ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tracleer 62,5 mg compresse rivestite con film.

Tracleer 125 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tracleer 62,5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 62,5 mg di bosentan (sotto forma di monoidrato).

Tracleer 125 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 125 mg di bosentan (sotto forma di monoidrato).

Eccipiente(i) con effetti noti
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è da considerarsi essenzialmente 'privo di sodio'.

Per la lista completa degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compresse):

Tracleer 62,5 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film bianco-arancioni, rotonde, biconvesse con "62,5"impresso in rilievo su un lato.

Tracleer 125 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film bianco-arancioni, ovali, biconvesse con "125"impresso in rilievo su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) per migliorare la capacità di fare esercizio fisico nonché i sintomi in pazienti in classe funzionale WHO III.
E' stato dimostrato che Tracleer è efficace per:

- Ipertensione arteriosa polmonare primitiva (idiopatica ed ereditabile)
- Ipertensione arteriosa polmonare secondaria a sclerodermia senza pneumopatia interstiziale significativa
- Ipertensione arteriosa polmonare associata a shunt sistemico-polmonari congeniti e Sindrome di Eisenmenger

Tracleer ha dimostrato miglioramenti anche in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare in classe funzionale WHO II (vedere paragrafo 5.1).

Tracleer è anche indicato per ridurre il numero di nuove ulcere digitali in pazienti con sclerosi sistemica e ulcere digitali attive (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

Le compresse vanno somministrate per via orale alla mattina e alla sera a digiuno o a stomaco pieno. Le compresse rivestite con film devono essere deglutite con acqua.
Raccomandare ai pazienti di non ingoiare il materiale essiccante trovato nei flaconi in polietilene bianco ad alta densità.

Posologia

Ipertensione arteriosa polmonare

Il trattamento va iniziato e monitorato solo da un medico che ha esperienza nel trattamento della PAH. La confezione contiene una Scheda di allerta per il paziente, che fornisce informazioni importanti per la sicurezza di cui il paziente deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Tracleer.

Adulti
In pazienti adulti, il trattamento con Tracleer, deve essere iniziato con una dose di 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane ed aumentarla poi al dosaggio di mantenimento di 125 mg due volte al giorno. Le medesime raccomandazioni si applicano alla reintroduzione di Tracleer dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici
I dati di farmacocinetica nei pazienti pediatrici hanno mostrato che le concentrazioni plasmatiche di bosentan nei bambini con PAH con età da 1 anno a 15 anni erano mediamente inferiori rispetto a quelle riscontrate nei pazienti adulti e non erano aumentate dall'incremento della dose di Tracleer oltre 2 mg per kg di peso corporeo o dall'aumento della frequenza della dose da due volte al giorno a tre volte al giorno (vedere paragrafo 5.2). Verosimilmente né aumentando la dose né aumentando la frequenza delle somministrazioni si dovrebbe osservare un ulteriore beneficio clinico.

Sulla base di questi risultati farmacocinetici, quando viene utilizzato in bambini con la PAH di età uguale o superiore a 1 anno, la dose raccomandata di inizio terapia e di mantenimento è di 2 mg/kg al mattino ed alla sera.

Nella pratica clinica usuale nei neonati con ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN), i benefici del bosentan non sono stati dimostrati. Non si possono fare raccomandazioni sulla posologia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Gestione in caso di deterioramento clinico della PAH

In caso di deterioramento clinico (ad esempio diminuzione della distanza percorsa a piedi in 6 minuti di almeno il 10% rispetto ai valori riscontrati prima del trattamento) avvenuto nonostante il trattamento con Tracleer per almeno 8 settimane (dose di mantenimento per almeno 4 settimane), si devono considerare terapie alternative. Tuttavia, alcuni pazienti che non hanno mostrato una risposta dopo 8 settimane di trattamento con Tracleer, potrebbero avere una risposta favorevole dopo un trattamento addizionale di 4–8 settimane.

In caso di deterioramento clinico tardivo nonostante la terapia con Tracleer (cioè dopo diversi mesi di trattamento), è necessario rivalutare il trattamento. Alcuni pazienti che non presentano una buona risposta ad un dosaggio di 125 mg di Tracleer somministrato due volte al giorno potrebbero migliorare la propria capacità di esercizio se la dose viene aumentata a 250 mg due volte al giorno. È indicato effettuare un'attenta valutazione del beneficio/rischio tenendo in considerazione il fatto che la tossicità epatica è dose dipendente (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Sospensione del trattamento

Ci sono scarse esperienze relative alla sospensione improvvisa della terapia con Tracleer in pazienti con PAH. Non esistono prove a sostegno di un grave rimbalzo. Tuttavia, per evitare un eventuale

deterioramento clinico dannoso a causa di un potenziale effetto rimbalzo, potrebbe essere necessario ridurre gradualmente il dosaggio (dimezzandolo per un periodo dai 3 ai 7 giorni). Si consiglia di intensificare il monitoraggio del paziente durante il periodo di sospensione del trattamento. Nel caso in cui venga presa la decisione di sospendere il trattamento con Tracleer, tale sospensione va effettuata gradualmente mentre viene introdotta una terapia alternativa.
Sclerosi sistemica con ulcere digitali attive

Il trattamento va iniziato e monitorato solo da un medico esperto nel trattamento della sclerosi sistemica.
La confezione contiene una Scheda di allerta per il paziente, che fornisce informazioni importanti per la sicurezza di cui il paziente deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Tracleer.

Adulti
Il trattamento con Tracleer va iniziato alla dose di 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane poi aumentato alla dose di mantenimento di 125 mg due volte al giorno. Le medesime raccomandazioni si applicano alla reintroduzione di Tracleer dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

L'esperienza derivata da studi clinici controllati in questa indicazione è limitata a 6 mesi (vedere paragrafo 5.1).

La risposta del paziente al trattamento e la necessità di una terapia continuativa dovrebbero essere rivalutate ad intervalli regolari. Deve essere effettuata una attenta valutazione del beneficio/rischio prendendo in considerazione la tossicità epatica del bosentan (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Pazienti pediatrici
Non esistono dati di sicurezza ed efficacia in pazienti sotto i 18 anni di età. Non ci sono dati di farmacocinetica disponibili per Tracleer in pazienti pediatrici con questa malattia.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Tracleer è controindicato in pazienti con disfunzione epatica da moderata a grave (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). Non è necessario modificare la dose per i pazienti affetti da lieve alterazione della funzionalità epatica (cioè classe A di Child-Pugh) (vedere paragrafo 5.2).

Danno renale

Nei pazienti affetti da alterata funzionalità renale non è necessario modificare il dosaggio. Non è richiesta nessuna modifica del dosaggio per i pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Non è necessario modificare il dosaggio in pazienti di oltre 65 anni.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1
- Alterata funzionalità epatica da moderata a grave, cioè classe B o C di Child-Pugh (vedere paragrafo 5.2)
- Valori basali di aminotransferasi epatica, cioè aspartato aminotransferasi (AST) e/o alanina aminotransferasi (ALT), 3 volte maggiori rispetto al limite superiore della norma (ULN; vedere paragrafo 4.4)
- Uso concomitante della ciclosporina A (vedere paragrafo 4.5)
- Gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)

- Donne in età fertile che non usano un metodo di contraccezione affidabile (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'efficacia di Tracleer non è stata stabilita per i pazienti affetti da grave PAH. È necessario considerare il passaggio ad una terapia raccomandata per la fase grave della malattia (ad es. epoprostenolo) nel caso in cui dovessero deteriorarsi le condizioni cliniche (vedere paragrafo 4.2).

Non è stato determinato l'equilibrio tra benefici e rischi del bosentan nei pazienti con PAH in classe funzionale Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) I.

La terapia con Tracleer va iniziata solo se la pressione arteriosa sistolica sistemica è maggiore di 85 mmHg.

Tracleer non ha dimostrato di avere un effetto benefico sulla guarigione delle ulcere digitali esistenti.

Funzionalità epatica

Aumenti dell'aminotransferasi epatica, cioè aspartato aminotransferasi e alanina aminotransferasi (AST e ALT) associati al bosentan sono dose correlati. Variazioni dei livelli enzimatici epatici si verificano normalmente entro le prime 26 settimane del trattamento però potrebbero anche verificarsi più tardi nel trattamento (vedere paragrafo 4.8). Questi aumenti possono essere in parte dovuti all'inibizione competitiva dell'eliminazione dei sali biliari dagli epatociti ma altri meccanismi, che non sono stati ancora chiaramente definiti, sono probabilmente coinvolti nell'insorgenza della disfunzione epatica. Non sono esclusi l'accumulo di bosentan negli epatociti che porta alla citolisi con danno potenzialmente grave della funzionalità epatica o un meccanismo immunologico. Il rischio di disfunzione epatica potrebbe inoltre essere aumentato se le specialità medicinali inibitrici della pompa di esportazione dei sali biliari, ad esempio rifampicina, glibenclamide e ciclosporina A (vedere paragrafo 4.3 e 4.5), vengono somministrate in concomitanza con il bosentan. Sono però disponibili pochi dati a riguardo.

I livelli di aminotransferasi epatica vanno misurati prima dell'inizio del trattamento e poi ad intervalli mensili durante il trattamento con Tracleer. È inoltre necessario misurare i livelli di aminotransferasi epatica 2 settimane dopo qualsiasi aumento della dose.

Raccomandazioni in caso di aumenti di ALT/AST

Livelli di ALT/AST	**Raccomandazioni per il trattamento e il monitoraggio**
> 3 e ≤ 5 × ULN	Il risultato deve essere confermato con un secondo esame della funzionalità epatica; se i valori vengono confermati deve essere presa la decisione, sulla base della singola persona, di continuare il trattamento con Tracleer, possibilmente a dose ridotta, oppure di sospendere la somministrazione di Tracleer (vedere paragrafo 4.2). Monitorare i livelli di aminotransferasi almeno ogni 2 settimane. Se tali livelli dovessero tornare ai valori osservati prima del trattamento, valutare la possibilità di continuare o riprendere la terapia con Tracleer a seconda delle condizioni descritte di seguito.
> 5 e ≤ 8 × ULN	Il risultato deve essere confermato con un secondo esame della funzionalità epatica; se i valori vengono confermati, sospendere il trattamento e monitorare i livelli di aminotransferasi almeno ogni 2 settimane. Se i livelli di aminotransferasi ritornano ai valori osservati prima del trattamento, può essere considerata la possibilità di riprendere la terapia con Tracleer secondo le condizioni descritte di seguito.
> 8 × ULN	Sospendere il trattamento e non considerare affatto la possibilità di riprendere la terapia con Tracleer.

Nel caso si osservassero sintomi clinici associati di danno epatico, cioè nausea, vomito, febbre, dolori addominali, itterizia, letargia o affaticamento insoliti, sindromi simili all'influenza (artralgia, mialgia, febbre), **sospendere il trattamento e non considerare affatto la possibilità di riprendere la terapia con Tracleer.**

Ripresa del trattamento
Considerare di riprendere il trattamento con Tracleer solo se i benefici potenziali della terapia con Tracleer sono maggiori dei rischi potenziali e quando i livelli di aminotransferasi epatica rientrano nei valori osservati prima del trattamento. Si consiglia di consultare un epatologo. In caso venga ripresa la terapia con Tracleer, è necessario seguire le linee guida descritte dettagliatamente nel paragrafo 4.2. **I livelli di aminotransferasi vanno controllati entro 3 giorni dalla ripresa della terapia, poi dopo altre 2 settimane e, successivamente, in base alle raccomandazioni sopra riportate.**

ULN = upper limit of normal (Reperto al limite superiore della norma)

Concentrazione emoglobinica

Il trattamento con bosentan è stato associato a diminuzioni della concentrazione emoglobinica dose correlata (vedere paragrafo 4.8). Negli studi placebo-controllati queste diminuzioni della concentrazione emoglobinica correlate al bosentan non sono state progressive e si sono stabilizzate dopo le prime 4–12 settimane di trattamento. Si consiglia di controllare le concentrazioni emoglobiniche prima di iniziare il trattamento, ogni mese durante i primi 4 mesi e, successivamente, ad intervalli trimestrali. Nel caso in cui si verificasse una diminuzione della concentrazione emoglobinica clinicamente rilevante, è necessario effettuare un'ulteriore analisi ed altre indagini per determinarne la causa e l'eventuale necessità di sottoporre il paziente ad un trattamento specifico. Nel periodo post-marketing sono stati riportati casi di anemia che hanno richiesto trasfusioni ematiche (vedere paragrafo 4.8).

Donne in età fertile

Tenendo conto che Tracleer può rendere inefficace la terapia contraccettiva ormonale, che l'ipertensione polmonare può aggravarsi durante la gravidanza nonché degli effetti teratogeni osservati negli animali:

- Il trattamento con Tracleer non deve essere iniziato nelle donne in età fertile a meno che non usino metodi anticoncezionali affidabili e abbiano ottenuto un esito negativo nel test di gravidanza prima del trattamento
- Durante il trattamento con Tracleer i contraccettivi ormonali non possono costituire l'unico metodo di contraccezione
- Si raccomanda di eseguire ogni mese il test di gravidanza al fine di individuare precocemente un'eventuale gravidanza

Per ulteriori informazioni vedere i paragrafi 4.5 e 4.6

Malattia veno-occlusiva polmonare

Episodi di edema polmonare sono stati segnalati in pazienti con malattia veno-occlusiva polmonare che utilizzavano vasodilatatori (soprattutto prostacicline). Di conseguenza, in caso compaiano segni di edema polmonare quando il Tracleer è somministrato in pazienti con PAH, deve essere considerata la possibilità che sia associata la malattia veno-occlusiva. Nel periodo post-marketing vi sono stati rari casi di edema polmonare in pazienti trattati con Tracleer che avevano una diagnosi di sospetta malattia veno-occlusiva polmonare.

Pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare con concomitante insufficienza ventricolare sinistra

In pazienti affetti da ipertensione polmonare e concomitante disfunzione ventricolare sinistra non sono stati condotti studi specifici. Tuttavia, 1.611 pazienti (804 trattati con bosentan e 807 trattati con placebo) affetti da grave insufficienza cardiaca cronica (CHF) sono stati trattati per un periodo medio di 1,5 anni durante uno studio controllato con placebo (studio AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). In questo studio si è notata una maggior incidenza di ospedalizzazione per CHF durante le prime 4–8 settimane di trattamento con bosentan, che potrebbe essere dovuta alla ritenzione dei liquidi. Durante questo studio la ritenzione dei liquidi si è manifestata con un immediato aumento di peso, una minore concentrazione di emoglobina e una maggiore incidenza degli edemi agli arti inferiori. Al termine dello studio non sono state riscontrate differenze nelle ospedalizzazioni totali per insufficienza cardiaca cronica e nella mortalità, fra i pazienti trattati con bosentan e quelli del gruppo placebo. Si consiglia di controllare i pazienti in relazione agli eventuali segni di ritenzione dei liquidi (per es. aumento di peso), soprattutto se soffrono anche di una disfunzione sistolica severa. In questo caso, si consiglia di iniziare un trattamento con diuretici o di aumentare le dosi dei diuretici, nel caso in cui tale trattamento fosse già in essere. Il trattamento con i diuretici è consigliato nei pazienti con segni di ritenzione dei liquidi prima dell'inizio del trattamento con Tracleer.

Ipertensione arteriosa polmonare associata ad infezione da HIV

L'esperienza in studi clinici per l'utilizzo di Tracleer in pazienti con PAH associata ad infezione da HIV, trattati con farmaci antiretrovirali, è limitata (vedere paragrafo 5.1). Uno studio di interazione tra bosentan e lopinavir+ritonavir in soggetti sani ha mostrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bosentan con il livello massimo raggiunto durante i primi 4 giorni di trattamento (vedere paragrafo 4.5). Quando il trattamento con Tracleer viene iniziato in pazienti che necessitano di inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir, la tollerabilità del Tracleer, per i pazienti, deve essere accuratamente monitorata ponendo una speciale attenzione, nelle fasi precoci dell'inizio del trattamento, al rischio di ipotensione e ai test di funzionalità epatica. Quando il bosentan è utilizzato in combinazione con prodotti medicinali antiretrovirali non può essere escluso un aumento a lungo termine del rischio di tossicità epatica e di eventi avversi ematologici. A causa delle potenziali interazioni, correlate all'effetto di induzione del bosentan sul CYP450 (vedere paragrafo 4.5), che potrebbero influire sull'efficacia della terapia antiretrovirale, questi pazienti dovrebbero essere seguiti attentamente anche per quanto riguarda la loro infezione da HIV.

Ipertensione polmonare secondaria a broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

La sicurezza e la tollerabilita di bosentan sono state esaminate in uno studio esplorativo, non controllato, della durata di 12 settimane su 11 pazienti con ipertensione polmonare secondaria a BPCO grave (stadio III della classificazione GOLD).

