

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 sentraaliseen 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

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 1–15-vuotiaiden PAH-lapsipotilaiden plasmassa oli keskimäärin pienempi kuin aikuispotilailla ja että pitoisuus ei suurene, vaikka Tracleerin annosta suurennetaan yli annoksen 2 mg/kg tai annosväliä tihennetään 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-ilmioista ei ole havaittu. Annostuksen pienentämistä vähitellen (puolittamalla annos 3 – 7 päivän aikana) on syytä harkita, jotta mahdollisen rebound-ilmion haitallinen vaikutus kliiniseen tilaan vältettäisiin. Tehostettua seuranta 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 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

Tracleerin 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.

Tracleerin 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 maksasoluista kohdistuvasta kilpailevasta estosta, mutta maksan toimintahäiriöiden esiintymiseen vaikuttanevat osaltaan myös muut mekanismit, joita ei täysin tunneta. Bosentaanin kertymistä maksasoluihin ja siitä johtuvaa solujen hajoamista ja mahdollista vaikeaa maksavauriota tai immunologisia mekanismeja ei voida sulkea pois. Maksan toimintahäiriön riski saattaa lisääntyä myös, jos sappisuolojen kuljettajaa estäviä lääkkeitä, 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
$> 3 \text{ ja } \leq 5 \times \text{ULN}$	Tulos on varmistettava toisella maksakokeella. Jos tulos varmistuu, on potilaskohtaisesti päätettävä, jatketaanko Tracleer-hoitoa, kenties pienennetyllä annoksella, vai lopetetaanko Tracleerin anto (ks. kohta 4.2). Aminotransferaasipitoisuuksia on seurattava edelleen vähintään kahden viikon välein. Mikäli aminotransferaasiarvot palautuvat hoitoa edeltävälle tasolle, on harkittava Tracleerin jatkamista tai uudelleenaloittamista seuraavassa kuvattujen ehtojen mukaan.
$> 5 \text{ ja } \leq 8 \times \text{ULN}$	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.
$> 8 \times \text{ULN}$	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.

Keuhkolaskimoiden 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 Tracleerin käytön yhteydessä keuhkopöhön oireita. Markkinoille tulon jälkeen keuhkopöhöä on raportoitu harvoin potilailla, joilla on epäilty olevan keuhkolaskimoiden okklusiivinen sairaus ja jotka ovat käyttäneet Tracleeria.

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 1611 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 nesteretentio 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. Diureettihoidoa on syytä harkita potilaille, joilla on nesteretention merkkejä ennen Tracleer-hoidon aloittamista.

HIV-infektioon liittyvää keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavat potilaat

Tracleerin käyttöä on tutkittu kliinisesti vain rajoitetusti HIV-infektioon liittyvässä PAH:ssa potilailla, joita hoidetaan antiretroviraalisilla lääkevalmisteilla (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 Tracleeria, ja erityistä huomiota on kiinnitettävä hoidon aloitusvaiheen alussa hypotension vaaraan sekä maksan toimintakokeiden arvoihin. Pitkäaikaista maksatoksisuuden ja hematologisten haittatapahtumien kohonnuttu 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 happikylläisyys laski ja yleisin haittatapahtuma oli hengenahdistus, joka hävisi, kun bosentaanihoito lopetettiin.

Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö:

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

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

Sekä CYP3A4-estäjän että CYP2C9-estäjän samanaikaista käyttöä Tracleerin 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 Tracleeria 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 valmisteet, jotka estävät sekä CYP2C9- että CYP3A4-toimintaa: 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 CYP3A4-estäjän (kuten ketokonatsolin, itrakonatsolin tai ritonaviirin) tai CYP2C9-estäjän (kuten vorikonatsolin) käyttöä samanaikaisesti Tracleer-hoidon kanssa ei suositella.

Siklosporiini A: Tracleerin 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: Tracleerin samanaikaista käyttöä takrolimuusin tai sirolimuusin kanssa ei ole tutkittu ihmisellä, mutta takrolimuusin tai sirolimuusin ja Tracleerin samanaikainen käyttö saattaa johtaa bosentaanin pitoisuuden kohoamiseen plasmassa samalla tavoin kuin siklosporiini A:n samanaikaisen käytön yhteydessä. Tracleerin samanaikainen käyttö saattaa pienentää takrolimuusin ja sirolimuusin pitoisuutta plasmassa. Sen vuoksi Tracleerin ja takrolimuusin tai sirolimuusin käyttöä samanaikaisesti ei suositella. Niillä potilailla, joille tämä yhdistelmä on välttämätön, on seurattava tarkasti Tracleerin 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 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 sappisuolojen kuljettajaa (Bile Salt Export Pump, BSEP), mikä saattaisi selittää aminotransferaasiarvojen nousun. Tätä yhdistelmää ei saa käyttää. Muiden sulfonyyliureoiden osalta ei ole tietoa lääketeiden 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 heikkenevän merkitsevästi, jos lääkettä annetaan yhdessä rifampisiinin kanssa. Rifampisiinin ja Tracleerin 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 pienenemiseen. Kliinisesti merkittävää tehon heikkenemistä ei voida sulkea pois.

