lääke. Tabletti laitetaan lusikassa olevaan pieneen vesimäärään. Vettä on oltava riittävästi, jotta koko tabletti peittyy. Kun tabletti on liettynyt, neste annetaan potilaalle.

Tarvittaessa dispergoituva tabletti voidaan jakaa osiin tabletin pinnassa olevia jakourteita pitkin. Pidä tabletista kiinni peukalolla ja etusormella jakourteen kummaltakin puolelta jakouurre ylöspäin ja jaa tabletti jakouurretta pitkin (ks. kuvio alla).



Jaetun dispergoituvan tabletin käyttämätön osa voidaan säilyttää huoneenlämmössä, ja se tulee käyttää 7 vuorokauden kuluessa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/220/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. toukokuuta 2002

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. huhtikuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten, jotka sisältävät maksaraportit, toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Koulutusohjelmaan kuuluu potilaalle tarkoitettu potilaan tietokortti. Potilaan tietokortin yleinen tavoite on antaa potilaille tärkeitä turvallisuutta koskevia tietoja, joista heidän on oltava tietoisia ennen Tracleer-hoitoa ja sen aikana.

Potilaan tietokortti sisältyy lääkevalmisteen pakkaukseen, ja sen tarkoituksena on

- parantaa potilaiden tietoisuutta säännöllisten maksatoiminnan seurantaverikokeiden tarpeesta
- kertoa potilaille raskauden välttämisen ja tehokkaan ehkäisyn käytön varmistamisen tarpeesta.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
14, 56 JA 112 TABLETTIA SISÄLTÄVÄT PAHVIKOTELOT**

PAHVIKOTELO/LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tracleer 62,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

bosentaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 62,5 mg bosentaania (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia

56 kalvopäällysteistä tablettia

112 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Tracleer 62,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
56 JA 112 TABLETTIA SISÄLTÄVÄT PAHVIKOTELOT**

PAHVIKOTELO/LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tracleer 125 mg tabletti, kalvopäällysteinen

bosentaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 125 mg bosentaania (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia

112 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Tracleer 125 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
56 TABLETTIA SISÄLTÄVÄ PAHVIKOTELO**

PAHVIKOTELO/LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tracleer 32 mg dispergoituva tabletti

bosentaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi dispergoituva tabletti sisältää 32 mg bosentaania (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Aspartaami (E951), ks. pakkausseloste, jossa on lisätietoja
Aspartaami (E951) voi olla haitallista henkilöille, joilla on fenyyliketonuria.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 dispergoituvaa tablettia (14 x 4)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/220/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Tracleer 32 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT
56 TABLETTIA SISÄLTÄVÄ PAHVIKOTELO
PAHVIKOTELO JA PURKIN ETIKETTI/PURKIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tracleer 62,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
bosentaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 62,5 mg bosentaania (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kuivausainetta ei saa niellä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}
Käytä 30 vuorokauden sisällä ensimmäisestä avaamisesta.

Avauspäivämäärä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/220/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA (KOSKEE VAIN PAHVIKOTELOA)

Tracleer 62,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI (KOSKEE VAIN PAHVIKOTELOA)

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT (KOSKEE VAIN PAHVIKOTELOA)

PC
SN
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT
56 TABLETTIA SISÄLTÄVÄ PAHVIKOTELO
PAHVIKOTELO JA PURKIN ETIKETTI/PURKIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tracleer 125 mg tabletti, kalvopäällysteinen
bosentaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 125 mg bosentaania (monohydraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kuivausainetta ei saa niellä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}
Käytä 30 vuorokauden sisällä ensimmäisestä avaamisesta.

Avauspäivämäärä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/02/220/008

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE (KOSKEE VAIN PAHVIKOTELOA)

Tracleer 125 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI (KOSKEE VAIN PAHVIKOTELOA)

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT (KOSKEE VAIN PAHVIKOTELOA)

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tracleer 62,5 mg tabletti

bosentaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Janssen-Cilag Int

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tracleer 125 mg tabletti

bosentaani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Janssen-Cilag Int

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tracleer 32 mg dispergoituva tabletti

bosentaani

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Janssen-Cilag Int

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

POTILAAN TIETOKORTTI

((Etukansi))

Tärkeitä turvallisuuteen liittyviä tietoja Tracleer-valmistetta (bosentaania) käyttäville potilaille

Tämä kortti sisältää tärkeää tietoa Tracleer-valmisteesta. Lue kortin tiedot huolellisesti ennen Tracleer-hoidon aloittamista.

Nimesi: _____

Lääkemääräyksen antanut lääkäri: _____

Jos sinulla on kysyttävää Tracleer-valmisteesta, käänny lääkärin puoleen.

Janssen-Cilag International NV

((Takakansi))

Ehkäisy

Käytätkö parhaillaan raskauden ehkäisyä?

Käytän En käytä

Jos käytät, merkitse alle käyttämäsi ehkäisyvalmisteen nimi:

Ota tämä kortti mukaasi käydessäsi seuraavan kerran lääkärin tai gynekologin vastaanotolla, jotta hän voi antaa neuvoja siitä, tarvitsetko lisäehkäisyä tai onko ehkäisys vaihdettava toiseen ehkäisymenetelmään.