Sono stati osservati un aumento del volume ventilatorio al minuto ed un calo nella saturazione di ossigeno, e il più frequente evento avverso è stata la dispnea che si è risolta con la sospensione di bosentan.

Uso concomitante di altri prodotti medicinali

Il concomitante uso di Tracleer e ciclosporina A è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di Tracleer con glibenclamide, fluconazolo e rifampicina non è raccomandato. Per ulteriori dettagli far riferimento al paragrafo 4.5

La somministrazione concomitante di Tracleer sia con un inibitore di CYP3A4 che con un inibitore di CYP2C9 va evitata (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il bosentan è un induttore degli isoenzimi del citocromo P450 (CYP), CYP2C9 e CYP3A4. Dati *in vitro* suggeriscono inoltre un'induzione di CYP2C19. Di conseguenza le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate da questi isoenzimi si abbasseranno in caso di somministrazione concomitante di Tracleer. Bisogna considerare la possibilità che l'efficacia delle specialità medicinali metabolizzate da questi isoenzimi venga alterata. Il dosaggio di queste sostanze va modificato dopo l'inizio del trattamento, in caso di cambiamento della dose o sospensione del trattamento concomitante con Tracleer.

Il bosentan è metabolizzato da CYP2C9 e CYP3A4. L'inibizione di questi isoenzimi potrebbe far aumentare la concentrazione plasmatica del bosentan (vedere chetoconazolo). L'influenza degli inibitori di CYP2C9 sulla concentrazione del bosentan non è ancora stata studiata. La combinazione va utilizzata con cautela.

Fluconazolo ed altri inibitori sia del CYP2C9 che del CYP3A4: La co-somministrazione di fluconazolo che inibisce soprattutto CYP2C9, ma in una certa misura anche CYP3A4, potrebbe comportare grandi aumenti delle concentrazioni plasmatiche di bosentan. La combinazione non viene raccomandata. Per lo stesso motivo, la somministrazione concomitante di un potente inibitore di CYP3A4 (come il chetoconazolo, l'itraconazolo o il ritonavir) o di un inibitore di CYP2C9 (come il voriconazolo) con Tracleer non è raccomandata.

Ciclosporina A: La co-somministrazione di Tracleer e di ciclosporina A (un inibitore della calcineurina) è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Quando è stata cosomministrata ciclosporina A, le concentrazioni minime iniziali di bosentan erano di circa 30 volte maggiori di quelle misurate dopo la somministrazione del solo bosentan. Allo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche di bosentan erano di 3–4 volte maggiori di quelle raggiunte con il solo bosentan. Il meccanismo di questa interazione è molto probabilmente una inibizione del trasporto proteina-mediato del bosentan all'interno degli epatociti causata dalla ciclosporina. Le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina A (un substrato di CYP3A4) sono diminuite di circa il 50%. Ciò è probabilmente dovuto alla induzione del CYP3A4 causata da bosentan.

Tacrolimus, sirolimus: La co-somministrazione di tacrolimus o sirolimus e Tracleer non è stata studiata nell'uomo, ma la cosomministrazione di tacrolimus o sirolimus e Tracleer può determinare l'aumento concentrazioni plasmatiche di bosentan analogamente alla cosomministrazione di ciclosporina A. La concomitante somministrazione di Tracleer può ridurre le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus e sirolimus. Pertanto, l'uso concomitante di Tracleer e tacrolimus o sirolimus non è consigliabile. I pazienti che necessitano della combinazione dovrebbero essere strettamente monitorati per gli eventi avversi correlati a Tracleer e per le concentrazioni ematiche di tacrolimus e sirolimus.

Glibenclamide: La co-somministrazione di 125 mg di bosentan due volte al giorno per 5 giorni ha diminuito le concentrazioni plasmatiche di glibenclamide (un substrato di CYP3A4) del 40% con una potenziale diminuzione significativa dell'effetto ipoglicemico. Le concentrazioni plasmatiche del bosentan sono anch'esse risultate minori del 29%. È stata inoltre osservata un'incidenza maggiore di aminotransferasi elevata in pazienti sottoposti a terapia concomitante. Sia la glibenclamide che il bosentan inibiscono la pompa di esportazione dei sali biliari, il che spiegherebbe l'elevata aminotransferasi. Questa combinazione non andrebbe usata.. Non sono disponibili dati sull'interazione farmaco-farmaco con le altre sulfaniluree.

Rifampicina: In 9 volontari sani, la co-somministrazione per 7 giorni di bosentan 125 mg due volte al giorno insieme alla rifampicina, un potente induttore di CYP2C9 e CYP3A4, riduce le concentrazioni plasmatiche di bosentan del 58%; tale riduzione può raggiungere quasi il 90% in un singolo individuo. Pertanto, è da aspettarsi una significativa riduzione degli effetti del bosentan quando viene co-somministrato con la rifampicina. L'uso concomitante di rifampicine a Tracleer non è raccomandato. I dati su altri induttori del CYP3A4 come la carbamazepina, il fenobarbitale, la fenitoina e l'erba di San

Giovanni non sono disponibili, ma la loro concomitante somministrazione dovrebbe portare ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di bosentan. Una riduzione clinicamente significativa dell'efficacia non può essere esclusa.

Lopinavir+ritonavir (e altri inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir): La co-somministrazione di 125 mg di bosentan due volte al giorno e di lopinavir+ritonavir 400+100 mg due volte al giorno per 9,5 giorni in volontari sani comporta concentrazioni plasmatiche iniziali di bosentan circa 48 volte più alte di quelle misurate dopo la somministrazione del solo bosentan. Al giorno 9, le concentrazioni plasmatiche di bosentan erano approssimativamente 5 volte più alte di quelle misurate dopo la somministrazione del solo bosentan. L' inibizione causata dal ritonavir del trasporto proteina mediato all'interno degli epatociti e l'inibizione del CYP3A4, con conseguente riduzione della clearance di bosentan, sono molto probabilmente le cause di questa interazione. In caso di somministrazione concomitante di lopinavir+ritonavir, o altri inibitori delle protesi potenziati, la tollerabilità del Tracleer per il paziente deve essere monitorata.

Dopo co-somministrazione di bosentan per 9,5 giorni, le concentrazioni plasmatiche di lopinavir e ritonavir sono diminuite in modo non clinicamente significativo (all'incirca rispettivamente del 14% e del 17%); tuttavia la piena induzione causata dal bosentan potrebbe non essere stata raggiunta e un ulteriore calo degli inibitori delle proteasi non può essere escluso. Si raccomanda un appropriato monitoraggio della terapia HIV. Sono attesi effetti simili con altri inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir (vedere paragrafo 4.4).

Altri agenti antiretrovirali: Non possono essere fatte specifiche raccomandazioni per quanto concerne altri agenti antiretrovirali disponibili a causa della mancanza di dati. A causa della marcata epatotossicità della nevirapina, che può sommarsi alla tossicità epatica del bosentan, tale combinazione non è raccomandata.

Contraccettivi ormonali: La co-somministrazione di bosentan 125 mg due volte al giorno per 7 giorni con una dose singola di contraccettivo orale contenente noretisterone 1 mg + etinilestradiolo 35 microgrammi diminuisce l'AUC di noretisterone e etinilestradiolo rispettivamente del 14% e del 31%. Tuttavia, la diminuzione della concentrazione ha raggiunto rispettivamente il 56% e 66% in alcuni soggetti. Perciò, a prescindere della via di somministrazione (es. in forma orale, iniettabile, transdermica o impiantabile), i contraccettivi a base di ormoni da soli non sono considerati metodi contraccettivi affidabili (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Warfarina: La co-somministrazione di 500 mg di bosentan due volte al giorno per 6 giorni ha ridotto le concentrazioni plasmatiche sia della S-warfarina (un substrato di CYP2C9) che della R-warfarina (un substrato di CYP3A4) rispettivamente del 29% e del 38%. L'esperienza clinica relativa alla somministrazione concomitante di bosentan e warfarina in pazienti affetti da PAH non ha evidenziato variazioni clinicamente rilevanti dell'International Normalized Ratio (INR) o della dose di warfarina (valore basale rispetto ai risultati ottenuti alla fine degli studi clinici). Inoltre, la frequenza delle variazioni del dosaggio di warfarina nel corso dei trial dovuta alle variazioni dell'INR o ad eventi avversi è risultata simile tra i pazienti trattati con bosentan e quelli a cui era stato somministrato il placebo. Non è richiesta alcuna modifica del dosaggio di warfarina e di simili agenti anticoagulanti orali quanto viene iniziata la terapia con il bosentan ma si consiglia di intensificare il monitoraggio di INR soprattutto durante la fase iniziale e il periodo fino alla titolazione.

Simvastatina: La co-somministrazione di 125 mg di bosentan due volte al giorno per 5 giorni ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di simvastatina (un substrato di CYP3A4) e del suo metabolita attivo β-idrossiacido rispettivamente del 34% e del 46%. L'uso concomitante della simvastatina non ha avuto alcun effetto sulle concentrazioni plasmatiche di bosentan. E' necessario considerare il monitoraggio dei livelli di colesterolo e un'eventuale successiva modifica del dosaggio.

Chetoconazolo: La co-somministrazione per 6 giorni di 62,5 mg di bosentan due volte al giorno con chetoconazolo, un potente inibitore di CYP3A4, ha fatto aumentare di circa due volte le concentrazioni plasmatiche di bosentan. Non è ritenuto necessario modificare la dose di Tracleer.

Nonostante non sia stato dimostrato in studi *in vivo*, aumenti simili delle concentrazioni plasmatiche di bosentan sono previsti con gli altri potenti inibitori di CYP3A4 (come, ad esempio, itraconazolo o ritonavir). Tuttavia, i pazienti che presentano una scarsa metabolizzazione a livello del CYP2C9 quando usano in combinazione un inibitore di CYP3A4, sono esposti ad un rischio di aumento delle concentrazioni plasmatiche di bosentan di elevata entità e di conseguenza a potenziali eventi avversi dannosi.

Epoprostenolo: I dati, limitati, ottenuti da uno studio (AC-052-356 [BREATHE-3]), nel quale 10 pazienti pediatrici hanno ricevuto in combinazione bosentan ed epoprostenolo indicano che dopo singole o ripetute somministrazioni, i valori di C_{max} e AUC del bosentan sono risultati simili sia nei pazienti sottoposti a infusione continua di epoprostenolo che in quelli non sottoposti a tale trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Sildenafil: La co-somministrazione di 125 mg di bosentan due volte al giorno (steady state) e sildenafil 80 mg tre volte al giorno (allo steady state) somministrato contemporaneamente per 6 giorni in volontari sani ha determinato una riduzione del 63% dell'AUC di sildenafil e un aumento del 50% dell'AUC di bosentan. Si raccomanda cautela in caso di cosomministazione.

Tadalafil: Bosentan (125 mg due volte al giorno) ha ridotto l'esposizione sistemica a tadalafil (40 mg una volta al giorno) del 42% e la C_{max} del 27% in seguito alla co-somministrazione di dosi ripetute. Tadalafil non ha influenzato l'esposizione (AUC e C_{max}) a bosentan o ai suoi metaboliti.

Digossina: La co-somministrazione per 7 giorni di 500 mg di bosentan due volte al giorno con digossina ha diminuito i valori AUC, C_{max} e C_{min} della digossina rispettivamente del 12%, 9% e 23%. Il meccanismo di questa interazione potrebbe essere l'induzione della P-glicoproteina. È improbabile che questa interazione abbia importanza clinica.

Popolazione pediatrica
Gli studi di interazione sono stati effettuati solo su pazienti adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (teratogenicità, embriotossicità; vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di Tracleer in gravidanza. Poiché non si conosce ancora il rischio potenziale per l'uomo Tracleer è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Donne in età fertile

Prima di intraprendere un trattamento con Tracleer in pazienti di sesso femminile in età fertile, bisogna accertarsi che la paziente non sia in gravidanza, siano stati adeguatamente consigliati metodi di contraccezione affidabili e che sia stata iniziata una pratica di contraccezione affidabile. Le pazienti ed i prescrittori devono essere consapevoli che, a causa di potenziali interazioni farmacocinetiche, Tracleer può rendere inefficaci i contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.5). Perciò, donne in età fertile non devono utilizzare contraccettivi ormonali (in forma orale, iniettabile, transdermica o impiantabile) come unico metodo di contraccezione, ma ricorrere ad un metodo contraccettivo affidabile addizionale o alternativo. Nel caso ci sia qualche dubbio su quale contraccettivo consigliare alla singola paziente, si raccomanda un consulto ginecologico. A causa del possibile fallimento della contraccezione ormonale durante il trattamento con Tracleer e considerando che l'ipertensione polmonare peggiora gravemente in gravidanza, si consiglia di effettuare ogni mese un test di gravidanza durante tutto il periodo di trattamento con Tracleer per permettere un precoce accertamento di una eventuale gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il bosentan venga escreto nel latte materno umano. L'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento con Tracleer.

Fertilità

Studi condotti su animali hanno evidenziato effetti a livello dei testicoli (vedere paragrafo 5.3). In uno studio effettuato per valutare l'azione del bosentan sulla funzionalità testicolare in pazienti maschi con PAH, 8 pazienti su 24 hanno mostrato una diminuzione nella concentrazione dello sperma dall'inizio dello studio di almeno il 42% dopo 3 o 6 mesi di trattamento con bosentan. Sulla base di queste evidenze e dei dati preclinici non si può escludere che bosentan possa avere un effetto dannoso sulla spermatogenesi negli uomini. Nei bambini maschi un impatto a lungo termine sulla fertilità dopo il trattamento con bosentan non può essere escluso.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati specifici studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, Tracleer potrebbe indurre ipotensione con possibili vertigini, visione offuscata o lipotimia che potrebbero alterare la capacità di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In 20 studi controllati con placebo, condotti per varie indicazioni terapeutiche, sono stati trattati con bosentan 2.486 pazienti a dosaggi giornalieri compresi tra i 100 mg ed i 2000 mg; 1.838 pazienti sono stati trattati con placebo. La durata media del trattamento è stata di 45 settimane. Le reazioni avverse furono definite come eventi che si presentano in almeno 1% dei pazienti trattati con bosentan e con una frequenza superiore di almeno lo 0,5% a quanto avvenuto nel gruppo placebo. Le reazioni avverse più frequenti sono: cefalea (11,5%), edema / ritenzione dei fluidi (13,2%), test di funzionalità epatica alterati (10,9%) e anemia / calo dell'emoglobina (9,9%).

Il trattamento con bosentan è stato associato con elevazioni dose-dipendenti delle aminotransferasi epatiche e ad un calo della concentrazione dell'emoglobina (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse osservate nei 20 studi controllati con placebo e nell'esperienza post-marketing con bosentan sono classificati in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (da >1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1.000 a <1/100); raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non conosciuto (i dati a disposizione non permettono la stima).

In ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra tutte le reazioni avverse avvenute e le reazioni avverse avvenute nell'utilizzo per le indicazioni approvate.

Classificazione organo-sistemica	**Frequenza**	**Reazione avversa**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia, calo dell'emoglobina (vedere paragrafo 4.4)
	Non noto	Anemia o calo dell'emoglobina che richiedono trasfusioni ematiche[1]
	Non comune	Trombocitopenia[1]
	Non comune	Neutropenia, leucopenia[1]
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Reazioni di ipersensibilità (che includono: dermatite ,prurito ed eruzione cutanea)[2]
	Raro	Anafilassi e/o angioedema[1]

Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea[3]
	Comune	Sincope [1,4]
Patologie dell'occhio	Non nota	Visione offuscata[1]
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni [1,4]
Patologie vascolari	Comune	Rossore
	Comune	Ipotensione [1, 4]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Congestione nasale[1]
Patologie gastrointestinali	Comune	Reflusso gastroesofageo Diarrea
Patologie epatobiliari	Molto comune	Alterazione dei test di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4)
	Non comune	Elevazione delle amino transferasi epatiche associate ad epatite (inclusa possibile esacerbazione dell'epatite sottostante) e/o ittero (vedere paragrafo 4.4)
	Raro	Cirrosi epatica, insufficienza epatica[1]
Patologie cutanee e subcutanee	Comune	Eritema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Edema,ritenzione idrica[5]

[1] Dati derivati dall'esperienza post-marketing, frequenze basate su modelli statistici di dati di studi clinici placebo-controllati

[2] Le reazioni di ipersensibilità sono state riferite nel 9,9% dei pazienti trattati con bosentan e nel 9,1% dei pazienti trattati con placebo

[3] La cefalea è stata riferita nel 11,5% dei pazienti trattati con bosentan e nel 9,8% dei pazienti trattati con placebo.

[4] Questi tipi di reazioni potevano anche essere dovute alla patologia di base.