Lopinaviiri + ritonaviiri (ja muut ritonaviirilla tehostetut proteaasineistäjät): Kun bosentaania (125 mg kahdesti vuorokaudessa) ja lopinaviiria + ritonaviiria (400+100 mg kahdesti vuorokaudessa) 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. Tracleerin potilaskohtaista siedettävyyttä on seurattava, jos valmistetta käytetään samanaikaisesti lopinaviirin + ritonaviirin tai muiden ritonaviirilla tehostettujen proteaasineistäjien kanssa.

Kun valmisteita käytettiin yhdessä bosentaanin kanssa 9,5 päivää, plasman lopinaviiri- ja ritonaviiri-altistukset pienenevät kliinisesti merkityksettömässä määrin (lopinaviirialtistus noin 14 % ja ritonaviirialtistus noin 17 %). Bosentaanin koko induktiovaikutus ei kuitenkaan ollut välttämättä vielä toteutunut, ja mahdollisuutta, että proteaasineistäjälälytys pienentyisi tätäkin enemmän, ei voida sulkea pois. HIV-lääkityksen asianmukainen seuranta on suositeltavaa. Samankaltaisia vaikutuksia on odotettavissa myös muita ritonaviirilla tehostettuja proteaasineistäjiä 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 ehkäisy menetelmien käyttöä yksinään antoretistä (suun kautta, injektiona, laastareina tai implantaattina) riippumatta ei katsota luotettavaksi ehkäisy menetelmäksi (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 Normalized 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 bosentaanin hoidon aloittamisen yhteydessä, mutta tehostettua INR-arvon seurantaa suositellaan, etenkin bosentaanin hoitoa 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 seurantaa 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 Tracleerin 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. Hormonaalisten ehkäisymenetelmien luotettavuus saattaa heikentyä Tracleer-hoidon aikana ja on huomioitava, että keuhkoverenpaine saattaa vaikeutua huomattavasti raskauden aikana. Siksi on suositeltavaa tehdä raskaustesti kuukausittain Tracleer-hoidon aikana, jotta raskaus voidaan havaita varhaisessa vaiheessa.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö bosentaani ihmisen rintamaitoon. Imettämistä Tracleer-hoidon aikana ei suositella.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa todettiin kiveksiin liittyviä vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Tutkimuksessa, jossa tutkittiin bosentaanin vaikutuksia kivestoimintaan miespuolisilla PAH-potilailla, siittiöpitoisuus pieneni lähtötilanteesta vähintään 42 % 8 potilaalla 24:stä 3 tai 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 koneiden käyttökykyyn

Spesifisiä tutkimuksia Tracleerin välittömästä vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Tracleer saattaa kuitenkin aiheuttaa hypotensiota, johon liittyvät huimaus-, näön hämärtymis- tai synkopeeioireet saattavat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

20 lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joiden käyttöaiheet vaihtelivat, yhteensä 2486 potilasta hoidettiin bosentaanilla päiväannoksin, jotka vaihtelivat 100 mg:sta 2000 mg:aan, ja 1838 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 toimintaa kuvaavien kokeiden 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 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	Yliherkkyyssreaktiot (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 9,9 % bosentaania saaneista potilaista ja 9,1 % lumelääkettä saaneista potilaista raportoi kokeneensa yliherkkyysoireita.

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 lääkkeitä. 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 maksan toimintaa kuvaavien verikokeiden poikkeavat arvot (kukin 16 %).

PAH-potilailla toteutettujen kontrolloimattomien pediatrien tutkimusten (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extension; valmistemuotona 32 mg dispergoituvaa 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 pediatrien 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). Bosentaanin hoidon 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 sappistaasista 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 lähtötilanteesta 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Bosentaania on annettu terveille koehenkilöille jopa 2400 mg:n suuruisina kerta-annoksina ja muuta kuin keuhkoverenpainetautia sairastaville potilaille jopa 2000 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 tukihoitoa. Valmisteen markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu yksi 10 000 mg:n Tracleer-yliannos, jonka otti nuori miespotilas. Hänellä esiintyi oireina pahoinvointia, oksentelua, verenpaineen alenemista, 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, jolloin sydämen minuuttitilavuus lisääntyy sykkeen pysyessä ennallaan.