((Sisäpuoli 1))

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, lue tämän sivun tiedot huolellisesti

Raskaus

Tracleer saattaa haitata sikiön kehitystä. Siksi et saa käyttää Tracleer-valmistetta, jos olet raskaana. Et saa myöskään tulla raskaaksi Tracleer-hoidon aikana.

Jos sairastat keuhkovaltimoiden verenpainetautia, raskaus saattaa pahentaa sairautesi oireita huomattavasti. Jos epäilet, että saatat olla raskaana, käänny lääkärin tai gynekologin puoleen.

Raskauden ehkäisy

Hormoneihin perustuva ehkäisy, kuten ehkäisytabletit, hormonipistokset, implantaatit tai ehkäisylaastarit, eivät ole luotettavia ehkäisymenetelmiä Tracleer-hoidon aikana. Sinun on käytettävä ehkäisyyn hormonaalisen ehkäisyyn lisäksi estemenetelmää, kuten kondomia, pessaaria tai ehkäisysientä.

Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai gynekologin puoleen. Täytä tämän kortin takakannessa olevat tiedot ja ota kortti mukaasi käydessäsi seuraavan kerran lääkärin tai gynekologin vastaanotolla.

Sinulle on tehtävä raskaustesti ennen Tracleer-hoidon aloittamista ja kuukausittain hoidon aikana, vaikka et mielestäsi olisikaan raskaana.

Ensimmäisen kuukausittaisen raskaustestin päivämäärä: _____

((Sisäpuoli 2))

Verinäytteet maksan toiminnan tutkimiseksi

Joillakin Tracleer-valmistetta käyttävillä potilailla on todettu normaalista poikkeavia tuloksia maksan toimintakokeissa. Lääkärisi kirjoittaa lähetteen säännöllisiin verikokeisiin Tracleer-hoidon aikana maksasi toiminnan muutosten tarkistamiseksi.

Muista käydä maksan toimintaa kartoittavassa verikokeessa joka kuukausi.

Annoksen lisäyksen jälkeen otetaan ylimääräinen verinäyte 2 viikon kuluttua.

Ensimmäisen kuukausittaisen verinäytteen päivämäärä: _____

Kuukausittaisten maksakokeiden aikataulu:

tammi _____ touko _____ syys _____

helmi _____ kesä _____ loka _____

maaliskuu _____ heinä _____ marras _____

huhti _____ elo _____ joulukuu _____

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Tracleer 62,5 mg kalvopäällysteinen tabletti

Tracleer 125 mg kalvopäällysteinen tabletti

bosentaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tracleer on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tracleer-valmistetta
3. Miten Tracleer-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tracleer-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tracleer on ja mihin sitä käytetään

Tracleer-tabletit sisältävät bosentaania, joka estää luontaisesti esiintyvän endoteliini-1-hormonin (ET-1) toimintaa. Kyseinen hormoni supistaa verisuonia. Tracleer siis laajentaa verisuonia ja kuuluu lääkeryhmään, jota kutsutaan nimellä “endoteliinireseptorin vastavaikuttajat”.

Tracleer-valmistetta käytetään seuraavien tilojen hoitoon:

- **Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (PAH).** Keuhkovaltimoiden verenpainetaudissa keuhkojen verisuonet supistuvat vaikeasti, jolloin verenpaine kohoaa verisuonissa, jotka kuljettavat verta sydäimestä keuhkoihin (keuhkovaltimoissa). Verenpaineen kohoaminen vähentää hapen siirtymistä keuhkoissa vereen ja vaikeuttaa siten fyysistä aktiivisuutta. Tracleer laajentaa keuhkovaltimoita, mikä auttaa sydäntä pumppaamaan verta niiden kautta. Tämä laskee verenpainetta ja helpottaa oireita.

Tracleer-valmistetta käytetään liikuntakyvyn (fyysisen suorituskyvyn) parantamiseen ja oireiden lievittämiseen keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla potilailla, joiden toimintakykyluokka on III. Toimintakykyluokka kuvaa taudin vakavuutta. Luokassa III fyysinen aktiivisuus on selvästi rajoittunut. Hoidon on havaittu kohentavan jonkin verran myös toimintakykyluokkaan II kuuluvien keuhkovaltimoiden verenpainetautipotilaiden vointia. Luokassa II fyysinen aktiivisuus on lievästi rajoittunut. Tracleer-valmistetta voidaan määrätä keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon, kun potilaan tauti on:

- primaarinen (tuntemattomasta syystä johtuva tai suvussa kulkeva);
- sklerodermasta johtuva (sklerodermaa kutsutaan myös systeemiseksi skleroosiksi; kyseessä on tauti, jossa ihoa ja muita elimiä tukevan sidekudoksen kasvu on poikkeavaa);
- synnynnäisestä sydänviasta johtuva; tällöin sydämessä on poikkeavia oikovirtausreittejä (suntteja) ja sydämen ja keuhkojen verenkierto on poikkeavaa.
- **Sormien ja varpaiden haavaumat** aikuispotilailla, jotka sairastavat skleroderma-nimistä sairautta. Tracleer vähentää sormiin ja varpaisiin kehittyvien uusien haavaumien määrää.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tracleer-valmistetta

Älä ota Tracleer-valmistetta

- jos olet allerginen bosentaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on maksasairaus (kysy lääkäriltäsi)
- jos olet raskaana tai voit tulla raskaaksi, etkä käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää. Katso kohdat “Ehkäisy” ja “Muut lääkevalmisteet ja Tracleer”
- jos saat siklosporiini A -hoitoa (lääkeaine, jota käytetään elimensiirron jälkeen tai psoriaasin hoitoon).