[5] L'edema o la ritenzione idrica sono stati riferiti nell'13,2% dei pazienti trattati con bosentan e nel 10,9% dei pazienti trattati con placebo.

Nel periodo post-marketing, dopo terapia prolungata con Tracleer, sono stati riferiti in pazienti con molteplici comorbidità ed esposti a molteplici terapie farmacologiche, rari casi di cirrosi epatica non spiegata. Ci sono anche stati rari report di insufficienza epatica. Questi casi rinforzano l'importanza della stretta aderenza al programma di monitoraggio mensile della funzionalità epatica per l'intera durata del trattamento con Tracleer (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Studi clinici non controllati in pazienti pediatrici

Il profilo di sicurezza nel primo studio pediatrico non controllato eseguito con compresse rivestite (BREATHE 3: n = 19, età mediana 10 anni [intervallo 3-15 anni], in aperto bosentan 2 mg/kg due volte al giorno; durata del trattamento 12 settimane) è stato simile a quello osservato nei trial registrativi eseguiti su pazienti adulti con PAH. Nel BREATHE 3, le reazioni avverse più frequenti sono stati rossore (21%), cefalea e alterazioni nei test di funzionalità epatica (16% ciascuno).

Un'analisi aggregata degli studi pediatrici non controllati condotti nella PAH con compresse dispersibili di bosentan 32 mg (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Estensione) ha incluso un totale di 100 bambini trattati con bosentan 2 mg/kg due volte al giorno (n=33), 2 mg/kg tre volte al giorno (n=31) o 4 mg/kg due volte al giorno (n=36). All'arruolamento 6 pazienti avevano tra i 3 mesi e 1 anno di età, 15 bambini avevano tra 1 e meno di 2 anni di età e 79 avevano tra i 2 e i 12 anni di età. La durata mediana del trattamento è stata di 71,8 settimane (intervallo 0,4-258 settimane).

Il profilo di sicurezza dell'analisi aggregata degli studi pediatrici non controllati era simile a quello osservato negli studi pilota nei pazienti adulti con PAH ad eccezione per le infezioni che erano riportate con maggiore frequenza rispetto agli adulti (69,0% versus 41,3%). Questa differenza nella frequenza delle infezioni potrebbe essere in parte dovuta alla più lunga mediana di esposizione al trattamento nei pazienti pediatrici (mediana di 71,8 settimane) rispetto ai pazienti adulti (mediana di 17,4 settimane). Gli eventi avversi più frequenti sono stati infezioni del tratto superiore delle vie respiratorie (25%), ipertensione (arteriosa) polmonare (20%), nasofaringite (17%), febbre (15%), vomito (13%), bronchite (10%), dolore addominale (10%) e diarrea (10%). Non ci sono state differenze sostanziali nella frequenza degli eventi avversi tra i pazienti con più e con meno di 2 anni; anche se questo dato si basa solo su 21 pazienti con meno di 2 anni, inclusi 6 pazienti tra i 3 mesi e 1 anno di età. Eventi avversi relativi ad anomalie a livello epatico e anemia/riduzione dell'emoglobina sono comparsi nel 9% e nel 5% dei pazienti, rispettivamente.

In uno studio randomizzato controllato verso placebo condotto in pazienti PPHN (FUTURE-4) un totale di 13 neonati sono stati trattati con la formulazione in compresse dispersibili di bosentan al dosaggio di 2 mg/kg due volte al giorno (8 pazienti erano trattati con placebo). La durata mediana del trattamento con bosentan e placebo è stata rispettivamente di 4,5 giorni (intervallo 0,5-10,0 giorni) e 4,0 giorni (intervallo 2,5-6,5 giorni). Gli eventi avversi più frequenti nei gruppi trattati con bosentan e con placebo sono stati rispettivamente anemia e diminuzione dell'emoglobina (7 e 2 pazienti), edema generalizzato (3 e 0 pazienti) e vomito (2 e 0 pazienti).

Anomalie negli esami di laboratorio

Anomalie negli esami epatici

Nel programma clinico, innalzamenti dose dipendenti delle amino transferasi epatiche si sono generalmente verificati nelle prime 26 settimane del trattamento, si sono sviluppati di solito gradualmente e nella maggioranza dei casi sono stati asintomatici. Nel periodo post-marketing sono stati riportati rari casi di cirrosi e insufficienza epatica.

Il meccanismo di questo effetto avverso non è ancora stato chiarito. Potrebbe essere possibile che tali aumenti dell'aminotransferasi si invertano spontaneamente quando si continua il trattamento utilizzando la dose di mantenimento di Tracleer o dopo una riduzione del dosaggio, ma la sospensione o cessazione potrebbe risultare necessaria (vedere paragrafo 4.4).

Nei dati integrati dei 20 studi controllati con placebo è stato osservato un aumento dei livelli di aminotransferasi epatica ≥ di 3 xULN nell'11,2% dei pazienti trattati con il bosentan in confronto al 2,4% dei pazienti che avevano assunto il placebo. Aumenti ≥8 × ULN sono stati osservati nel 3,6% dei pazienti trattati con bosentan e nello 0,4% dei pazienti trattati con placebo. Gli aumenti delle aminotransferasi sono stati associati con aumenti della bilirubinemia (≥ 2 × ULN) senza evidenze di ostruzione biliare nello 0,2% (5 pazienti) dei pazienti trattati con bosentan e nello 0,3% (6 pazienti) dei pazienti trattati con placebo.

In un'analisi aggregata di 100 bambini PAH provenienti da studi pediatrici non controllati FUTURE1/2 e FUTURE 3/Estensione, l'aumento delle aminotransferasi epatiche ≥ 3 × ULN è stato osservato nel 2% dei pazienti.

Nello studio FUTURE-4 che ha incluso 13 neonati con PPHN trattati con bosentan 2 mg/kg due volte al giorno per meno di 10 giorni (intervallo 0,5-10,0 giorni) non si sono osservati casi di innalzamento delle aminotransferasi epatiche ≥ 3 × ULN durante il trattamento, tuttavia si è osservato un caso di epatite tre giorni dopo la fine del trattamento con bosentan.

Emoglobina

Negli studi controllati verso placebo in pazienti adulti, una riduzione, rispetto ai livelli di inizio studio, della concentrazione emoglobinica a livelli inferiori a 10 g/dL, è stata rilevata nell'8% dei pazienti trattati con bosentan e nel 3,9% dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4).

Nell'analisi aggregata di 100 bambini con PAH arruolati negli studi pediatrici non controllati FUTURE1/2, FUTURE 3/Estensione, una diminuzione della concentrazione di emoglobina al di sotto di 10 g/dL dall'inizio dello studio è stata riportata nel 10% dei pazienti. Non ci sono state diminuzioni al di sotto degli 8 g/dL.

Nello studio FUTURE-4, 6 dei 13 pazienti neonati con PPHN trattati con bosentan hanno manifestato una diminuzione dell'emoglobina durante il trattamento, da valori entro l'intervallo di riferimento all'inizio dello studio fino al disotto del più basso valore del limite.

Segnalazione di sospette reazioni avverse
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del srapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitariè richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Il bosentan è stato somministrato in dose singola fino a 2,400 mg a soggetti sani e fino a 2,000 mg al giorno per 2 mesi a pazienti affetti da una patologia diversa dall'ipertensione arteriosa polmonare. La reazione avversa più comunemente riscontrata è stata la cefalea di intensità lieve-moderata.

Un forte sovradosaggio potrebbe provocare ipotensione pronunciata con necessità di supporto cardiovascolare attivo. Durante il periodo post-marketing è stato riportato un caso di sovradosaggio di 10,000 mg di Tracleer presi da un paziente maschio adolescente. Egli ha avuto sintomi di nausea, vomito, ipotensione, vertigini, sudorazione e visione offuscata. Il paziente si è completamente ripreso entro le 24 ore con supporto cardiovascolare. Nota: il bosentan non viene rimosso dal circolo dalla dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri anti-ipertensivi, codice ATC: C02KX01

Meccanismo d'azione

Il bosentan è un duplice antagonista dei recettori dell'endotelina (ERA) con affinità per i recettori dell'endotelina sia A che B (ET_A e ET_B). Il bosentan abbassa la resistenza vascolare sia polmonare che sistemica con conseguente maggiore gittata cardiaca senza però aumentare la frequenza cardiaca.

Il neurormone endotelina-1 (ET-1) è uno dei più potenti vasocostrittori conosciuti ed in grado inoltre di favorire la fibrosi, la proliferazione cellulare, l'ipertrofia e il rimodellamento cardiaci oltre a causare infiammazione. Questi effetti vengono mediati dall'endotelina che si lega ai recettori ET_A e ET_B localizzati nelle cellule della muscolatura liscia vascolare e dell'endotelio. Le concentrazioni di ET-1 nei tessuti e nel plasma aumentano in presenza di numerosi disturbi cardiovascolari e di patologie del tessuto connettivo, tra cui PAH, sclerodermia, insufficienza cardiaca acuta e cronica, ischemia miocardica, ipertensione e aterosclerosi sistemica, indicando che la ET-1 svolge un ruolo patogenetico in queste affezioni. Nei casi di PAH e di insufficienza cardiaca, in assenza di antagonismo dei recettori

dell'endotelina, livelli elevati di ET-1 sono fortemente correlati alla gravità e prognosi di queste affezioni.

Il bosentan è in competizione con ET-1 e altri peptidi ET per il legame con i recettori ET_A e ET_B con un'affinità leggermente superiore per i recettori ET_A (K_i = 4,1–43 nanomolare) rispetto ai recettori ET_B (K_i = 38–730 nanomolare). Il bosentan antagonizza in maniera specifica i recettori ET e non si lega ad altri recettori.

Efficacia

Modelli animali
Nei modelli animali di ipertensione polmonare, la somministrazione orale cronica del bosentan ha ridotto la resistenza vascolare polmonare ed invertito l'ipertrofia vascolare polmonare e ventricolare destra. Nel modello animale di fibrosi polmonare, il bosentan ha ridotto i depositi di collagene nei polmoni.

Efficacia in pazienti adulti affetti da ipertensione arteriosa polmonare
Due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo sono stati condotti su 32 (studio AC-052-351) e 213 (studio AC-052-352, BREATHE-1) pazienti adulti affetti da PAH (ipertensione polmonare primitiva o ipertensione polmonare secondaria soprattutto a sclerodermia) in classe funzionale III-IV OMS. Dopo 4 settimane di somministrazione di 62,5 mg di bosentan due volte al giorno, il dosaggio di mantenimento studiato in questi studi è stato di 125 mg due volte al giorno in AC-052-351 e di 125 mg due volte al giorno e di 250 mg due volte al giorno in AC-052-352.

Bosentan è stato aggiunto alla terapia alla quale era già sottoposto il paziente che poteva comprendere una combinazione di anticoagulanti, vasodilatatori (ad esempio bloccanti del canale del calcio), diuretici, ossigeno e digossina, ma non epoprostenolo. Per quanto riguarda il gruppo di controllo, i pazienti ricevevano placebo oltre a continuare la terapia in corso.

L'endpoint primario di ogni studio è stato il cambiamento della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6-minute walk distance test) dopo 12 settimane, per il primo studio, e dopo 16 settimane per il secondo. In entrambi gli studi, il trattamento con bosentan ha portato ad un aumento significativo della capacità di esercizio fisico. Gli aumenti, corretti per il placebo, della distanza percorsa a piedi rispetto ai valori basali sono risultati rispettivamente di 76 metri (p = 0,02; prova t) e 44 metri (p = 0,0002; test U di Mann-Whitney) all'endpoint primario di ogni studio. Le differenze tra i due gruppi di 125 mg due volte al giorno e di 250 mg due volte al giorno non sono risultate statisticamente significative ma si è notata una tendenza a favore di una maggiore capacità a fare esercizio fisico nel gruppo trattato con 250 mg due volte al giorno.

Il miglioramento della distanza percorsa è risultato chiaro dopo 4 settimane di trattamento e chiaramente evidente dopo 8 settimane di terapia ed è stato mantenuto fino a 28 settimane di trattamento in doppio cieco in un sottogruppo della popolazione scelta.

In un'analisi retrospettiva dei pazienti che hanno risposto al trattamento basata sulla variazione della distanza percorsa, della classe funzionale dell'OMS e della dispnea nei 95 pazienti randomizzati al gruppo trattato con 125 mg di bosentan due volte al giorno negli studi controllati con placebo, si è riscontrato che alla settimana 8, 66 pazienti avevano riportato un miglioramento, 22 erano stabili e 7 erano deteriorati. Dei 22 pazienti con condizioni stabili alla settimana 8, 6 sono migliorati alla settimana 12/16 e 4 deteriorati rispetto all'inizio. Dei 7 pazienti le cui condizioni erano deteriorate alla settimana 8, 3 sono migliorati alla settimana 12/16 e 4 deteriorati rispetto all'inizio dello studio.

I parametri emodinamici sono stati valutati con metodica invasiva solo nel primo studio. Il trattamento con bosentan ha portato ad un aumento significativo dell'indice cardiaco associato ad un abbassamento significativo della pressione arteriosa polmonare, della resistenza vascolare polmonare e della pressione atriale destra media.

Nel gruppo trattato con bosentan è stata osservata una riduzione dei sintomi della PAH. La misurazione della dispnea durante i test del cammino ha dimostrato un miglioramento nei pazienti trattati con bosentan. Nello studio AC-052-352, il 92% dei 213 pazienti è stato classificato come classe funzionale III OMS all'inizio dello studio mentre 8% come classe IV. Il trattamento con bosentan ha comportato un miglioramento della classe funzionale OMS nel 42,4% dei pazienti (placebo 30,4%). Il cambiamento generale della classe funzionale OMS durante entrambi gli studi è risultato significativamente migliore tra i pazienti trattati con bosentan rispetto al gruppo placebo. Il trattamento con bosentan è stato associato ad una significativa diminuzione del tasso di peggioramento clinico rispetto al placebo a 28 settimane (rispettivamente 10,7% contro 37,1%; p = 0,0015).

In uno studio randomizzato, doppio-cieco, multi-centrico, controllato con placebo (AC-052-364 [EARLY]), 185 pazienti con PAH in classe funzionale WHO II (distanza media percorsa nel test dei 6 minuti di marcia al baseline di 435 metri) hanno ricevuto, per 6 mesi, bosentan 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane proseguendo poi con 125 mg due volte al giorno (n = 93) o placebo (n = 92). I pazienti arruolati erano pazienti PAH mai trattati specificatamente (n = 56) o erano pazienti trattati con dosi stabili di sildenafil (n = 29). Gli endpoints co-primari sono stati: la variazione percentuale rispetto al baseline nelle resistenze vascolari polmonari (PVR) e la variazione rispetto al baseline nella distanza percorsa nel test dei 6 minuti di marcia al sesto mese rispetto al placebo.
La tabella sotto illustra le analisi pre specificate del protocollo.

	PVR (dyn.sec/cm^5)		**Test dei 6 minuti di marcia (m)**	
	Placebo (n=88)	Bosentan(n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Valore baseline (BL); media (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Cambio dal BL; media (SD)	128 (465)	–69 (475)	–8 (79)	11 (74)
Effetti del trattamento	–22,6%		19	
95% CL	–34, –10		–4,42	
P-value	< 0,0001		0,0758	

CL = confidence limit (intervallo di confidenza); PVR = pulmonary vascular resistance (resistenze vascolari polmonari); SD = standard deviation (deviazione standard).

Il trattamento con bosentan è stato associato con una riduzione nel tasso di peggioramento clinico, il peggioramento clinico è stato definito da un aggregato di eventi: progressione dei sintomi, ospedalizzazione per PAH e decesso poi comparato a quanto avvenuto nel gruppo placebo (riduzione del rischio proporzionale pari al 77%, 95% intervallo di confidenza [CI] 20-94%, p = 0,0114). L'effetto del trattamento è stato caratterizzato da un miglioramento della componente progressione sintomatica. C'è stata una ospedalizzazione correlata al peggioramento della PAH nel gruppo bosentan e tre ospedalizzazioni nel gruppo placebo. E' avvenuto solo un decesso per ogni gruppo di trattamento durante i sei mesi in doppio cieco dello studio, pertanto non si possono trarre conclusioni sulla sopravvivenza.

I dati a lungo termine si basano su tutti i 173 pazienti trattati con bosentan nella fase controllata e/o passati dal placebo al bosentan nella fase di estensione dell'open-label dello studio EARLY. La durata media del trattamento con bosentan è stata di 3,6± 1,8 anni (fino a 6,1 anni), con il 73% dei pazienti trattati per almeno 3 anni e il 62% per almeno 4 anni. Durante la fase di estensione open-label, se necessario, i pazienti potevano ricevere un trattamento aggiuntivo per la PAH. Alla maggior parte dei pazienti era stata diagnosticata una PAH idiopatica o ereditaria (61%). Complessivamente il 78% dei pazienti è rimasto in classe funzionale OMS II. La stima di sopravvivenza secondo Kaplan Meier è stata del 90% e 85% rispettivamente a 3 e a 4 anni dall'inizio della terapia. Ai medesimi intervalli di tempo l'88% e il 79% dei pazienti non ha presentato un peggioramento della PAH (definito come morte per qualunque causa, trapianto polmonare, settostomia atriale o inizio di terapia con prostanoidi per via endovena o sottocutanea). Gli effetti dovuti al precedente trattamento con placebo nella fase in doppio cieco e ad altre terapie iniziate durante la fase di estensione dell'open-label sono sconosciuti.