Neurohormoni endoteliini 1 (ET_1) on yksi voimakkaimmista tunnetuista verisuonia supistavista aineista, ja se voi myös edistää fibroosia, solujen proliferaatiota, sydämen hypertrofiaa sekä remodeling-ilmiötä. 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, sydänlihaskeskemia, 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 ($K_i = 4,1 - 43$ nanomoolia) kuin ET_B -reseptoreihin ($K_i = 38 - 730$ 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 aikuispotilailla

Kahteen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun monikeskustutkimukseen

osallistui 32 (tutkimus AC-052-351) ja 213 (tutkimus AC-052-352 [BREATHE-1]) keuhkovaltimoiden verenpainetautiä sairastavaa WHO:n toimintakykyluokkaan III–IV kuuluvaa aikuispotilasta (joko primaarista keuhkoverenpainetautiä tai sekundaarista, pääasiassa skleroderman aiheuttamaa, keuhkoverenpainetautiä 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 merkitsevästi. 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 suorituskyky parani huomattavammin 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä.

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 merkitsevästi paremmat bosentaanihoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Bosentaanihoitoa saaneiden potilaiden kliininen tila oli viikolla 28 huonontunut merkitsevästi harvemmin verrattuna lumelääkettä saaneisiin (bosentaani 10,7 % verrattuna lumelääke 37,1 %; $p = 0,0015$).

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (AC-052-364; EARLY) 185 WHO:n toimintakykyluokkaan II kuuluvaa keuhkovaltimoiden verenpainetautiä 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 ± 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. Eloojäämisestimaatit 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, 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. Bosentaanialistuksen 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. Epoprostenolihoitoon 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-vuotiaasta 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 raskuskokeen 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 kokonaishoidon 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, keuhkonsiirto 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 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 spesifisesti 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 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 typpioksidi-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.

Systeeminen 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 ilmentui 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 eliminoiduu erittymällä sappeen metaboloiduttuaan 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 sappeen. 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 sappisuolojen kuljettajaa maksasoluväljelmissä *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 tutkitun vaikutusalueen perusteella on syytä olettaa, etteivät sukupuoli, paino, rotu tai ikä vaikuta aikuispopulaatiossa olennaisessa määrin bosentaanin farmakokinetiikkaan.

Lapset

Farmakokinetiikkaa tutkittiin pediatriasilla 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, 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 lapsilla keskimäärin 3496 (49) ng·h/ml,

62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla keskimäärin 5428 (79) ng·h/ml ja 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla keskimäärin 6124 (27) ng·h/ml. Tulokset olivat pienemmät kuin PAH-aikuispotilailla annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa todettu 8149 (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: 3577 ng·h/ml annoksella 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa ja 3371 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 4268 ng·h/ml (CV: 61 %). Potilailla, jotka olivat iältään 3 kk – 2 v, vuorokausialtistus oli 7879 ng·h/ml; AUC_τ oli 3939 ng·h/ml (CV: 72 %). Potilailla, jotka olivat iältään 3 kk – 1 v (n = 2), AUC_τ oli 5914 ng·h/ml (CV: 85 %). 1–2-vuotiailla potilailla (n = 7) AUC_τ oli 3507 ng·h/ml (CV: 70 %). Yli 2-vuotiailla potilailla (n = 22) vuorokausialtistus oli 8820 ng·h/ml; AUC_τ oli 4410 ng·h/ml (CV: 58 %). Kun bosentaania annettiin 2 mg/kg kolmesti vuorokaudessa, altistus ei suurentunut; vuorokausialtistus oli 7275 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 6165 ng·h/ml (CV: 133 %, n = 7), joka oli samaa luokkaa kuin altistus 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. Bosentaanin farmakokinetiikkaan eivät vaikuta sukupuoli eikä laskimoon annettavan epoprostenolin samanaikainen käyttö.

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 vapaaehtoihin.

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. Tracleerin 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 suurenivat 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 hepatosellulaaristen 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 1500 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

Glyserolitriasettaatti

Talkki

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Punainen rautaoksidi (E 172)

Etyyliselluloosa

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

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

6.4 Säilytys

PVC/PE/PVDC-alumiiniläpipainopakkaukset:

Säilytä alle 30 °C.

Valkoiset HDPE-purkit:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja 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 hävittämiselle 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 NUMEROT

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

09/2019

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