Jos jokin edellä mainituista kohdista koskee sinua, kerro siitä lääkärille.

Varoitukset ja varotoimet

Kokeet, jotka lääkärisi suorittaa ennen hoitoa

- verikoe maksan toiminnan tutkimiseksi
- verikoe anemian (matalan hemoglobiiniarvon) tutkimiseksi
- raskaustesti, jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi.

Joillakin Tracleer-valmistetta käyttäneillä potilailla on todettu poikkeavia maksa-arvoja ja matalia hemoglobiinipitoisuuksia (anemiaa) verikokeissa.

Hoidon aikana tehtäviä kokeita

Lääkärisi otattaa säännöllisin välein verikokeita Tracleer-hoidon aikana, joilla seurataan maksan toimintaa ja hemoglobiinipitoisuutta.

Lue Potilaan tietokortti, jossa kerrotaan näistä verikokeista tarkemmin. Kortti löytyy Tracleer-lääkepakkauksesta. On tärkeää, että käytät verikokeissa säännöllisesti kun käytät Tracleer-valmistetta. Ehdotamme, että kirjoitat tuoreimman verikokeen sekä seuraavan verikokeen päivämäärän muistiin (kysy lääkäriltä milloin on seuraavan kokeen aika) potilaan tietokorttiin, mikä auttaa sinua muistamaan, milloin on aika käydä verikokeessa.

Verikokeet maksan toiminnan seuraamiseksi

Maksakoe otetaan kerran kuukaudessa koko sen ajan kun käytät Tracleer-valmistetta. Annoksen nostamisen jälkeen ylimääräinen verikoe otetaan 2 viikon kuluttua.

Verikokeet anemiaa koskien

Tämä verikoe otetaan kerran kuukaudessa 4 ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen 3 kuukauden välein, sillä Tracleer-valmistetta käyttäville potilaille voi ilmaantua anemiaa.

Jos näiden kokeiden tulokset ovat epänormaaleita, lääkäri saattaa pienentää lääkeannosta tai lopettaa lääkkeen käytön sekä otattaa lisätutkimuksia syyn selvittämiseksi.

Lapset ja nuoret

Tracleer-valmistetta ei suositella lapsipotilaille, joilla on systeeminen skleroosi ja meneillään oleva sormien tai varpaiden haavaumatauti. Ks. myös kohta 3, Miten Tracleer-valmistetta otetaan.

Muut lääkevalmisteet ja Tracleer

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. On erityisen tärkeää kertoa lääkärillesi, jos käytät:

- siklosporiini A:ta (elimensiirron jälkeen ja psoriaasin hoitoon käytettävä lääke), jota ei saa käyttää yhdessä Tracleer-valmisteen kanssa
- sirolimuusia tai takrolimuusia (elinsiirtojen jälkeen käytettäviä lääkkeitä); näiden lääkkeiden käyttö yhdessä Tracleer-valmisteen kanssa ei ole suositeltavaa

- glibenklamidia (diabeteslääke), rifampisiinia (tuberkuloosilääke), flukonatsolia (sieni-infektioiden hoitoon), ketokonatsolia (Cushingin oireyhtymän hoitoon) tai nevirapiinia (HIV-lääke), sillä näiden lääkkeiden käyttö yhdessä Tracleer-valmisteen kanssa ei ole suositeltavaa
- muita HIV-lääkkeitä, sillä samanaikainen käyttö Tracleer-valmisteen kanssa voi edellyttää erityisseurantaa
- hormonaalisia ehkäisyvalmisteita, sillä ne eivät sovi ainoaksi ehkäisymenetelmäksi Tracleer-hoidon aikana. Tracleer-tablettipakkauksessa on potilaan tietokortti, joka on luettava huolellisesti. Lääkäri ja/tai gynekologi selvittää, mikä ehkäisymenetelmä sopii sinulle.
- muita keuhkoverepainetaudin hoitoon käytettäviä lääkkeitä: sildenafili ja tadalafiili
- varfariinia (antikoagulantti)
- simvastatiinia (käytetään hyperkolesterolemian hoitoon).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tracleer-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tracleer voi kuitenkin aiheuttaa hypotensiota (verenpaineen laskua), joka voi aiheuttaa huimausta, vaikuttaa näkökykyysi ja vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos sinua huimaa Tracleer-hoidon aikana tai jos näkösi on hämärtynyt, älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Tracleer-valmistetta EI saa käyttää raskauden aikana eikä raskautta suunniteltaessa.

Raskaustestit

Tracleer voi vaurioittaa sikiötä, jos raskaus on alkanut ennen Tracleer-hoitoa tai sen aikana. Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, lääkäri kehottaa sinua käymään raskaustestissä ennen Tracleer-hoidon aloittamista ja säännöllisesti Tracleer-hoidon aikana.