In uno studio prospettico, multi-centrico, randomizzato doppio-cieco, placebo-controllato (AC-052-405[BREATHE 5]), in pazienti con PAH classe OMS III e Sindrome di Eisenmenger associata a cardiopatie congenite è stato somministrato bosentan 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane e in seguito 125 mg due volte al giorno per ulteriori 12 settimane (n = 37, di cui 31 presentavano uno shunt bidirezionale a predominanza destro-sinistro). L'obiettivo primario è stato dimostrare che bosentan non peggiora l'ipossiemia. Dopo 16 settimane bosentan ha aumentato, a confronto con placebo (n= 17), la saturazione media di ossigeno dell'1,0% (95% CI – 0,7% – 2,8%) dimostrando che bosentan non ha peggiorato l'ipossiemia. Le resistenze vascolari polmonari medie si sono significativamente ridotte nel gruppo bosentan (con un effetto predominante osservato nel sottogruppo dei pazienti con shunt intracardiaco bidirezionale). Dopo16 settimane, l'aumento medio nella distanza percorsa nel test dei 6 minuti di marcia , corretto con placebo, è stato di 53 metri (p = 0,0079) riflettendo un miglioramento nella capacità di esercizio. Ventisei pazienti hanno continuato a ricevere bosentan nella fase di estensione dell'open-label di 24 settimane (AC-052-409) dello studio BREATHE-5 (durata media del trattamento= 24,4 ± 2,0 settimane) e, in generale, l'efficacia è stata mantenuta.

Uno studio in aperto non comparativo (AC-052-362 [BREATHE-4]) è stato eseguito su 16 pazienti, con ipertensione arteriosa polmonare, in classe funzionale OMS III associata ad infezione HIV. I pazienti sono stati trattati con 62,5 mg di bosentan 2 volte al giorno per 4 settimane e in seguito 125 mg 2 volte al giorno per ulteriori 12 settimane. Dopo 16 settimane di trattamento, ci sono stati significativi miglioramenti, rispetto all'inizio dello studio, nella capacità di esercizio: un aumento medio nella distanza percorsa nel test dei 6 minuti di marcia di + 91,4 metri su 332,6 metri di media all'inizio (p< 0,001).Non si può trarre una conclusione formale relativamente agli effetti del bosentan sulla efficacia dei farmaci antiretrovirali (vedere anche paragrafo 4.4).

Non ci sono studi che dimostrino effetti benefici del trattamento con Tracleer sulla sopravvivenza. Tuttavia lo stato in vita, a lungo termine, è stato registrato per tutti i 235 pazienti trattati nei due studi clinici registrativi controllati con placebo (AC-052-351 e AC-052-352) e/o nelle loro estensioni in aperto non controllate. La durata media dell'esposizione a bosentan è stata di 1,9 anni ± 0,7 anni (minimo: 0,1; massimo: 3,3 anni) e i pazienti sono stati osservati per una media di 2,0 ± 0,6 anni. Alla maggioranza dei pazienti è stata diagnosticata una ipertensione polmonare primitiva (72%) in III classe funzionale OMS (84%). In tutta questa popolazione le stime di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier erano del 93% e del 84% rispettivamente dopo 1 e 2 anni dall'inizio del trattamento con bosentan. Le stime della sopravvivenza erano inferiori nel sottogruppo di pazienti con PAH secondaria a sclerosi sistemica. Le stime possono essere state influenzate dall'inizio del trattamento con epoprostenolo in 43/235 pazienti.

Studi condotti in pazienti in età pediatrica affetti da ipertensione arteriosa polmonare

BREATHE-3 (AC-052-356)
Le compresse rivestite con film di bosentan sono state valutate nel corso di uno studio in aperto, non controllato, in 19 pazienti in età pediatrica affetti da PAH con età compresa tra 3 e 15 anni. Questo studio è stato disegnato fondamentalmente come studio di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2). I pazienti avevano ipertensione polmonare primitiva (10 pazienti), PAH associata a cardiopatie congenite (9 pazienti) ed erano, all'inizio dello studio, in classe funzionale OMS II (n=15, 79%) o classe III (n=4, 21%). I pazienti sono stati suddivisi a seconda del peso in tre gruppi e sottoposti a un dosaggio di circa 2 mg/kg due volte al giorno per 12 settimane. La metà dei pazienti di ogni gruppo assumeva già epoprostenolo per via endovenosa e il dosaggio di epoprostenolo è rimasto costante per tutta la durata dello studio.

I parametri emodinamici sono stati misurati in 17 pazienti. L'indice cardiaco è aumentato di 0,5 L/min/m^2, la pressione arteriosa polmonare media è diminuita di 8 mmHg e le PVR sono diminuite di 389 dyn·sec·cm^{-5}, rispetto all'inizio dello studio. Questi miglioramenti emodinamici, rispetto all'inizio dello studio, sono risultati simili con o senza la cosomministrazione di epoprostenolo. Le variazioni nei parametri dei test di esercizio alla settimana 12, rispetto all'inizio dello studio, sono risultate altamente variabili e nessuna di queste è stata significativa.

FUTURE 1/2 (AC-052-365/AC-052-367)
Il FUTURE 1 è uno studio in aperto, non controllato condotto con compresse dispersibili di bosentan somministrato a una dose di mantenimento di 4 mg/kg due volte al giorno in 36 pazienti dai 2 agli 11 anni. Era stato inizialmente disegnato come uno studio farmacocinetico (vedere paragrafo 5.2) . All'inizio dello studio i pazienti avevano PAH idiopatica (31 pazienti [86%]) o familiare (5 pazienti [14%]) ed erano in classe funzionale OMS II (n=23, 64%) o classe III (n=13, 36%). Nello studio FUTURE 1 l'esposizione mediana al trattamento era di 13,1 settimane (intervallo: da 8,4 a 21,1). A 33 di questi pazienti è stato continuato il trattamento con compresse dispersibili di bosentan al dosaggio di 4 mg/kg due volte al giorno nel corso della fase di estensione non controllata FUTURE 2, con una durata mediana di trattamento di 2,3 anni (intervallo: da 0,2 a 5,0 anni). All'inizio dello studio nel FUTURE 1, 9 pazienti prendevano epoprostenolo. 9 pazienti cominciavano per la prima volta una terapia specifica per la PAH durante lo studio. La stima Kaplan Meier dei pazienti liberi da eventi per il peggioramento della PAH (morte, trapianto polmonare o ospedalizzazione per peggioramento della PAH) a 2 anni era di 78,9%. La stima Kaplan-Meier di sopravvivenza generale a 2 anni era del 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)
In questo studio randomizzato in aperto con compresse dispersibili da 32 mg, 64 bambini dai 3 mesi agli 11 anni di età, con PAH stabile sono stati randomizzati al trattamento con bosentan 2 mg/kg due volte al giorno (n=33) o 2 mg/kg tre volte al giorno (n=31). 43 pazienti (67,2 %) avevano un'età compresa tra i 2 anni e gli 11 anni, 15 (23,4%) avevano tra gli 1 e i 2 anni e 6 pazienti (9,4%) erano dai 3 mesi a 1 anno. Lo studio è stato disegnato principalmente come uno studio farmacocinetico (vedere paragrafo 5.2) e gli obiettivi di efficacia erano solo esplorativi. L'eziologia della PAH in accordo con la classificazione di Dana Point comprendeva PAH idiopatica (46%), ereditaria (3%), PAH successiva a chirurgia cardiaca correttiva (38%) e PAH associata a cardiopatie congenite con shunt sistemico-polmonare, inclusa la sindrome di Eisenmenger (13%). I pazienti erano in classe funzionale OMS I (n=19, 29%), classe II (n=27, 42 %) o in classe III (n=18, 28%) all'inizio del trattamento in studio. All'inizio dello studio i pazienti erano trattati con terapie per la PAH (più frequentemente con inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5[sildenafil] da soli [35,9%], con bosentan da solo [10.9%] e con una combinazione di bosentan, iloprost e sildenafil [10.9%]) e hanno proseguito il loro trattamento per la PAH nel corso dello studio.

All'inizio dello studio meno della metà dei pazienti inclusi assumeva solo bosentan (45,3% = [29/64]) non combinato con altri farmaci per la PAH, il 40,6% (26/64) è rimasto in monoterapia con bosentan durante le 24 settimane dello studio senza avere peggioramenti della PAH. L'analisi della popolazione globale inclusa (64 pazienti) ha mostrato che la maggioranza dei pazienti è rimasta almeno stabile (per esempio, senza deterioramento) sulla base della valutazione della classe funzionale OMS non specifica per pazienti pediatrici (97% nella posologia due volte al giorno e 100% nella posologia tre volte al giorno) e sulla base dell'impressione globale del clinico (94% nella posologia due volte al giorno e 93% nella posologia tre volte al giorno) durante il periodo di trattamento. La stima Kaplan Meier dei pazienti liberi da eventi per il peggioramento della PAH (morte, trapianto polmonare o ospedalizzazione per peggioramento della PAH) alla settimana 24 era del 96,9% e 96,7% nei gruppi con posologia due volte al giorno e con posologia tre volte al giorno, rispettivamente.

Non ci sono state evidenze di alcun beneficio clinico con i 2 mg/kg tre volte al giorno in confronto al dosaggio di 2 mg/kg due volte al giorno.

Studi condotti su neonati con ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN):

FUTURE 4 (AC-052-391)
Si tratta di uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, randomizzato, condotto su neonati pre-termine o nati a termine (età gestazionale 36-42 settimane) con PPHN. I pazienti con risposta subottimale all'inalazione di ossido nitrico (iNO) anche dopo 4 ore di trattamento continuo, sono stati trattati con compresse dispersibili di bosentan 2 mg/kg due volte al giorno (N=13) o placebo (N=8) attraverso sonda nasogastrica come terapia aggiuntiva all'iNO fino al completo svezzamento dall'iNO o fino al fallimento del trattamento (definito come necessità di ossigenazione extra-corporea [ECMO] o inizio di un altro vasodilatatore polmonare) e per un massimo di 14 giorni.

L’esposizione mediana al trattamento in studio è stata di 4,5 giorni (intervallo: 0,5-10,0) nel gruppo bosentan e 4,0 giorni (intervallo 2,5-6,5) nel gruppo placebo.

I risultati non hanno indicato un beneficio addizionale del bosentan in questa popolazione:

- Il tempo mediano necessario al completo svezzamento dall’iNO è stato di 3,7 giorni (95% intervalli di confidenza [CLs] 1,17; 6,95) nel gruppo bosentan e di 2,9 giorni (95% CLs 1,26; 4,23) nel gruppo placebo (p = 0,34).
- Il tempo mediano necessario al completo svezzamento dalla ventilazione meccanica è stato di 10,8 giorni (95% CLs 3,21; 12,21 giorni) nel gruppo bosentan e 8,6 giorni (95% CLs 3,71; 9,66 giorni) nel gruppo placebo (p = 0,24).
- Un paziente nel gruppo bosentan ha avuto fallimento del trattamento (necessità di ECMO come definito nel protocollo), che è stato dichiarato sulla base dell’aumento dei valori dell’Indice di Ossigenazione entro 8h dalla prima assunzione di farmaco. Questo paziente ha recuperato entro i 60 giorni del periodo di follow-up.

Combinazione con epoprostenolo
La combinazione di bosentan ed epoprostenolo è stata analizzata nel corso di due studi: AC-052-355 (BREATHE-2) e AC-052-356 (BREATHE-3). Lo studio AC-052-355 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, bosentan verso placebo, ha arruolato 33 pazienti tutti affetti da grave PAH in terapia concomitante con epoprostenolo. Lo studio AC-052-356 era in aperto non controllato; 10 dei 19 pazienti in età pediatrica sono stati sottoposti a un trattamento concomitante di bosentan e epoprostenolo durante le 12 settimane dello studio. Il profilo di sicurezza della combinazione non ha differito da quello atteso da ogni singolo componente e la terapia di combinazione è risultata ben tollerata sia dai bambini sia dagli adulti. Il beneficio clinico della combinazione non è stato dimostrato.

Sclerosi sistemica con ulcere digitali attive
Due studi randomizzati, doppio cieco, multicentrici, placebo-controllati sono stati condotti in 122 (studio AC-052-401 [RAPIDS-1]) e 190 (studio AC-052-331 [RAPIDS-2]) pazienti adulti con sclerosi sistemica e ulcere digitali (ulcere digitali in atto o una storia clinica di ulcere digitali entro l’anno precedente). Nello studio AC-052-331, i pazienti dovevano avere almeno una ulcera digitale di recente sviluppo e, tra entrambi gli studi, 85% dei pazienti aveva ulcere digitali in atto all’inizio dello studio. Dopo 4 settimane di bosentan 62,5 mg due volte al giorno, la dose di mantenimento di bosentan, in entrambi questi studi è stata 125 mg due volte al giorno. La durata del trattamento in doppio cieco è stata di 16 settimane nello studio AC-052-401 e di 24 settimane nello studio AC-052-331.

I trattamenti di fondo per la sclerosi sistemica e per le ulcere digitali sono stati permessi solo se erano rimasti costanti per almeno un mese prima di iniziare il trattamento e durante il periodo in doppio cieco dello studio.

Il numero di nuove ulcere digitali dall’inizio dello studio alla fine è stato l’end-point primario in entrambi gli studi. Il trattamento con bosentan è risultato in un minor numero di nuove ulcere digitali durante la terapia rispetto al placebo. Nello studio AC-052-401, durante le 16 settimane del trattamento in doppio cieco, i pazienti nel gruppo bosentan hanno sviluppato in media 1,4 nuove ulcere digitali contro 2,7 nuove ulcere digitali dei pazienti del gruppo placebo (p=0,0042). Nello studio AC-052-331 i dati corrispondenti durante le 24 settimane di trattamento in doppio cieco sono stati rispettivamente 1,9 vs. 2,7 nuove ulcere digitali (p=0,0351). In entrambi gli studi nei pazienti trattati con bosentan era meno probabile lo sviluppo di nuove ulcere digitali multiple durante lo studio inoltre era maggiore il tempo per lo sviluppo di ogni nuova ulcera digitale successiva rispetto ai pazienti in placebo. L’effetto del bosentan sulla riduzione del numero delle nuove ulcere digitali è stato più pronunciato nei pazienti con ulcere digitali multiple.

In entrambi gli studi non è stato osservato nessun effetto del bosentan sul tempo di guarigione delle ulcere digitali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica del bosentan è stata documentata principalmente nei soggetti sani. I limitati dati ottenuti nei pazienti mostrano che le concentrazioni di bosentan nei pazienti adulti affetti da PAH sono approssimativamente due volte maggiori rispetto agli adulti sani.

In soggetti sani bosentan dimostra una farmacocinetica dose e tempo dipendente. Clearance e volume di distribuzione diminuiscono con l'aumento delle dosi endovenose e aumentano con il tempo. Dopo la somministrazione orale, l'esposizione sistemica è proporzionale alla dose fino a 500 mg. A dosi orali elevate, C_{max} e il valore AUC aumentano meno che proporzionalmente rispetto alla dose.

Assorbimento

In soggetti sani, la biodisponibilità assoluta del bosentan è di circa il 50% e non è condizionata dal cibo. Le concentrazioni plasmatiche massime si ottengono dopo 3–5 ore.

Distribuzione

Il bosentan è altamente legato (> 98%) alle proteine plasmatiche, soprattutto all'albumina. Il bosentan non penetra gli eritrociti.

Un volume di distribuzione (V_{ss}) di circa 18 litri è stato determinato in seguito alla somministrazione di una dose di 250 mg per endovena.

Biotrasformazione ed eliminazione

Dopo un singolo dosaggio di 250 mg somministrato per endovena, la clearance è risultata di 8,2 L/h. L'emivita dell'eliminazione terminale ($t_{1/2}$) è risultata di 5,4 ore.

In seguito a dosaggio multiplo, le concentrazioni plasmatiche di bosentan diminuiscono gradualmente al 50–65% di quelle riscontrate dopo la somministrazione di una singola dose. Tale diminuzione è probabilmente dovuta all'autoinduzione degli enzimi epatici metabolizzanti. Condizioni di equilibrio dinamico si raggiungono entro 3–5 giorni.