Ehkäisy

Jos voit tulla raskaaksi, käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää Tracleer-hoidon aikana. Lääkäri tai gynekologi kertoo luotettavista ehkäisymenetelmistä Tracleer-valmisteen käytön aikana. Tracleer voi heikentää hormoniehkäisyä (esim. ehkäisytablettien, -ruiskeiden, -implantaattien tai -laastareiden) tehoa, joten pelkkä hormoniehkäisy ei ole luotettava menetelmä. Jos käytät hormoniehkäisyä, sinun on käytettävä myös jotain estemenetelmää (esim. naisen kondomi, pessaari, ehkäisysieni, partnerin on käytettävä myös kondomia). Tracleer-pakkauksessa on potilaan tietokortti. Täytä kortti ja ota se mukaasi seuraavalle lääkärikäynnille, jotta lääkäri/gynekologi voi arvioida, tarvitsetko luotettavaa lisäehkäisyä tai onko ehkäisymenetelmää vaihdettava. On suositeltavaa tehdä raskaustesti joka kuukausi Tracleer-hoidon aikana, jos olet hedelmällisessä iässä.

Kerro lääkärille heti, jos tulet raskaaksi käyttäessäsi Tracleer-valmistetta tai suunnittelet raskautta lähitulevaisuudessa.

Imetys

Tracleer erittyy äidinmaitoon. Sinun on syytä lopettaa imetys, jos sinulle määrätään Tracleer-valmistetta, sillä ei tiedetä, voiko äidinmaidossa oleva Tracleer-valmiste aiheuttaa vauvalle haittaa. Keskustele tästä lääkärin kanssa.

Hedelmällisyys

Jos olet mies ja käytät Tracleer-valmistetta, lääke saattaa vähentää siittiöiden määrää. Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että tämä saattaa vaikuttaa kykyyn siittää lapsia. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on kysyttävää asiasta.

Tracleer sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Tracleer-valmistetta otetaan

Tracleer-hoidon saa aloittaa ja sitä saa valvoa vain lääkäri, jolla on kokemusta keuhkovaltimoiden verenpainetaudin tai systeemisen skleroosin hoidosta. Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tracleer ruuan ja juoman kanssa

Tracleer voidaan ottaa ruoan kanssa tai erikseen.

Suositteltu annos

Aikuiset

Aikuisille tavallinen aloitusannos on 62,5 mg kahdesti vuorokaudessa (aamuin illoin) 4 ensimmäisen hoitoviikon ajan. Tämän jälkeen lääkäri yleensä neuvoo sinua ottamaan yhden 125 mg tabletin kaksi kertaa vuorokaudessa riippuen siitä, miten reagoit Tracleer-lääkkeeseen.

Lapset ja nuoret

Lasten annossuositus koskee vain keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoa. Vähintään 1-vuotiaille lapsille Tracleer-hoito yleensä aloitetaan annoksella 2 mg jokaista painokiloa kohti kahdesti vuorokaudessa (aamuin illoin). Lääkäri antaa tarkemmat annosohjeet.

Tracleer-valmistetta on saatavilla myös dispergoituvina 32 mg:n tabletteina. Ne voivat helpottaa oikean annostelun toteuttamista lapsilla ja pienipainoisilla potilailla sekä lääkkeen oikeaa annostelua potilaille, joiden on vaikea niellä kalvopäällysteisiä tabletteja.

Jos sinusta tuntuu, että Tracleer-valmisteen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille tai apteekkiin, jotta voidaan selvittää, onko annostasi syytä muuttaa.

Tracleer-valmisteen ottaminen

Lääke otetaan aamulla ja illalla, ja se niellään veden kanssa. Lääkkeen voi ottaa ilman ruokaa tai ruoan kanssa.

Jos otat enemmän Tracleer-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat useampia tabletteja kuin sinua on neuvottu ottamaan, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Tracleer-valmistetta

Jos unohdat ottaa Tracleer-valmistetta, ota annos niin pian kuin muistat ja jatka sitten tablettien ottamista tavanomaisina aikoina. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Tracleer-valmisteen käytön

Tracleer-hoidon äkillinen lopettaminen saattaa johtaa oireittesi pahenemiseen. Älä lopeta Tracleer-tablettien ottamista, ellei lääkärisi niin määrää. Lääkärisi saattaa kehottaa sinua pienentämään lääkeannostasi muutaman päivän ajaksi, ennen kuin lopetat lääkkeen ottamisen kokonaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Tracleer-valmisteen vakavimmat haittavaikutukset ovat

- maksatoiminnan poikkeavuudet, joita voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä
- anemia (veren punasolujen vähyys), jota voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä. Anemian hoito voi joskus edellyttää verensiirtoja.

Maksa- ja veriarvoja seurataan Tracleer-hoidon aikana (ks. kohta 2). On tärkeää käydä näissä kokeissa lääkärin määräämään tapaan.

Maksan toiminnan häiriöön viittaavia merkkejä voivat olla:

- pahoinvointi (oksettava olo)
- oksentelu
- kuume
- vatsakipu
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- virtsan tummuus
- ihon kutina
- poikkeava väsymys tai uupumus
- flunssan kaltainen oireyhtymä (nivel- ja lihaskipua ja kuumetta).

Jos huomaat jonkin näistä oireista, **kerro siitä heti lääkärille**.

Muita haittavaikutuksia

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä)

- päänsärky
- turvotukset (jaloissa ja nilkoissa tai muita nesteiden kertymisen oireita).

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- kuumat aallot tai ihon punoitus
- yliherkkyysoireet (mukaan lukien ihon tulehdus, kutina ja ihottuma)
- ruokatorven refluksisairaus (hapon nousu ruokatorveen)
- ripuli
- pyörtyminen
- sydämen tykyttely (nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke)
- matala verenpaine
- nenän tukkoisuus.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)

- verihitaleiden niukkuus (trombosytopenia)
- valkosolujen niukkuus (leukopenia tai neutropenia)
- maksan toimintaa kuvaavien veriarvojen nousu ja maksatulehdus, mukaan lukien maksatulehduksen mahdollinen paheneminen, sekä/tai keltatauti (ihon tai silmänvalkuaisten muuttumien keltaiseksi).

Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta)

- anafylaksi (yleinen yliherkkyysoire), angioödeema (turvotus, jota yleensä on silmien ympärillä, huulissa, kielessä tai nielussa)
- maksakirroosi (maksan arpeutuminen), maksan vajaatoiminta (maksan toiminnan vakava häiriö).

Näön hämärtymistä on myös raportoitu, sen esiintymistiheys on tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Tracleer-hoitoa saaneilla lapsilla on ilmoitettu samoja haittavaikutuksia kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V **luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän** kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tracleer-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Valkoiset HDPE-purkit: käytä 30 vuorokauden sisällä ensimmäisestä avaamisesta.

PVC/PE/PVDC-alumiiniläpipainopakkaukset:

Säilytä alle 25 °C.

Valkoiset HDPE-purkit:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tracleer sisältää

- **Tracleer 62,5 mg kalvopäällysteiset tabletit:** Vaikuttava aine on bosentaani monohydraattina. Yksi tabletti sisältää 62,5 mg bosentaania (monohydraattina).
- **Tracleer 125 mg kalvopäällysteiset tabletit:** Vaikuttava aine on bosentaani monohydraattina. Yksi tabletti sisältää 125 mg bosentaania (monohydraattina).
- **Muut aineet** tabletin ytimessä ovat maissitärkkelys, esigelatinoitu tärkkelys, natriumtärkkelysglykolaatti (Tyyppi A), povidoni, glyserolidibehenaatti ja magnesiumstearaatti. **Kalvopäällyste** sisältää hypromelloosia, glyserolitriasettaattia, talkkia, titaanidioksidia (E171), keltaista rautaoksidia (E172), punaista rautaoksidia (E172) ja etyyliiselluloosaa.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tracleer 62,5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Tracleer 62,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat oranssinvalkoisia, pyöreitä kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on kohomerkinä "62,5".

PVC/PE/PVDC/alumiininen läpipainopakkaus, joka sisältää 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Pahvikotelot sisältävät 14, 56 tai 112 kalvopäällysteistä tablettia (Tracleer 62,5 mg kalvopäällysteistä tablettia).

Valkoiset suuritiheyspolyeteenistä valmistetut purkit, joissa silikageelikuivausainetta ja

56 kalvopäällysteistä tablettia. Pahvikotelot sisältävät 56 kalvopäällysteistä tablettia (Tracleer 62,5 mg kalvopäällysteiset tabletit).

Kuivausainetta ei saa niellä.

Tracleer 125 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Tracleer 125 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat oranssinvalkoisia, soikeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toisella puolella on kohomerkinä "125".

PVC/PE/PVDC/alumiininen läpipainopakkaus, joka sisältää **14 kalvopäällysteistä tablettia**.
Pahvikotelot sisältävät 56 tai 112 kalvopäällysteistä tablettia (Tracleer 125 mg kalvopäällysteistä tablettia).

Valkoiset suurtiheyspolyeteenistä valmistetut purkit, joissa silikageelikuivausainetta ja
56 kalvopäällysteistä tablettia. Pahvikotelot sisältävät 56 kalvopäällysteistä tablettia (Tracleer 125 mg kalvopäällysteiset tabletit).
Kuivausainetta ei saa niellä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00

ee@its.jnj.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

jacno@its.jnj.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Tracleer 32 mg dispergoituva tabletti bosentaani

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tracleer on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tracleer-valmistetta
3. Miten Tracleer-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tracleer-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tracleer on ja mihin sitä käytetään

Tracleer-tabletit sisältävät bosentaania, joka estää luontaisesti esiintyvän endoteliini-1-hormonin (ET-1) toimintaa. Kyseinen hormoni supistaa verisuonia. Tracleer siis laajentaa verisuonia ja kuuluu lääkeryhmään, jota kutsutaan nimellä “endoteliinireseptorin vastavaikuttajat”.

Tracleer-valmistetta käytetään seuraavien tilojen hoitoon:

- **Keuhkovaltimoiden verenpainetauti (PAH).** Keuhkovaltimoiden verenpainetaudissa keuhkojen verisuonet supistuvat vaikeasti, jolloin verenpaine kohoaa verisuonissa, jotka kuljettavat verta sydäimestä keuhkoihin (keuhkovaltimoissa). Verenpaineen kohoaminen vähentää hapen siirtymistä keuhkoissa vereen ja vaikeuttaa siten fyysistä aktiivisuutta. Tracleer laajentaa keuhkovaltimoita, mikä auttaa sydäntä pumppaamaan verta niiden kautta. Tämä laskee verenpainetta ja helpottaa oireita.