Il bosentan viene eliminato mediante escrezione biliare in seguito al metabolismo nel fegato da parte degli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C9 e CYP3A4. Meno del 3% di una dose orale somministrata viene recuperata nell'urina.

Il bosentan forma tre metaboliti e solo uno di questi è farmacologicamente attivo. Questo metabolita è prevalentemente escreto attraverso la bile immodificato. Nei pazienti adulti l'esposizione al metabolita attivo è maggiore rispetto ai soggetti sani. Nei pazienti con evidente presenza di colestasi, l'esposizione al metabolita attivo può aumentare.

Il bosentan è un induttore del CYP2C9 e del CYP3A4 e possibilmente anche del CYP2C19 e della P-glicoproteina. *In vitro*, il bosentan inibisce la pompa di esportazione dei sali biliari nelle culture di epatociti.

In vitro i dati hanno dimostrato che il bosentan non ha un'azione inibitrice rilevante sugli isoenzimi CYP testati (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Di conseguenza non si prevede che il bosentan aumenti le concentrazioni plasmatiche dei prodotti medicinali metabolizzati da questi isoenzimi.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

In base al range investigato di ogni variabile, non si prevede che la farmacocinetica del bosentan sia influenzata da sesso, peso corporeo, razza o età nella popolazione adulta in misura rilevante.

Popolazione pediatrica
La farmacocinetica è stata studiata nei pazienti pediatrici in 4 studi clinici (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3, FUTURE-4; vedi paragrafo 5.1). A causa dei pochi dati disponibili sui bambini al di sotto dei 2 anni di età, la farmacocinetica rimane non ben caratterizzata in questa categoria di pazienti.

Lo studio AC-052-356 (BREATHE-3) ha valutato dati farmacocinetici di somministrazioni singole e ripetute della formulazione di bosentan in compresse rivestite con film in 19 bambini con età compresa tra i 3 e i 15 anni, affetti da PAH trattati con dosaggi basati sul loro peso corporeo con 2 mg/kg due volte al giorno. In questo studio, l'esposizione al bosentan nel tempo si è ridotta in modo coerente alle note proprietà auto-induttive del bosentan. I valori medi di AUC (CV%) di bosentan nei pazienti pediatrici trattati con 31,25, 62,5 o 125 mg due volte al giorno sono stati rispettivamente di 3.496 (49), 5.428 (79) e 6.124 (27) ng h/mL e sono risultati inferiori rispetto al valore di 8.149 (47) ng h/mL riscontrato nei pazienti adulti affetti da PAH che ricevevano 125 mg due volte al giorno. Allo stato stabile la concentrazione sistemica nei pazienti pediatrici che pesavano tra 10 e 20 kg, tra 20 e 40 kg e oltre i 40 kg era rispettivamente del 43%, del 67% e del 75% della concentrazione sistemica negli adulti.

Nello studio AC-052-365 (FUTURE 1), le compresse dispersibili sono state somministrate a36 bambini con PAH di età compresa da 2 a 11 anni . Non è stata osservata proporzionalità del dosaggio in quanto le concentrazioni plasmatiche del bosentan allo stato stabile e l'AUC erano simili ai dosaggi orali di 2 e 4 mg/kg (AUC_{τ}: 3.577 ng·h/mL e 3.371 ng·h/mL per 2 mg/kg due volte al giorno e per 4 mg/kg due volte al giorno, rispettivamente). L'esposizione media di bosentan in questi pazienti pediatrici era quasi la metà rispetto alla concentrazione in pazienti adulti trattati con un dosaggio di mantenimento di 125 mg due volte al giorno ma presentava una sovrapposizione notevole con l'esposizione ottenuta negli adulti.

Nello studio AC-052-373 (FUTURE 3) utilizzando compresse dispersibili, l'esposizione al bosentan nei pazienti trattati con 2 mg/kg due volte al giorno era comparabile a quella dello studio FUTURE 1. Nella popolazione in generale (n=31) la somministrazione di 2 mg/kg due volte al giorno è risultata in una esposizione giornaliera di 8.535 ng.h/mL (l'AUC_{τ} era di 4.268 ng·h/mL). Nei pazienti tra i 3 mesi e 2 anni di età, l'esposizione giornaliera è stata di 7.879 ng·h/mL; l'AUC_{τ} è stata di 3,939 ng·h/mL (CV: 72%). Nei pazienti tra 3 mesi e 1 anno (n=2), l'AUC_{τ} è stata di 5.914 ng·h/mL (CV: 85%) e nei pazienti tra 1 e 2 anni (n=7) l'AUC_{τ} è stata di 3.507 ng·h/mL (CV: 70%). Nei pazienti con più di 2 anni (n=22) l'esposizione giornaliera era di 8.820 ng·h/mL, l'AUC_{τ} è stata di 4.410 ng·h/mL (CV: 58%). Il dosaggio di bosentan 2 mg/kg per tre volte al giorno non ha aumentato l'esposizione giornaliera, l'esposizione giornaliera era di 7.275 ng·h/mL (CV: 83%, n=27).

Sulla base dei risultati ottenuti negli studi BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 sembra che la concentrazione del bosentan raggiunga un plateau a dosaggi inferiori nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti e che le dosi superiori a 2 mg/kg due volte al giorno (4 mg/kg due volte al giorno o 2 mg/kg tre volte al giorno) non determineranno una concentrazione maggiore del bosentan nei pazienti pediatrici.

Nello studio AC-052-391 (FUTURE 4)] condotto sui neonati le concentrazioni di bosentan sono state aumentate gradualmente e in maniera continua dopo il primo intervallo di dosaggio, risultando in una bassa esposizione (AUC_{0-12} nel sangue intero: 164 ng·h/mL, n=11). Allo stato stabile l'AUC_{τ} nel sangue era di 6.165 ng·h/mL (CV: 133%, n=7), simile all'esposizione osservata nei pazienti adulti con PAH trattati con 125 mg due volte al giorno e prendendo in considerazione un rapporto di distribuzione sangue/plasma di 0,6.

Le conseguenze di questi risultati sull'epatotossicità sono sconosciute. Il sesso e l'uso concomitante di epoprostenolo per via endovenosa non hanno effetto significativo sulla farmacocinetica di bosentan.

Alterata funzionalità epatica
Non sono stati osservati cambiamenti farmacocinetici rilevanti in pazienti con lieve alterazione della funzionalità epatica (Classe A di Child-Pugh). L'AUC di stato stabile del bosentan è risultato del 9% più alto mentre l'AUC del metabolita attivo, Ro 48-5033, del 33% più elevato in pazienti affetti da lieve alterazione della funzionalità epatica rispetto ai volontari sani.

L'impatto di una moderata alterazione della funzionalità epatica (classe Child-Pugh B) sulla farmacocinetica del bosentan e del suo metabolita primario Ro 48-5033 è stata valutata in uno studio che ha riguardato 5 pazienti (classe Child-Pugh B) con ipertensione polmonare associata ad ipertensione portale e 3 pazienti con PAH da altre cause e normale funzionalità epatica. Nei pazienti in classe B di Child-Pugh, l'AUC media (95% CI) allo steady-state di bosentan era di 360 (212-613) ng·h/mL, e quella del metabolita attivo Ro 48-5033 era di 106 (58,4-192) ng·h/mL, cioè valori rispettivamente 4,7 volte e 12,4 volte maggiori rispetto ai pazienti con normale funzionalità epatica (bosentan: AUC media [95% CI]: 76,1 [9,07-638] ng·h/mL; Ro 48-5033: AUC media [95% CI] 8,57 [1,28-57,2] ng·h/mL). Nonostante il ridotto numero di pazienti arruolati e con elevata variabilità, questi dati indicano un marcato incremento dell'esposizione al bosentan ed al suo metabolita primario Ro 48-5033 nei pazienti con moderata alterazione della funzionalità epatica (classe B di Child-Pugh).

La farmacocinetica del bosentan non è stata studiata in pazienti affetti da alterata funzionalità epatica della classe C di Child-Pugh. Tracleer è controindicato nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica da moderata a grave e cioè classe Child-Pugh B o C (vedere paragrafo 4.3).

Alterata funzionalità renale
In pazienti che presentano una grave alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina di 15–30 mL/min), le concentrazioni plasmatiche di bosentan sono diminuite di circa il 10%. I livelli plasmatici dei metaboliti del bosentan sono aumentati di quasi il doppio in questi pazienti rispetto a soggetti con normale funzionalità renale. Non è necessario modificare la dose in pazienti con alterata funzionalità renale. Non vi è una specifica esperienza clinica relativamente ai pazienti sottoposti a dialisi. In base alle proprietà fisicochimiche e all'alto livello di legame proteico, non si prevede che il bosentan venga rimosso dal circolo dalla dialisi in misura significativa (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Uno studio sulla cancerogenicità di 2 anni condotto su topi ha evidenziato un aumento dell'incidenza combinata di adenomi e carcinomi epatocellulari nei topi maschi, ma non nelle femmine, in presenza di concentrazioni plasmatiche di circa 2–4 volte quelle ottenute con la dose terapeutica nell'uomo. Nei ratti, la somministrazione orale di bosentan per un periodo di 2 anni ha prodotto un piccolo aumento significativo dell'incidenza combinata di adenomi e carcinomi delle cellule follicolari tiroidee nei ratti maschi, ma non nelle femmine, trattati a concentrazioni plasmatiche di circa 9–14 volte quelle ottenute con la dose terapeutica nell'uomo. Il bosentan è risultato negativo nei test di genotossicità. E' stato osservato un lieve squilibrio ormonale tiroideo indotto dal bosentan nei ratti. Tuttavia non vi è evidenza del fatto che il bosentan abbia un effetto sulla funzione della tiroide (tiroxina, TSH) negli uomini.

Non è conosciuto l'effetto del bosentan sulla funzione mitocondriale.

È stato dimostrato che il bosentan è teratogeno nei ratti a concentrazioni plasmatiche superiori a 1,5 volte quelle ottenute con la dose terapeutica nell'uomo. Effetti teratogeni, tra cui malformazioni della testa e del viso e dei vasi sanguigni principali, sono risultati dose dipendenti. Le similarità nel modello di malformazioni osservate con altri antagonisti dei recettori ET e in topi in cui è stata rimossa l'ET indicano un effetto di classe. Si devono prendere le dovute precauzioni per le donne in età fertile (vedere paragrafo 4.3, 4.4 e 4.6).

Lo sviluppo di atrofia testicolare tubulare e una compromessa fertilità sono stati associati alla somministrazione di antagonisti dei recettori dell'endotelina nei roditori.

In studi sulla fertilità condotti su ratti maschi e femmine non si sono osservati effetti negativi sul numero di spermatozoi, sulla motilità e vitalità, sulla prestazione durante l'accoppiamento o sulla fertilità, ad esposizioni che sono state rispettivamente di 21 e 43 volte maggiori rispetto ai livelli terapeutici previsti per l'uomo; neppure effetti avversi sullo sviluppo dell'embrione prima dell'impianto o al momento dell'impianto.

Un'incidenza lievemente aumentata di atrofia testicolare tubulare è stata osservata nei ratti trattati con bosentan per via orale a bassi dosaggi come 125 mg/kg/ giorno (circa 4 volte la massima dose raccomandata negli uomini [MRHD] e la più bassa dose testata) per due anni, ma non a dosaggi elevati come 1,500 mg/kg/giorno (circa 50 volte l'MRHD) per 6 mesi. In uno studio sulla tossicità in cui ratti neonati sono stati trattati con bosentan dal quarto giorno *post partum* fino all'età adulta, una diminuzione assoluta del peso dei testicoli e degli epididimi e una riduzione nel numero degli spermatozoi nell'epididimo sono stati osservati dopo lo svezzamento. Il NOAEL è stato di 21 volte (Giorno 21 *post partum*) e di 2,3 volte (Giorno 69 *post partum*) in confronto all'esposizione terapeutica nell'uomo, rispettivamente.

Tuttavia nessun effetto sui parametri ricercati (sviluppo generale, crescita, funzionalità sensoriale e cognitiva, capacità riproduttiva) è stato rilevato nei ratti neonati maschi e femmine ad una esposizione di 7 volte (per i maschi) e di 19 volte (femmine) l'esposizone terapeutica nell'uomo al Giorno 21 *post partum*. In età adulta (69 Giorni *post partum*), non sono stati rilevati effetti del bosentan a 1,3 volte (maschi) e 2,6 volte (femmine) il dosaggio terapeutico nei bambini con PAH.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Amido di mais
Amido pregelatinizzato
Sodio amido-glicolato (Tipo A)
Povidone
Dibeenato di glicerina
Magnesio stearato

Rivestimento:
Ipromellosa
Triacetato di glicerina
Talco
Diossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Etilcellulosa

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni
Per i flaconi in polietilene bianco ad alta densità, utilizzare entro 30 giorni dalla prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Per blister in PVC/PE/PVDC/alluminio:
Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

Per flaconi in polietilene bianco ad alta densità:
Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tracleer 62,5 mg compresse rivestite con film
Blister in PVC/PE/PVDC/alluminio contenenti 14 compresse rivestite con film.
Astucci di cartone contengono 14, 56 o 112 compresse rivestite con film

Flaconi in polietilene ad alta densità bianchi con gel di silice come essiccante, contenenti 56 compresse rivestite con film
Gli astucci di cartone contengono 56 compresse rivestite con film.

Tracleer 125 mg compresse rivestite con film
Blister in PVC/PE/PVDC/alluminio contenenti 14 compresse rivestite con film.
Astucci di cartone contengono 56 o 112 compresse rivestite con film.

Flaconi in polietilene ad alta densità bianchi con gel di silice come essiccante, contenenti 56 compresse rivestite con film
Gli astucci di cartone contengono 56 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tracleer 62,5 mg compresse rivestite con film
EU/1/02/220/001
EU/1/02/220/002
EU/1/02/220/003
EU/1/02/220/007

Tracleer 125 mg compresse rivestite con film
EU/1/02/220/004
EU/1/02/220/005

EU/1/02/220/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Maggio 2002

Data del rinnovo più recente: 20 aprile 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tracleer 32 mg compresse dispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa dispersibile contiene 32 mg di bosentan (sotto forma di monoidrato).

Eccipiente(i) con effetti noti
Ogni compressa dispersibile contiene 3,7 mg di aspartame (E951).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è da considerarsi essenzialmente 'privo di sodio'.

Per la lista completa degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa dispersibile

Compresse a forma di trifoglio di colore da giallo pallido a biancastro, divise in quattro su un lato e con "32" impresso sull'altro lato. La compressa dispersibile è divisibile in quattro parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) per migliorare la capacità di fare esercizio fisico nonché i sintomi in pazienti in classe funzionale WHO III.
E' stato dimostrato che Tracleer è efficace per:

- Ipertensione arteriosa polmonare primitiva (idiopatica ed ereditabile)
- Ipertensione arteriosa polmonare secondaria a sclerodermia senza pneumopatia interstiziale significativa
- Ipertensione arteriosa polmonare associata a shunt sistemico-polmonari congeniti e Sindrome di Eisenmenger

Tracleer ha dimostrato miglioramenti anche in pazienti con ipertensione arteriosa polmonare in classe funzionale WHO II (vedere paragrafo 5.1).

Tracleer è anche indicato per ridurre il numero di nuove ulcere digitali in pazienti con sclerosi sistemica e ulcere digitali attive (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere prese oralmente alla mattina e alla sera, con o senza cibo.

Le compresse dispersibili devono essere poste su un cucchiaio con un po' di acqua, il liquido deve essere mescolato per favorire la dissoluzione prima della diglutizione. Una ulteriore piccola quantità di acqua può essere aggiunta sul cucchiaio e inghiottita dal paziente per essere sicuri che tutto il farmaco sia stato somministrato. Se possibile, bere un bicchiere d'acqua per assicurarsi che tutto il farmaco sia stato ingerito. Se necessario, la compressa dispersibile può essere divisa rompendola lunghe le linee di sezione che sono sulla superficie (vedere paragrafo 6.6).

Le compresse dispersibili sono state studiate solo in pazienti pediatrici. Una comparazione della biodisponibilità tra compresse dispersibili e compresse rivestite con film, eseguita su soggetti adulti, ha mostrato una minore esposizione al bosentan utilizzando le compresse dispersibili (vedi paragrafo 5.2). Pertanto l'uso delle compresse dispersibili negli adulti deve essere riservato a pazienti che non possono usare le compresse rivestite con film.

Posologia

Ipertensione arteriosa polmonare

Il trattamento con Tracleer va iniziato e monitorato solo da un medico che ha esperienza nel trattamento della PAH.
La confezione contiene una Scheda di allerta per il paziente, che fornisce informazioni importanti per la sicurezza di cui il paziente deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Tracleer.