Tracleer-valmistetta käytetään liikuntakyvyn (fyysisen suorituskyvyn) parantamiseen ja oireiden lievittämiseen keuhkovaltimoiden verenpainetautiä sairastavilla potilailla, joiden toimintakykyluokka on III. Toimintakykyluokka kuvaa taudin vakavuutta. Luokassa III fyysinen aktiivisuus on selvästi rajoittunut. Hoidon on havaittu kohentavan jonkin verran myös toimintakykyluokkaan II kuuluvien keuhkovaltimoiden verenpainetautipotilaiden vointia. Luokassa II fyysinen aktiivisuus on lievästi rajoittunut. Tracleer-valmistetta voidaan määrätä keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon, kun potilaan tauti on:

- primaarinen (tuntemattomasta syystä johtuva tai suvussa kulkeva);
 - sklerodermasta johtuva (sklerodermaa kutsutaan myös systeemiseksi skleroosiksi; kyseessä on tauti, jossa ihoa ja muita elimiä tukevan sidekudoksen kasvu on poikkeavaa);
 - synnynnäisestä sydänviasta johtuva; tällöin sydämessä on poikkeavia oikovirtausreittejä (suntteja) ja sydämen ja keuhkojen verenkierto on poikkeavaa.
- **Sormien ja varpaiden haavaumat** aikuispotilailla, jotka sairastavat skleroderma-nimistä sairautta. Tracleer vähentää sormiin ja varpaisiin kehittyvien uusien haavaumien määrää.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tracleer-valmistetta

Älä ota Tracleer-valmistetta

- jos olet allerginen bosentaanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on maksasairaus (kysy lääkäriltäsi)
- jos olet raskaana tai voit tulla raskaaksi, etkä käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää. Katso kohdat “Ehkäisy” ja “Muut lääkevalmisteet ja Tracleer”
- jos saat siklosporiini A -hoitoa (lääkeaine, jota käytetään elimensiirron jälkeen tai psoriaasin hoitoon).

Jos jokin edellä mainituista kohdista koskee sinua, kerro siitä lääkärille.

Varoitukset ja varotoimet

Kokeet, jotka lääkärisi suorittaa ennen hoitoa

- verikoe maksan toiminnan tutkimiseksi
- verikoe anemian (matalan hemoglobiiniarvon) tutkimiseksi
- raskaustesti, jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi.

Joillakin Tracleer-valmistetta käyttäneillä potilailla on todettu poikkeavia maksa-arvoja ja matalia hemoglobiinipitoisuuksia (anemiaa) verikokeissa.

Hoidon aikana tehtäviä kokeita

Lääkärisi otattaa säännöllisin välein verikokeita Tracleer-hoidon aikana, joilla seurataan maksan toimintaa ja hemoglobiinipitoisuutta.

Lue Potilaan tietokortti, jossa kerrotaan näistä verikokeista tarkemmin. Kortti löytyy Tracleer-lääkepakkauksesta. On tärkeää, että käytät verikokeissa säännöllisesti kun käytät Tracleer-valmistetta. Ehdotamme, että kirjoitat tuoreimman verikokeen sekä seuraavan verikokeen päivämäärän muistiin (kysy lääkäriltä milloin on seuraavan kokeen aika) potilaan tietokorttiin, mikä auttaa sinua muistamaan, milloin on aika käydä verikokeessa.

Verikokeet maksan toiminnan seuraamiseksi

Maksakoe otetaan kerran kuukaudessa koko sen ajan kun käytät Tracleer-valmistetta. Annoksen nostamisen jälkeen ylimääräinen verikoe otetaan 2 viikon kuluttua.

Verikokeet anemiaa koskien

Tämä verikoe otetaan kerran kuukaudessa 4 ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen 3 kuukauden välein, sillä Tracleer-valmistetta käyttäville potilaille voi ilmaantua anemiaa.

Jos näiden kokeiden tulokset ovat epänormaaleita, lääkäri saattaa pienentää lääkeannosta tai lopettaa lääkkeen käytön sekä otattaa lisätutkimuksia syyn selvittämiseksi.

Lapset ja nuoret

Tracleer-valmistetta ei suositella lapsipotilaille, joilla on systeeminen skleroosi ja meneillään oleva sormien tai varpaiden haavaumatauti. Ks. myös kohta 3, Miten Tracleer-valmistetta otetaan.

Muut lääkevalmisteet ja Tracleer

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. On erityisen tärkeää kertoa lääkärillesi, jos käytät:

- siklosporiini A:ta (elimensiirron jälkeen ja psoriaasin hoitoon käytettävä lääke), jota ei saa käyttää yhdessä Tracleer-valmisteen kanssa
- sirolimuusia tai takrolimuusia (elinsiirtojen jälkeen käytettäviä lääkkeitä); näiden lääkkeiden käyttö yhdessä Tracleer-valmisteen kanssa ei ole suositeltavaa

- glibenklamidia (diabeteslääke), rifampisiinia (tuberkuloosilääke), flukonatsolia (sieni-infektioiden hoitoon), ketokonatsolia (Cushingin oireyhtymän hoitoon) tai nevirapiinia (HIV-lääke), sillä näiden lääkkeiden käyttö yhdessä Tracleer-valmisteen kanssa ei ole suositeltavaa
- muita HIV-lääkkeitä, sillä samanaikainen käyttö Tracleer-valmisteen kanssa voi edellyttää erityisseurantaa
- hormonaalisia ehkäisyvalmisteita, sillä ne eivät sovi ainoaksi ehkäisymenetelmäksi Tracleer-hoidon aikana. Tracleer-tablettipakkauksessa on potilaan tietokortti, joka on luettava huolellisesti. Lääkäri ja/tai gynekologi selvittää, mikä ehkäisymenetelmä sopii sinulle.
- muita keuhkoverepainetaudin hoitoon käytettäviä lääkkeitä: sildenafili ja tadalafiili
- varfariinia (antikoagulantti)
- simvastatiinia (käytetään hyperkolesterolemian hoitoon).

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tracleer-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tracleer voi kuitenkin aiheuttaa hypotensiota (verenpaineen laskua), joka voi aiheuttaa huimausta, vaikuttaa näkökykyysi ja vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos sinua huimaa Tracleer-hoidon aikana tai jos näkösi on hämärtynyt, älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Tracleer-valmistetta EI saa käyttää raskauden aikana eikä raskautta suunniteltaessa.

Raskaustestit

Tracleer voi vaurioittaa sikiötä, jos raskaus on alkanut ennen Tracleer-hoitoa tai sen aikana. Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, lääkäri kehottaa sinua käymään raskaustestissä ennen Tracleer-hoidon aloittamista ja säännöllisesti Tracleer-hoidon aikana.

Ehkäisy

Jos voit tulla raskaaksi, käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää Tracleer-hoidon aikana. Lääkäri tai gynekologi kertoo luotettavista ehkäisymenetelmistä Tracleer-valmisteen käytön aikana. Tracleer voi heikentää hormoniehkäisyä (esim. ehkäisytablettien, -ruiskeiden, -implantaattien tai -laastareiden) tehoa, joten pelkkä hormoniehkäisy ei ole luotettava menetelmä. Jos käytät hormoniehkäisyä, sinun on käytettävä myös jotain estemenetelmää (esim. naisen kondomi, pessaari, ehkäisysieni, partnerin on käytettävä myös kondomia). Tracleer-pakkauksessa on potilaan tietokortti. Täytä kortti ja ota se mukaasi seuraavalle lääkärikäynnille, jotta lääkäri/gynekologi voi arvioida, tarvitsetko luotettavaa lisäehkäisyä tai onko ehkäisymenetelmää vaihdettava. On suositeltavaa tehdä raskaustesti joka kuukausi Tracleer-hoidon aikana, jos olet hedelmällisessä iässä.

Kerro lääkärille heti, jos tulet raskaaksi käyttäessäsi Tracleer-valmistetta tai suunnittelet raskautta lähitulevaisuudessa.

Imetys

Tracleer erittyy äidinmaitoon. Sinun on syytä lopettaa imetys, jos sinulle määrätään Tracleer-valmistetta, sillä ei tiedetä, voiko äidinmaidossa oleva Tracleer-valmiste aiheuttaa vauvalle haittaa. Keskustele tästä lääkärin kanssa.

Hedelmällisyys

Jos olet mies ja käytät Tracleer-valmistetta, lääke saattaa vähentää siittiöiden määrää. Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että tämä saattaa vaikuttaa kykyyn siittää lapsia. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on kysyttävää asiasta.

Tracleer sisältää aspartaamia ja natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,7 mg aspartaamia per dispergoituva tabletti. Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa fenyylialaniinia kertyy elimistöön, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä riittävästi.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Tracleer-valmistetta otetaan

Tracleer-hoidon saa aloittaa ja sitä saa valvoa vain lääkäri, jolla on kokemusta keuhkovaltimoiden verenpainetaudin tai systeemisen skleroosin hoidosta. Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tracleer ruuan ja juoman kanssa

Tracleer voidaan ottaa ruoan kanssa tai erikseen.

Suosittelut annos

Aikuiset

Aikuisille tavallinen aloitusannos on 62,5 mg kahdesti vuorokaudessa (aamuin illoin) 4 ensimmäisen hoitoviikon ajan. Tämän jälkeen lääkäri yleensä neuvoo sinua ottamaan yhden 125 mg tabletin kaksi kertaa vuorokaudessa riippuen siitä, miten reagoit Tracleer-lääkkeeseen.

Lapset ja nuoret

Lasten annossuositus koskee vain keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoa. Vähintään 1-vuotiaille lapsille Tracleer-hoito yleensä aloitetaan annoksella 2 mg jokaista painokiloa kohti kahdesti vuorokaudessa (aamuin illoin). Lääkäri antaa tarkemmat annosohjeet.

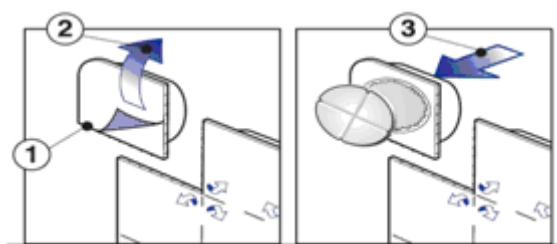
Jos sinusta tuntuu, että Tracleer-valmisteen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille tai apteekkiin, jotta voidaan selvittää, onko annostasi syytä muuttaa.

Tracleer-valmisteen ottaminen

Lääke otetaan aamulla ja illalla, ja se niellään veden kanssa. Lääkkeen voi ottaa ilman ruokaa tai ruoan kanssa.

Dispergoituva tabletti on lapsiturvallisessa läpipainopakkauksessa.