Adulti
Nei pazienti adulti, il trattamento con Tracleer, deve essere iniziato con una dose di 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane ed aumentarla poi al dosaggio di mantenimento di 125 mg due volte al giorno. Le medesime raccomandazioni si applicano alla reintroduzione di Tracleer dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4)

Pazienti pediatrici
I dati di farmacocinetica nei pazienti pediatrici hanno mostrato che le concentrazioni plasmatiche di bosentan nei bambini con PAH con età da 1 anno a 15 anni erano mediamente inferiori rispetto a quelle riscontrate nei pazienti adulti e non erano aumentate dall'incremento della dose di Tracleer oltre 2 mg per kg di peso corporeo o dall'aumento della frequenza della dose da due volte al giorno a tre volte al giorno (vedere paragrafo 5.2). Verosimilmente né aumentando la dose né aumentando la frequenza delle somministrazioni si dovrebbe osservare un ulteriore beneficio clinico.

Sulla base di questi risultati farmacocinetici, quando viene utilizzato in bambini con la PAH di età uguale o superiore a 1 anno, la dose raccomandata di inizio terapia e di mantenimento è di 2 mg/kg al mattino ed alla sera.

Nella pratica clinica usuale nei neonati con ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN), i benefici del bosentan non sono stati dimostrati. Non si possono fare raccomandazioni sulla posologia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Gestione in caso di deterioramento clinico della PAH

In caso di deterioramento clinico (ad esempio diminuzione della distanza percorsa a piedi in 6 minuti di almeno il 10% rispetto ai valori riscontrati prima del trattamento) avvenuto nonostante il trattamento con Tracleer per almeno 8 settimane (dose di mantenimento per almeno 4 settimane), si devono considerare terapie alternative. Tuttavia, alcuni pazienti che non hanno mostrato una risposta dopo 8 settimane di trattamento con Tracleer, potrebbero avere una risposta favorevole dopo un trattamento addizionale di 4–8 settimane.

In caso di deterioramento clinico tardivo nonostante la terapia con Tracleer (cioè dopo diversi mesi di trattamento), è necessario rivalutare il trattamento. Alcuni pazienti che non presentano una buona risposta ad un dosaggio di 125 mg di Tracleer somministrato due volte al giorno potrebbero migliorare la propria capacità di esercizio se la dose viene aumentata a 250 mg due volte al giorno. È indicato effettuare un'attenta valutazione del beneficio/rischio tenendo in considerazione il fatto che la tossicità epatica è dose dipendente (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Sospensione del trattamento

Ci sono scarse esperienze relative alla sospensione improvvisa della terapia con Tracleer in pazienti con PAH. Non esistono prove a sostegno di un grave rimbalzo. Tuttavia, per evitare un eventuale deterioramento clinico dannoso a causa di un potenziale effetto rimbalzo, potrebbe essere necessario ridurre gradualmente il dosaggio (dimezzandolo per un periodo dai 3 ai 7 giorni). Si consiglia di intensificare il monitoraggio del paziente durante il periodo di sospensione del trattamento. Nel caso in cui venga presa la decisione di sospendere il trattamento con Tracleer, tale sospensione va effettuata gradualmente mentre viene introdotta una terapia alternativa.

Sclerosi sistemica con ulcere digitali attive

Il trattamento va iniziato e monitorato solo da un medico esperto nel trattamento della sclerosi sistemica.
La confezione contiene una Scheda di allerta per il paziente, che fornisce informazioni importanti per la sicurezza di cui il paziente deve essere a conoscenza prima e durante il trattamento con Tracleer.

Adulti
Il trattamento con Tracleer va iniziato alla dose di 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane poi aumentato alla dose di mantenimento di 125 mg due volte al giorno. Le medesime raccomandazioni si applicano alla reintroduzione di Tracleer dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4)

L'esperienza derivata da studi clinici controllati in questa indicazione è limitata a 6 mesi (vedere paragrafo 5.1).

La risposta del paziente al trattamento e la necessità di una terapia continuativa dovrebbero essere rivalutate ad intervalli regolari. Deve essere effettuata una attenta valutazione del beneficio/rischio prendendo in considerazione la tossicità epatica del bosentan (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Pazienti pediatrici
Non esistono dati di sicurezza ed efficacia in pazienti sotto i 18 anni di età. Non ci sono dati di farmacocinetica disponibili per Tracleer in pazienti pediatrici con questa malattia.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Tracleer è controindicato in pazienti con disfunzione epatica da moderata a grave (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2). Non è necessario modificare la dose per i pazienti affetti da lieve alterazione della funzionalità epatica (cioè classe A di Child-Pugh) (vedere paragrafo 5.2).

Danno renale

Nei pazienti affetti da alterata funzionalità renale non è necessario modificare il dosaggio. Non è richiesta nessuna modifica del dosaggio per i pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Non è necessario modificare il dosaggio in pazienti di oltre 65 anni.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1
- Alterata funzionalità epatica da moderata a grave, cioè classe B o C di Child-Pugh (vedere paragrafo 5.2)

- Valori basali di aminotransferasi epatica, cioè aspartato aminotransferasi (AST) e/o alanina aminotransferasi (ALT), 3 volte maggiori rispetto al limite superiore della norma (ULN; vedere paragrafo 4.4)
- Uso concomitante della ciclosporina A (vedere paragrafo 4.5)
- Gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Donne in età fertile che non usano un metodo di contraccezione affidabile (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 4.6)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'efficacia di Tracleer non è stata stabilita per i pazienti affetti da PAH grave. È necessario considerare il passaggio ad una terapia raccomandata per la fase grave della malattia (ad es. epoprostenolo) nel caso in cui dovessero deteriorarsi le condizioni cliniche (vedere paragrafo 4.2).

Non è stato determinato l'equilibrio tra benefici e rischi del bosentan nei pazienti con PAH in classe funzionale Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) I.

La terapia con Tracleer va iniziata solo se la pressione arteriosa sistolica sistemica è maggiore di 85 mmHg.

Tracleer non ha dimostrato di avere un effetto benefico sulla guarigione delle ulcere digitali esistenti.

Funzionalità epatica

Aumenti dell'aminotransferasi epatica, cioè aspartato aminotransferasi e alanina aminotransferasi (AST e ALT) associati al bosentan sono dose correlati. Variazioni dei livelli enzimatici epatici si verificano normalmente entro le prime 26 settimane del trattamento però potrebbero anche verificarsi più tardi nel trattamento (vedere paragrafo 4.8). Questi aumenti possono essere in parte dovuti all'inibizione competitiva dell'eliminazione dei sali biliari dagli epatociti ma altri meccanismi, che non sono stati ancora chiaramente definiti, sono probabilmente coinvolti nell'insorgenza della disfunzione epatica. Non sono esclusi l'accumulo di bosentan negli epatociti che porta alla citolisi con danno potenzialmente grave della funzionalità epatica o un meccanismo immunologico. Il rischio di disfunzione epatica potrebbe inoltre essere aumentato se le specialità medicinali inibitrici della pompa di esportazione dei sali biliari,ad esempio rifampicina, glibenclamide e ciclosporina A (vedere paragrafo 4.3 e 4.5), vengono somministrate in concomitanza con il bosentan. Sono però disponibili pochi dati a riguardo.

I livelli di aminotransferasi epatica vanno misurati prima dell'inizio del trattamento e poi ad intervalli mensili durante il trattamento con Tracleer. È inoltre necessario misurare i livelli di aminotransferasi epatica 2 settimane dopo qualsiasi aumento della dose.

Raccomandazioni in caso di aumenti di ALT/AST

Livelli di ALT/AST	**Raccomandazioni per il trattamento e il monitoraggio**
> 3 e ≤ 5 × ULN	Il risultato deve essere confermato con un secondo esame della funzionalità epatica; se i valori vengono confermati deve essere presa la decisione, sulla base della singola persona, di continuare il trattamento con Tracleer, possibilmente a dose ridotta, oppure di, sospendere la somministrazione di Tracleer (vedere paragrafo 4.2). Monitorare i livelli di aminotransferasi almeno ogni 2 settimane. Se tali livelli dovessero tornare ai valori osservati prima del trattamento, valutare la possibilità di continuare o riprendere la terapia con Tracleer a seconda delle condizioni descritte di seguito.
> 5 e ≤ 8 × ULN	Il risultato deve essere confermato con un secondo esame della funzionalità epatica; se i valori vengono confermati, sospendere il trattamento e monitorare i livelli di aminotransferasi almeno ogni 2 settimane. Se i livelli di aminotransferasi ritornano ai valori osservati prima del trattamento, può

	essere considerata la possibilità di riprendere la terapia con Tracleer secondo le condizioni descritte di seguito.
> 8 × ULN	Sospendere il trattamento e non considerare affatto la possibilità di riprendere la terapia con Tracleer.

Nel caso si osservassero sintomi clinici associati di danno epatico, cioè nausea, vomito, febbre, dolori addominali, itterizia, letargia o affaticamento insoliti, sindromi simili all'influenza (artralgia, mialgia, febbre) **sospendere il trattamento e non considerare affatto la possibilità di riprendere la terapia con Tracleer.**

Ripresa del trattamento
Considerare di riprendere il trattamento con Tracleer solo se i benefici potenziali della terapia con Tracleer sono maggiori dei rischi potenziali e quando i livelli di aminotransferasi epatica rientrano nei valori osservati prima del trattamento. Si consiglia di consultare un epatologo. In caso venga ripresa la terapia con Tracleer, è necessario seguire le linee guida descritte dettagliatamente nelparagrafo 4.2. **I livelli di aminotransferasi vanno controllati entro 3 giorni dalla ripresa della terapia, poi dopo altre 2 settimane e, successivamente, in base alle raccomandazioni sopra riportate.**

ULN = upper limit of normal (Reperto al limite superiore della norma)

Concentrazione emoglobinica

Il trattamento con bosentan è stato associato a diminuzioni della concentrazione emoglobinica dose correlata (vedere paragrafo 4.8). Negli studi placebo-controllati queste diminuzioni della concentrazione emoglobinica correlate al bosentan non sono state progressive e si sono stabilizzate dopo le prime 4–12 settimane di trattamento. Si consiglia di controllare le concentrazioni emoglobiniche prima di iniziare il trattamento, ogni mese durante i primi 4 mesi e, successivamente, ad intervalli trimestrali. Nel caso in cui si verificasse una diminuzione della concentrazione emoglobinica clinicamente rilevante, è necessario effettuare un'ulteriore analisi ed altre indagini per determinarne la causa e l'eventuale necessità di sottoporre il paziente ad un trattamento specifico. Nel periodo post-marketing sono stati riportati casi di anemia che hanno richiesto trasfusioni ematiche (vedere paragrafo 4.8).

Donne in età fertile

Tenendo conto che Tracleer può rendere inefficace la terapia contraccettiva ormonale, che l'ipertensione polmonare può aggravarsi durante la gravidanza nonché degli effetti teratogeni osservati negli animali:

- Il trattamento con Tracleer non deve essere iniziato nelle donne in età fertile a meno che non usino metodi anticoncezionali affidabili e abbiano ottenuto un esito negativo nel test di gravidanza prima del trattamento
- Durante il trattamento con Tracleer i contraccettivi ormonali non possono costituire l'unico metodo di contraccezione
- Si raccomanda di eseguire ogni mese il test di gravidanza al fine di individuare precocemente un'eventuale gravidanza

Per ulteriori informazioni vedere i paragrafi 4.5 e 4.6

Malattia veno-occlusiva polmonare

Episodi di edema polmonare sono stati segnalati in pazienti con malattia veno-occlusiva polmonare che utilizzavano vasodilatatori (soprattutto prostacicline). Di conseguenza, in caso compaiano segni di edema polmonare quando il Tracleer è somministrato in pazienti con PAH, deve essere considerata la possibilità che sia associata la malattia veno-occlusiva. Nel periodo post-marketing vi sono stati rari casi di edema polmonare in pazienti trattati con Tracleer che avevano una diagnosi di sospetta malattia veno-occlusiva polmonare.

Pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare con concomitante insufficienza ventricolare sinistra

In pazienti affetti da ipertensione polmonare e concomitante disfunzione ventricolare sinistra non sono stati condotti studi specifici. Tuttavia, 1.611 pazienti (804 trattati con bosentan e 807 trattati con placebo) affetti da grave insufficienza cardiaca cronica (CHF) sono stati trattati per un periodo medio di 1,5 anni durante uno studio controllato con placebo (studio AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). In questo studio si è notata una maggior incidenza di ospedalizzazione per CHF durante le prime 4–8 settimane di trattamento con bosentan, che potrebbe essere dovuta alla ritenzione dei liquidi. Durante questo studio la ritenzione dei liquidi si è manifestata con un immediato aumento di peso, una minore concentrazione di emoglobina e una maggiore incidenza degli edemi agli arti inferiori. Al termine dello studio non sono state riscontrate differenze nelle ospedalizzazioni totali per insufficienza cardiaca cronica e nella mortalità, fra i pazienti trattati con bosentan e quelli del gruppo placebo. Si consiglia di controllare i pazienti in relazione agli eventuali segni di ritenzione dei liquidi (per es. aumento di peso), soprattutto se soffrono anche di una disfunzione sistolica severa. In questo caso, si consiglia di iniziare un trattamento con diuretici o di aumentare le dosi dei diuretici, nel caso in cui tale trattamento fosse già in essere. Il trattamento con i diuretici è consigliato nei pazienti con segni di ritenzione dei liquidi prima dell'inizio del trattamento con Tracleer.

Ipertensione arteriosa polmonare associata ad infezione da HIV

L'esperienza in studi clinici per l'utilizzo di Tracleer in pazienti con PAH associata ad infezione da HIV, trattati con farmaci antiretrovirali, è limitata (vedere paragrafo 5.1). Uno studio di interazione tra bosentan e lopinavir+ritonavir in soggetti sani ha mostrato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di bosentan con il livello massimo raggiunto durante i primi 4 giorni di trattamento (vedere paragrafo 4.5). Quando il trattamento con Tracleer viene iniziato in pazienti che necessitano di inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir, la tollerabilità del Tracleer, per i pazienti deve essere accuratamente monitorata ponendo una speciale attenzione,nelle fasi precoci dell'inizio del trattamento, al rischio di ipotensione e ai test di funzionalità epatica. Quando il bosentan è utilizzato in combinazione con prodotti medicinali antiretrovirali non può essere escluso un aumento a lungo termine del rischio di tossicità epatica e di eventi avversi ematologici. A causa delle potenziali interazioni, correlate all'effetto di induzione del bosentan sul CYP450 (vedere paragrafo 4.5), che potrebbero influire sull'efficacia della terapia antiretrovirale, questi pazienti dovrebbero essere seguiti attentamente anche per quanto riguarda la loro infezione da HIV.

Ipertensione polmonare secondaria a broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

La sicurezza e la tollerabilita di bosentan sono state esaminate in uno studio esplorativo, non controllato, della durata di 12 settimane su 11 pazienti con ipertensione polmonare secondaria a BPCO grave (stadio III della classificazione GOLD).
Sono stati osservati un aumento del volume ventilatorio al minuto ed un calo nella saturazione di ossigeno, e il più frequente evento avverso è stata la dispnea che si è risolta con la sospensione di bosentan.

Uso concomitante di altri prodotti medicinali

Il concomitante uso di Tracleer e ciclosporina A è controindicato (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di Tracleer con glibenclamide, fluconazolo e rifampicina non è raccomandato. Per ulteriori dettagli far riferimento al paragrafo 4.5.

La somministrazione concomitante di Tracleer sia con un inibitore di CYP3A4 che con un inibitore di CYP2C9 va evitata (vedere paragrafo 4.5).

Eccipiente
Le compresse dispersibili Tracleer 32 mg contengono una fonte di fenilalanina (aspartame – E951) la cui assunzione è controindicata nei soggetti affetti da fenilchetonuria. Non sono disponibili dati preclinici e clinici per valutare l'uso dell'aspartame nei bambini di età inferiore alle 12 settimane.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il bosentan è un induttore degli isoenzimi del citocromo P450 (CYP), CYP2C9 e CYP3A4. Dati *in vitro* suggeriscono inoltre un'induzione di CYP2C19. Di conseguenza le concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate da questi isoenzimi si abbasseranno in caso di somministrazione concomitante di Tracleer. Bisogna considerare la possibilità che l'efficacia delle specialità medicinali metabolizzate da questi isoenzimi venga alterata. Il dosaggio di queste sostanze va modificato dopo l'inizio del trattamento, in caso di cambiamento della dose o sospensione del trattamento concomitante con Tracleer.

Il bosentan è metabolizzato da CYP2C9 e CYP3A4. L'inibizione di questi isoenzimi potrebbe far aumentare la concentrazione plasmatica del bosentan (vedere chetoconazolo). L'influenza degli

Fluconazolo ed altri inibitori sia di CYP2C9 che del CYP3A4: La co-somministrazione concomitante di fluconazolo che inibisce soprattutto CYP2C9, ma in una certa misura anche CYP3A4, potrebbe comportare grandi aumenti delle concentrazioni plasmatiche di bosentan. La combinazione non viene raccomandata. Per lo stesso motivo, la somministrazione concomitante di un potente inibitore di CYP3A4 (come il chetoconazolo, l'itraconazolo o il ritonavir) o di un inibitore di CYP2C9 (come il voriconazolo) con Tracleer non è raccomandata.