Ota dispergoituva tabletti esiin seuraavalla tavalla:



1. Irrota yksi läpipainopakkauksessa oleva tabletti folioineen muusta pakkauksesta taittamalla katkoviivaa myöten.
2. Repäise irti päällimmäinen kerros.
3. Työnnä lääke esille painamalla pohjasta.

Tracleer dispergoituva tabletti voidaan liettää veteen, jolloin siitä tulee nestemäinen lääke. Tabletti laitetaan lusikassa olevaan pieneen vesimäärään. Vettä on oltava riittävästi, jotta koko tabletti peittyy. Anna seistä n. minuutin verran, kunnes tabletti on täysin liettynyt (liennut). Nielaise koko nestemäärä. Lisää vähän vettä lusikkaan ja nielaise, jotta kaikki lääke tulee otetuksi. Jos mahdollista, sinun on hyvä juoda lasillinen vettä, jolla varmistuu että koko lääkemäärä tulee niellyksi.

Tarvittaessa dispergoituva tabletti voidaan jakaa tabletin pinnassa olevia jakouria myöten. Pidä tabletista kiinni peukalon ja etusormen välissä jakouran jommaltakummalta puolelta, jakoura ylöspäin ja jaa tabletti jakouraa myöten (ks. kuvio alla).



Jos otat enemmän Tracleer-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat useampia tabletteja kuin sinua on neuvottu ottamaan, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Tracleer-valmistetta

Jos unohdat ottaa Tracleer-valmistetta, ota annos niin pian kuin muistat ja jatka sitten tablettien ottamista tavanomaisina aikoina. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Tracleer-valmisteen käytön

Tracleer-hoidon äkillinen lopettaminen saattaa johtaa oireittesi pahenemiseen. Älä lopeta Tracleer-tablettien ottamista, ellei lääkärisi niin määrää. Lääkärisi saattaa kehottaa sinua pienentämään lääkeannostasi muutaman päivän ajaksi, ennen kuin lopetat lääkkeen ottamisen kokonaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Tracleer-valmisteen vakavimmat haittavaikutukset ovat

- maksatoiminnan poikkeavuudet, joita voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä
- anemia (veren punasolujen vähyys), jota voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä. Anemian hoito voi joskus edellyttää verensiirtoja.

Maksa- ja veriarvoja seurataan Tracleer-hoidon aikana (ks. kohta 2). On tärkeää käydä näissä kokeissa lääkärin määräämään tapaan.

Maksan toiminnan häiriöön viittaavia merkkejä voivat olla:

- pahoinvointi (oksettava olo)
- oksentelu
- kuume
- vatsakipu
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- virtsan tummuus
- ihon kutina
- poikkeava väsymys tai uupumus
- flunssan kaltainen oireyhtymä (nivel- ja lihaskipua ja kuumetta).

Jos huomaat jonkin näistä oireista, **kerro siitä heti lääkärille.**

Muita haittavaikutuksia

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 potilaalla kymmenestä)

- päänsärky
- turvotukset (jaloissa ja nilkoissa tai muita nesteiden kertymisen oireita).

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla kymmenestä)

- kuumat aallot tai ihon punoitus
- yliherkkyysoireet (mukaan lukien ihon tulehdus, kutina ja ihottuma)
- ruokatorven refluksisairaus (hapon nousu ruokatorveen)
- ripuli
- pyörtyminen
- sydämen tykyttely (nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke)
- matala verenpaine
- nenän tukkoisuus.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla sadasta)

- verihitaleiden niukkuus (trombosytopenia)
- valkosolujen niukkuus (leukopenia tai neutropenia)
- maksan toimintaa kuvaavien veriarvojen nousu ja maksatulehdus, mukaan lukien maksatulehduksen mahdollinen paheneminen, sekä/tai keltatauti (ihon tai silmänvalkuaisten muuttumien keltaisiksi).

Harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla tuhannesta)

- anafylaksi (yleinen yliherkkyysoire), angioödeema (turvotus, jota yleensä on silmien ympärillä, huulissa, kielessä tai nielussa)
- maksakirroosi (maksan arpeutumisen), maksan vajaatoiminta (maksan toiminnan vakava häiriö).

Näön hämärtymistä on myös raportoitu, sen esiintymistiheys on tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Tracleer-hoitoa saaneilla lapsilla on ilmoitettu samoja haittavaikutuksia kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V [luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tracleer-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä alle 25 °C.

Jaetun dispergoituvan tabletin käyttämätön osa voidaan säilyttää huoneenlämmössä ja se tulee käyttää 7 vuorokauden kuluessa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tracleer sisältää

- Vaikuttava aine on bosentaani monohydraattina. Yksi dispergoituva tabletti sisältää 32 mg bosentaania (monohydraattina).
- Muut aineet ovat: mikrokiteinen selluloosa, vedetön kalsiumvetyfosfaatti, kroskarmelloosinatrium, vedetön kolloidinen piidioksidi, viinihappo, makuaine tuttifruitti, aspartaami (E951, ks. lisätietoja kohdan 2 lopussa), asesulfaamikalium, magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tracleer 32 mg dispergoituvat tabletit ovat vaaleankeltaisia tai lähes valkoisia, apilanmuotoisia tabletteja, jotka ovat jaettavissa neljään toisella puolella ja jossa merkintä "32" toisella puolella.

Läpipainopakkausessa on 14 dispergoituvaa tablettia: Pahvikotelo sisältää 56 dispergoituvaa tablettia.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.