Ciclosporina A: La co-somministrazione di Tracleer e di ciclosporina A (un inibitore della calcineurina) è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Quando è stata cosomministrata ciclosporina A, le concentrazioni minime iniziali di bosentan erano di circa 30 volte maggiori di quelle misurate dopo la somministrazione del solo bosentan. Allo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche di bosentan erano di 3–4 volte maggiori di quelle raggiunte con il solo bosentan. Il meccanismo di questa interazione è molto probabilmente una inibizione del trasporto proteina-mediato del bosentan all'interno degli epatociti causata dalla ciclosporina. Le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina A (un substrato di CYP3A4) sono diminuite di circa il 50%. Ciò è probabilmente dovuto alla induzione del CYP3A4 causata da bosentan.

Tacrolimus, sirolimus: La co-somministrazione di tacrolimus o sirolimus e Tracleer non è stata studiata nell'uomo, ma la cosomministrazione di tacrolimus o sirolimus e Tracleer può determinare l'aumento concentrazioni plasmatiche di bosentan analogamente alla cosomministrazione di ciclosporina A. La concomitante somministrazione di Tracleer può ridurre le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus e sirolimus. Pertanto, l'uso concomitante di Tracleer e tacrolimus o sirolimus non è consigliabile. I pazienti che necessitano della combinazione dovrebbero essere strettamente monitorati per gli eventi avversi correlati a Tracleer e per le concentrazioni ematiche di tacrolimus e sirolimus.

Glibenclamide: La co-somministrazione di 125 mg di bosentan due volte al giorno per 5 giorni ha diminuito le concentrazioni plasmatiche di glibenclamide (un substrato di CYP3A4) del 40% con una potenziale diminuzione significativa dell'effetto ipoglicemico. Le concentrazioni plasmatiche del bosentan sono anch'esse risultate minori del 29%. È stata inoltre osservata un'incidenza maggiore di aminotransferasi elevata in pazienti sottoposti a terapia concomitante. Sia la glibenclamide che il bosentan inibiscono la pompa di esportazione dei sali biliari, il che spiegherebbe l'elevata aminotransferasi. Questa combinazione non andrebbe usata. Non sono disponibili dati sull'interazione farmaco-farmaco con le altre sulfaniluree.

Rifampicina: In 9 volontari sani, la co-somministrazione per 7 giorni di bosentan 125 mg due volte al giorno insieme alla rifampicina, un potente induttore di CYP2C9 e CYP3A4, riduce le concentrazioni plasmatiche di bosentan del 58%; tale riduzione può raggiungere quasi il 90% in un singolo individuo.

Pertanto, è da aspettarsi una significativa riduzione degli effetti del bosentan quando viene co-somministrato con la rifampicina. L'uso concomitante di rifampicine a Tracleer non è raccomandato. I dati su altri induttori del CYP3A4 come la carbamazepina, il fenobarbitale, la fenitoina e l'erba di San Giovanni non sono disponibili, ma la loro concomitante somministrazione dovrebbe portare ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di bosentan. Una riduzione clinicamente significativa dell'efficacia non può essere esclusa.

Lopinavir+ritonavir (e altri inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir:) La co-somministrazione di 125 mg di bosentan due volte al giorno e di lopinavir+ritonavir 400+100 mg due volte al giorno per 9,5 giorni in volontari sani comporta concentrazioni plasmatiche iniziali di bosentan circa 48 volte più alte di quelle misurate dopo la somministrazione del solo bosentan. Al giorno 9, le concentrazioni plasmatiche di bosentan erano approssimativamente 5 volte più alte di quelle misurate dopo la somministrazione del solo bosentan. L' inibizione causata dal ritonavir del trasporto proteina mediato all'interno degli epatociti e l'inibizione del CYP3A4, con conseguente riduzione della clearance di bosentan, sono molto probabilmente le cause di questa interazione. In caso di somministrazione concomitante di lopinavir+ritonavir, o altri inibitori delle protesi potenziati, la tollerabilità del Tracleer per il paziente deve essere monitorata.

Dopo co-somministrazione di bosentan per 9,5 giorni, le concentrazioni plasmatiche di lopinavir e ritonavir sono diminuite in modo non clinicamente significativo (all'incirca rispettivamente del 14% e del 17%); tuttavia la piena induzione causata dal bosentan potrebbe non essere stata raggiunta e un ulteriore calo degli inibitori delle proteasi non può essere escluso. Si raccomanda un appropriato monitoraggio della terapia HIV. Sono attesi effetti simili con altri inibitori delle proteasi potenziati con ritonavir (vedere paragrafo 4.4).

*Altri agenti antiretrovirali:*Non possono essere fatte specifiche raccomandazioni per quanto concerne altri agenti antiretrovirali disponibili a causa della mancanza di dati. A causa della marcata epatotossicità della nevirapina, che può sommarsi alla tossicità epatica del bosentan, tale combinazione non è raccomandata.

Contraccettivi ormonali: La co-somministrazione di bosentan 125 mg due volte al giorno per 7 giorni con una dose singola di contraccettivo orale contenente noretisterone 1 mg + etinilestradiolo 35 microgrammi diminuisce l'AUC di noretisterone e etinilestradiolo rispettivamente del 14% e del 31%. Tuttavia, la diminuzione della concentrazione ha raggiunto rispettivamente il 56% e 66% in alcuni soggetti. Perciò, a prescindere della via di somministrazione (es. in forma orale, iniettabile, transdermica o impiantabile), i contraccettivi a base di ormoni da soli non sono considerati metodi contraccettivi affidabili (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Warfarina: La co-somministrazione di 500 mg di bosentan due volte al giorno per 6 giorni ha ridotto le concentrazioni plasmatiche sia della S-warfarina (un substrato di CYP2C9) che della R-warfarina (un substrato di CYP3A4) rispettivamente del 29% e del 38%. L'esperienza clinica relativa alla somministrazione concomitante di bosentan e warfarina in pazienti affetti da PAH non ha evidenziato variazioni clinicamente rilevanti dell'International Normalized Ratio (INR) o della dose di warfarina (valore basale rispetto ai risultati ottenuti alla fine di trial clinici). Inoltre, la frequenza delle variazioni del dosaggio di warfarina nel corso degli studi dovuta alle variazioni dell'INR o ad eventi avversi è risultata simile tra i pazienti trattati con bosentan e quelli a cui era stato somministrato il placebo. Non è richiesta alcuna modifica del dosaggio di warfarina e di simili agenti anticoagulanti orali quanto viene iniziata la terapia con il bosentan ma si consiglia di intensificare il monitoraggio di INR soprattutto durante la fase iniziale e il periodo fino alla titolazione.

Simvastatina: La co-somministrazione di 125 mg di bosentan due volte al giorno per 5 giorni ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di simvastatina (un substrato di CYP3A4) e del suo metabolita attivo β-idrossiacido rispettivamente del 34% e del 46%. L'uso concomitante della simvastatina non ha avuto alcun effetto sulle concentrazioni plasmatiche di bosentan. E' necessario considerare il monitoraggio dei livelli di colesterolo e un'eventuale successiva modifica del dosaggio.

Chetoconazolo: La co-somministrazione per 6 giorni di 62,5 mg di bosentan due volte al giorno con chetoconazolo, un potente inibitore di CYP3A4, ha fatto aumentare di circa due volte le concentrazioni plasmatiche di bosentan. Non è ritenuto necessario modificare la dose di Tracleer. Nonostante non sia stato dimostrato in studi *in vivo*, aumenti simili delle concentrazioni plasmatiche di bosentan sono previste con gli altri potenti inibitori di CYP3A4 (come, ad esempio, itraconazolo o ritonavir). Tuttavia, i pazienti che presentano una scarsa metabolizzazione a livello del CYP2C9 quando usano in combinazione un inibitore di CYP3A4, sono esposti ad un rischio di aumento delle concentrazioni plasmatiche di bosentan di elevata entità e di conseguenza a potenziali eventi avversi dannosi.

Epoprostenolo: I dati, limitati, ottenuti da uno studio (AC-052-356, BREATHE-3), nel quale 10 pazienti pediatrici hanno ricevuto in combinazione bosentan ed epoprostenolo indicano che dopo singole o ripetute somministrazioni, i valori di C_{max} e AUC del bosentan sono risultati simili sia nei pazienti sottoposti a infusione continua di epoprostenolo che in quelli non sottoposti a tale trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Sildenafil: La co-somministrazione di Tracleer 125 mg di bosentan due volte al giorno (steady state) e sildenafil 80 mg tre volte al giorno (allo steady state) somministrato contemporaneamente per 6 giorni in volontari sani ha determinato una riduzione del 63% dell'AUC di sildenafil e un aumento del 50% dell'AUC di bosentan. Si raccomanda cautela in caso di cosomministazione.

Tadalafil: Bosentan (125 mg due volte al giorno) ha ridotto l'esposizione sistemica a tadalafil (40 mg una volta al giorno) del 42% e la C_{max} del 27% in seguito alla co-somministrazione di dosi ripetute. Tadalafil non ha influenzato l'esposizione (AUC e C_{max}) a bosentan o ai suoi metaboliti.

Digossina: La co-somministrazione per 7 giorni di 500 mg di bosentan due volte al giorno con digossina ha diminuito i valori AUC, C_{max} e C_{min} della digossina rispettivamente del 12%, 9% e 23%. Il meccanismo di questa interazione potrebbe essere l'induzione della P-glicoproteina. È improbabile che questa interazione abbia importanza clinica.

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo su pazienti adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Studi su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (teratogenicità, embriotossicità; vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di Tracleer in gravidanza. Poiché non si conosce ancora il rischio potenziale per l'uomo. Tracleer è controindicato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Donne in età fertile

Prima di intraprendere un trattamento con Tracleer in pazienti di sesso femminile in età fertile, bisogna accertarsi che la paziente non sia in gravidanza, siano stati adeguatamente consigliati metodi di contraccezione affidabili e che sia stata iniziata una pratica di contraccezione affidabile. Le pazienti ed i prescrittori devono essere consapevoli che, a causa di potenziali interazioni farmacocinetiche, Tracleer può rendere inefficaci i contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.5). Perciò, donne in età fertile non devono utilizzare contraccettivi ormonali (in forma orale, , iniettabile, transdermica o impiantabile) come il solo metodo di contraccezione ma devono utilizzare un metodo di contraccezione affidabile addizionale o alternativo. Nel caso ci sia qualche dubbio su quale contraccettivo consigliare alla singola paziente, si raccomanda un consulto ginecologico. A causa del possibile fallimento della contraccezione ormonale durante il trattamento con Tracleer e considerando che l'ipertensione polmonare peggiora gravemente in gravidanza, si raccomanda di effettuare un test

di gravidanza ogni mese durante tutto il periodo di trattamento con Tracleer per permettere un precoce accertamento di una eventuale gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il bosentan venga escreto nel latte materno umano. L'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento con Tracleer.

Fertilità

Studi condotti su animali hanno evidenziato effetti a livello dei testicoli (vedere paragrafo 5.3). In uno studio effettuato per valutare l'azione del bosentan sulla funzionalità testicolare in pazienti maschi con PAH, 8 pazienti su 24 hanno mostrato una diminuzione nella concentrazione dello sperma dall'inizio dello studio di almeno il 42% dopo 3 o 6 mesi di trattamento con bosentan. Sulla base di queste evidenze e dei dati preclinici non si può escludere che bosentan possa avere un effetto dannoso sulla spermatogenesi negli uomini. Nei bambini maschi un impatto a lungo termine sulla fertilità dopo il trattamento con bosentan non può essere escluso.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati specifici studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, Tracleer potrebbe indurre ipotensione con possibili vertigini, visione offuscata o lipotimia che potrebbero alterare la capacità di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

In 20 studi controllati con placebo, condotti per varie indicazioni terapeutiche, sono stati trattati con bosentan 2.486 pazienti a dosaggi giornalieri compresi tra i 100 mg ed i 2000 mg; 1.838 pazienti sono stati trattati con placebo. La durata media del trattamento è stata di 45 settimane. Le reazioni avverse furono definite come eventi che si presentano in almeno l'1% dei pazienti trattati con bosentan e con una frequenza superiore di almeno lo 0,5% a quanto avvenuto nel gruppo placebo. Le reazioni avverse più frequenti sono: cefalea (11,5%), edema / ritenzione dei fluidi (13,2%), test di funzionalità epatica alterati (10,9%) e anemia / calo dell'emoglobina (9,9%).

Il trattamento con bosentan è stato associato con elevazioni dose-dipendenti delle aminotransferasi epatiche e ad un calo della concentrazione dell'emoglobina (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse osservate nei 20 studi controllati con placebo e nell'esperienza post-marketing con bosentan sono classificati in base alla frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (da ≥1/100 a <1/10); non comune (da ≥1/1.000 a <1/100); raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non conosciuto (i dati a disposizione non permettono la stima)

In ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra tutte le reazioni avverse avvenute e le reazioni avverse avvenute nell'utilizzo per le indicazioni approvate.

Classificazione organo-sistemica	**Frequenza**	**Reazione avversa**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia, calo dell'emoglobina (vedere paragrafo 4.4)
	Non noto	Anemia e calo dell'emoglobina che richiedono trasfusioni ematiche[1]
	Non comune	Trombocitopenia[1]
	Non comune	Neutropenia, leucopenia[1]
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Reazioni di ipersensibilità (che

		includono: dermatite, prurito ed eruzione cutanea)[2]
	Raro	Anafilassi e/o angioedema[1]
Patologie del sistema nervoso	Molto comune Comune	Cefalea[3] Sincope[1,4]
Patologie dell'occhio	Non nota	Visione offuscata[1]
Patologie cardiache	Comune	Palpitazion[1,]i[4]
Patologie vascolari	Comune	Rossore
	Comune	Ipotensione[1]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Congestione nasale[1]
Patologie gastrointestinali	Comune	Reflusso gastroesofageo Diarrea
Patologie epatobiliari	Molto comune	Alterazione dei test di funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4)
	Non comune	Elevazione delle amino transferasi epatiche associate ad epatite (inclusa possibile esacerbazione dell'epatite sottostante) e/o ittero[1] (vedere paragrafo 4.4)
	Raro	Cirrosi epatica,insufficienza epatica[1]
Patologie cutanee e subcutanee	Comune	Eritema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Edema, ritenzione idrica[5]

[1] Dati derivati dall'esperienza post-marketing, frequenze basate su modelli statistici di dati di studi clinici placebo-controllati

[2] Le reazioni di ipersensibilità sono state riferite nel 9,9% dei pazienti trattati con bosentan e nel 9,1% dei pazienti trattati con placebo.

[3] La cefalea è stata riferita nel 11,5% dei pazienti trattati con bosentan e nel 9,8% dei pazienti trattati con placebo.

[4] Questi tipi di reazioni potevano anche essere dovute alla patologia di base.

[5] L'edema o la ritenzione idrica sono stati riferiti nell'13,2% dei pazienti trattati con bosentan e nel 10,9% dei pazienti trattati con placebo.

Nel periodo post-marketing, dopo terapia prolungata con Tracleer, sono stati riferiti in pazienti con molteplici comorbidità ed esposti a molteplici terapie farmacologiche, rari casi di cirrosi epatica non spiegata. Ci sono anche stati rari report di insufficienza epatica. Questi casi rinforzano l'importanza della stretta aderenza al programma di monitoraggio mensile della funzionalità epatica per l'intera durata del trattamento con Tracleer (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Studi clinici non controllati in pazienti pediatrici:

Il profilo di sicurezza nel primo studio pediatrico non controllato eseguito con compresse rivestite (BREATHE 3: n = 19, età mediana 10 anni [intervallo 3-15 anni], in aperto bosentan 2 mg/kg due volte al giorno; durata del trattamento 12 settimane) è stato simile a quello osservato nei trial registrativi eseguiti su pazienti adulti con PAH. Nel BREATHE 3, le reazioni avverse più frequenti sono state rossore (21%), cefalea e alteratazioni nei testi di funzionalità epatica (16% cadauno).

Un'analisi aggregata degli studi pediatrici non controllati condotti nella PAH con compresse dispersibili di bosentan 32 mg (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Estensione) ha incluso un totale di 100 bambini trattati con bosentan 2 mg/kg due volte al giorno (n=33), 2 mg/kg tre volte al giorno (n=31) o

4 mg/kg due volte al giorno (n=36). All'arruolamento 6 pazienti avevano tra i 3 mesi e 1 anno di età, 15 bambini avevano tra 1 e meno di 2 anni di età e 79 avevano tra i 2 e i 12 anni di età. La durata mediana del trattamento è stata di 71,8 settimane (intervallo 0,4-258 settimane).

Il profilo di sicurezza dell'analisi aggregata degli studi pediatrici non controllati era simile a quello osservato negli studi pilota nei pazienti adulti con PAH ad eccezione per le infezioni che erano riportate con maggiore frequenza rispetto agli adulti (69,0% versus 41,3%). Questa differenza nella frequenza delle infezioni potrebbe essere in parte dovuta alla più lunga mediana di esposizione al trattamento nei pazienti pediatrici (mediana di 71,8 settimane) rispetto ai pazienti adulti (mediana di 17,4 settimane). Gli eventi avversi più frequenti sono stati infezioni del tratto superiore delle vie respiratorie (25%), ipertensione (arteriosa) polmonare (20%), nasofaringite (17%), febbre (15%), vomito (13%), bronchite (10%), dolore addominale (10%) e diarrea (10%). Non ci sono state differenze sostanziali nella frequenza degli eventi avversi tra i pazienti con più e con meno di 2 anni; anche se questo dato si basa solo su 21 pazienti con meno di 2 anni, inclusi 6 pazienti tra i 3 mesi e 1 anno di età. Eventi avversi relativi ad anomalie a livello epatico e anemia/riduzione dell'emoglobina sono comparsi nel 9% e nel 5% dei pazienti, rispettivamente.

In uno studio randomizzato controllato verso placebo condotto in pazienti PPHN (FUTURE-4) un totale di 13 neonati sono stati trattati con la formulazione in compresse dispersibili di bosentan al dosaggio di 2 mg/kg due volte al giorno (8 pazienti erano trattati con placebo). La durata mediana del trattamento con bosentan e placebo è stata rispettivamente di 4,5 giorni (intervallo 0,5-10,0 giorni) e 4,0 giorni (intervallo 2,5-6,5 giorni). Gli eventi avversi più frequenti nei gruppi trattati con bosentan e con placebo sono stati rispettivamente anemia e diminuzione dell'emoglobina (7 e 2 pazienti), edema generalizzato (3 e 0 pazienti) e vomito (2 e 0 pazienti).

Anomalie negli esami di laboratorio

Anomalie negli esami epatici

Nel programma clinico, innalzamenti dose dipendenti delle amino transferasi epatiche si sono generalmente verificati nelle prime 26 settimane del trattamento, si sono sviluppati di solito gradualmente e nella maggioranza dei casi sono stati asintomatici. Nel periodo post-marketing sono stati riportati rari casi di cirrosi e insufficienza epatica.

Il meccanismo di questo effetto avverso non è ancora stato chiarito. Potrebbe essere possibile che tali aumenti dell'aminotransferasi si invertano spontaneamente quando si continua il trattamento utilizzando la dose di mantenimento di Tracleer o dopo una riduzione del dosaggio, ma la sospensione o cessazione potrebbe risultare necessaria (vedere paragrafo 4.4).

Negli dati integrati dei 20 studi controllati con placebo, è stato osservato un aumento dei livelli di aminotransferasi epatica > 3 xULN nell'11,2% dei pazienti trattati con il bosentan in confronto al 2,4% dei pazienti che avevano assunto il placebo. Aumenti >8 x ULN sono stati osservati nel 3,6% dei pazienti trattati con bosentan e nello 0,4% dei pazienti trattati con placebo. Gli aumenti delle amino transferasi sono stati associati con aumenti della bilirubinemia (>2 x ULN) senza evidenze di ostruzione biliare nello 0,2% (5 pazienti) dei pazienti trattati con bosentan e nello 0,3% (6 pazienti) dei pazienti trattati con placebo.

In un'analisi aggregata di 100 bambini PAH provenienti da studi pediatrici non controllati FUTURE1/2 e FUTURE 3/Estensione, l'aumento delle aminotransferasi epatiche $\geq 3 \times$ ULN è stato osservato nel 2% dei pazienti.

Nello studio FUTURE-4 che ha incluso 13 neonati con PPHN trattati con bosentan 2 mg/kg due volte al giorno per meno di 10 giorni (intervallo 0,5-10,0 giorni), non si sono osservati casi di innalzamento delle aminotransferasi epatiche $\geq 3 \times$ ULN durante il trattamento, tuttavia si è osservato un caso di epatite tre giorni dopo la fine del trattamento con bosentan.

Emoglobina

Negli studi controllati verso placebo in pazienti adulti una riduzione, rispetto ai livelli di inizio studio, della concentrazione emoglobinica a livelli inferiori a 10g/dL, è stata rilevata nell'8% dei pazienti trattati con bosentan e nel 3,9% dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4).

Nell'analisi aggregata di 100 bambini con PAH arruolati negli studi pediatrici non controllati FUTURE1/2, FUTURE 3/Estensione, una diminuzione della concentrazione di emoglobina al di sotto di 10 g/dL dall'inizio dello studio è stata riportata nel 10% dei pazienti. Non ci sono state diminuzioni al di sotto degli 8 g/dL.

Nello studio FUTURE-4, 6 dei 13 pazienti neonati con PPHN trattati con bosentan hanno manifestato una diminuzione dell'emoglobina durante il trattamento, da valori entro l'intervallo di riferimento all'inizio dello studio fino al disotto del più basso valore del limite.

Segnalazione di sospette reazioni avverse
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del srapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitariè richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di seganalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Il bosentan è stato somministrato in dose singola fino a 2,400 mg a soggetti sani e fino a 2,000 mg al giorno per 2 mesi a pazienti affetti da una patologia diversa dall'ipertensione arteriosa polmonare. La reazione avversa più comunemente riscontrata è stata la cefalea di intensità lieve-moderata.

Un forte sovradosaggio potrebbe provocare ipotensione pronunciata con necessità di supporto cardiovascolare attivo. Durante il periodo post-marketing è stato riportato un caso di sovradosaggio di 10,000 mg di Tracleer presi da un paziente maschio adolescente. Egli ha avuto sintomi di nausea, vomito, ipotensione, vertigini, sudorazione e visione offuscata. Il paziente si è completamente ripreso entro le 24 ore con supporto cardiovascolare. Nota: il bosentan non viene rimosso dal circolo dalla dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri anti-ipertensivi, codice ATC: C02KX01

Meccanismo d'azione

Il bosentan è un duplice antagonista dei recettori dell'endotelina (ERA) con affinità per i recettori dell'endotelina sia A che B (ET_A e ET_B). Il bosentan abbassa la resistenza vascolare sia polmonare che sistemica con conseguente maggiore gittata cardiaca senza però aumentare la frequenza cardiaca.

Il neurormone endotelina-1 (ET-1) è uno dei più potenti vasocostrittori conosciuti ed in grado inoltre di favorire la fibrosi, la proliferazione cellulare, l'ipertrofia e il rimodellamento cardiaci oltre a causare infiammazione. Questi effetti vengono mediati dall'endotelina che si lega ai recettori ET_A e ET_B localizzati nelle cellule della muscolatura liscia vascolare e dell'endotelio. Le concentrazioni di ET-1 nei tessuti e nel plasma aumentano in presenza di numerosi disturbi cardiovascolari e di patologie del tessuto connettivo, tra cui PAH, sclerodermia, insufficienza cardiaca acuta e cronica, ischemia miocardica, ipertensione e aterosclerosi sistemica, indicando che la ET-1 svolge un ruolo patogenetico in queste affezioni. Nei casi di PAH e di insufficienza cardiaca con assenza di antagonismo dei

recettori dell'endotelina, livelli elevati di ET-1 sono fortemente correlati alla gravità e prognosi di queste affezioni.

Il bosentan è in competizione con ET-1 e altri peptidi ET per il legame con i recettori ET_A e ET_B con un'affinità leggermente superiore per i recettori ET_A (K_i = 4,1–43 nanomolare) rispetto ai recettori ET_B (K_i = 38–730 nanomolare). Il bosentan antagonizza in maniera specifica i recettori ET e non si lega ad altri recettori.

Efficacia

Modelli animali
Nei modelli animali di ipertensione polmonare, la somministrazione orale cronica del bosentan ha ridotto la resistenza vascolare polmonare ed invertito l'ipertrofia vascolare polmonare e ventricolare destra. Nel modello animale di fibrosi polmonare, il bosentan ha ridotto i depositi di collagene nei polmoni.

Efficacia in pazienti adulti affetti da ipertensione arteriosa polmonare
Due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo sono stati condotti su 32 (studio AC-052-351) e 213 (studio AC-052-352, BREATHE-1) pazienti adulti affetti da PAH (ipertensione polmonare primitiva o ipertensione polmonare secondaria soprattutto a sclerodermia) in classe funzionale III-IV OMS. Dopo 4 settimane di somministrazione di 62,5 mg di bosentan due volte al giorno, il dosaggio di mantenimento studiato in questi studi è stato di 125 mg due volte al giorno in AC-052-351 e di 125 mg due volte al giorno e di 250 mg due volte al giorno in AC-052-352.

Bosentan è stato aggiunto alla terapia alla quale era già sottoposto il paziente che poteva comprendere una combinazione di anticoagulanti, vasodilatatori (ad esempio bloccanti del canale del calcio), diuretici, ossigeno e digossina, ma non epoprostenolo. Per quanto riguarda il gruppo di controllo, i pazienti ricevevano placebo oltre a continuare la terapia in corso.

L'endpoint primario di ogni studio è stato il cambiamento della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6-minute walk distance test) dopo 12 settimane, per il primo studio, e dopo 16 settimane per il secondo. In entrambi gli studi, il trattamento con bosentan ha portato ad un aumento significativo della capacità di esercizio fisico. Gli aumenti, corretti per il placebo, della distanza percorsa a piedi rispetto ai valori basali sono risultati rispettivamente di 76 metri (p = 0,02; prova t) e 44 metri (p = 0,0002; test U di Mann-Whitney) all'endpoint primario di ogni studio. Le differenze tra i due gruppi di 125 mg due volte al giorno e di 250 mg due volte al giorno non sono risultate statisticamente significative ma si è notata una tendenza a favore di una maggiore capacità a fare esercizio fisico nel gruppo trattato con 250 mg due volte al giorno.

Il miglioramento della distanza percorsa è risultato chiaro dopo 4 settimane di trattamento e chiaramente evidente dopo 8 settimane di terapia ed è stato mantenuto fino a 28 settimane di trattamento in doppio cieco in un sottogruppo della popolazione scelta.

In un'analisi retrospettiva dei pazienti che hanno risposto al trattamento basata sulla variazione della distanza percorsa, della classe funzionale dell'OMS e della dispnea nei 95 pazienti randomizzati al gruppo trattato con 125 mg di bosentan due volte al giorno negli studi controllati con placebo, si è riscontrato che alla settimana 8, 66 pazienti avevano riportato un miglioramento, 22 erano stabili e 7 erano deteriorati. Dei 22 pazienti con condizioni stabili alla settimana 8, 6 sono migliorati alla settimana 12/16 e 4 deteriorati rispetto all'inizio. Dei 7 pazienti le cui condizioni erano deteriorate alla settimana 8, 3 sono migliorati alla settimana 12/16 e 4 deteriorati rispetto all'inizio dello studio.

I parametri emodinamici sono stati valutati con metodica invasiva solo nel primo studio. Il trattamento con bosentan ha portato ad un aumento significativo dell'indice cardiaco associato ad un abbassamento significativo della pressione arteriosa polmonare, della resistenza vascolare polmonare e della pressione atriale destra media.

Nel gruppo trattato con bosentan è stata osservata una riduzione dei sintomi della PAH. La misurazione della dispnea durante i test del cammino ha dimostrato un miglioramento nei pazienti trattati con bosentan. Nel trial AC-052-352, il 92% dei 213 pazienti è stato classificato come classe funzionale III OMS all'inizio dello studio mentre 8% come classe IV. Il trattamento con bosentan ha comportato un miglioramento della classe funzionale OMS nel 42,4% dei pazienti (placebo 30,4%). Il cambiamento generale della classe funzionale OMS durante entrambi gli studi è risultato significativamente migliore tra i pazienti trattati con bosentan rispetto al gruppo placebo. Il trattamento con bosentan è stato associato ad una significativa diminuzione del tasso di peggioramento clinico rispetto al placebo a 28 settimane (rispettivamente 10,7% contro 37,1%; p = 0,0015).

In uno studio randomizzato, doppio-cieco, multi-centrico, controllato con placebo (AC-052-364; [EARLY]), 185 pazienti con PAH in classe funzionale WHO II (distanza media percorsa nel test dei 6 minuti di marcia al baseline di 435 metri) hanno ricevuto, per 6 mesi, bosentan 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane proseguendo poi con 125 mg due volte al giorno (n = 93) o placebo (n = 92). I pazienti arruolati erano pazienti PAH mai trattati specificatamente (n = 56) o erano pazienti trattati con dosi stabili di sildenafil (n = 29). Gli endpoints co-primari sono stati: la variazione percentuale rispetto al baseline nelle resistenze vascolari polmonari (PVR) e la variazione rispetto al baseline nella distanza percorsa nel test dei 6 minuti di marcia al sesto mese rispetto al placebo.
La tabella sotto illustra le analisi pre specificate del protocollo.

	PVR (dyn.sec/cm^5)		**Test dei 6 minuti di marcia (m)**	
	Placebo (n=88)	Bosentan(n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Valore baseline (BL); media (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Cambio dal BL; media (SD)	128 (465)	–69 (475)	–8 (79)	11 (74)
Effetti del trattamento	–22,6%		19	
95% CL	–34, –-10		–4,42	
P-value	< 0,0001		0,0758	

CL = confidence limit (intervallo di confidenza); PVR = pulmonary vascular resistance (resistenze vascolari polmonari); SD = standard deviation (deviazione standard).

Il trattamento con bosentan è stato associato con una riduzione nel tasso di peggioramento clinico, il peggioramento clinico è stato definito da un aggregato di eventi: progressione dei sintomi, ospedalizzazione per PAH e decesso poi comparato a quanto avvenuto nel gruppo placebo (riduzione del rischio proporzionale pari al 77%, 95% intervallo di confidenza [CI] 20-94%, p = 0,0114). L'effetto del trattamento è stato caratterizzato da un miglioramento della componente progressione sintomatica. C'è stata una ospedalizzazione correlata al peggioramento della PAH nel gruppo bosentan e tre ospedalizzazioni nel gruppo placebo. E' avvenuto solo un decesso per ogni gruppo di trattamento durante i sei mesi in doppio cieco dello studio, pertanto non si possono trarre conclusioni sulla sopravvivenza.

I dati a lungo termine si basano su tutti i 173 pazienti trattati con bosentan nella fase controllata e/o passati dal placebo al bosentan nella fase di estensione dell'open-label dello studio EARLY. La durata media del trattamento con bosentan è stata di 3.6± 1.8 anni (fino a 6.1 anni), con il 73% dei pazienti trattati per almeno 3 anni e il 62% per almeno 4 anni. Durante la fase di estensione open-label, se necessario, i pazienti potevano ricevere un trattamento aggiuntivo per la PAH. Alla maggior parte dei pazienti era stata diagnosticata una PAH idiopatica o ereditaria (61%). Complessivamente il 78% dei pazienti è rimasto in classe funzionale OMS II. La stima di sopravvivenza secondo Kaplan Meier è stata del 90% e 85% rispettivamente a 3 e a 4 anni dall'inizio della terapia. Ai medesimi intervalli di tempo l'88% e il 79% dei pazienti non ha presentato un peggioramento della PAH (definito come morte per qualunque causa, trapianto polmonare, settostomia atriale o inizio di terapia con prostanoidi per via endovena o sottocutanea). Gli effetti dovuti al precedente trattamento con placebo nella fase in doppio cieco e ad altre terapie iniziate durante la fase di estensione dell'open-label sono sconosciuti.

In uno studio prospettico, multi-centrico, randomizzato doppio-cieco, placebo-controllato (AC-052-405[BREATHE-5]), in pazienti con PAH classe OMS III e Sindrome di Eisenmenger associata a cardiopatie congenite è stato somministrato bosentan 62,5 mg due volte al giorno per 4 settimane e in seguito 125 mg due volte al giorno per ulteriori 12 settimane (n = 37, di cui 31 presentavano uno shunt bidrezionale a predominanza destro-sinistro),. L'obiettivo primario è stato dimostrare che bosentan non peggiora l'ipossiemia. Dopo 16 settimane bosentan ha aumentato, a confronto con placebo (n=17), la saturazione media di ossigeno dell'1,0% (95% CI – 0,7% – 2,8%) dimostrando che bosentan non ha peggiorato l'ipossiemia. Le resistenze vascolari polmonari medie si sono significativamente ridotte nel gruppo bosentan (con un effetto predominante osservato nel sottogruppo dei pazienti con shunt intracardiaco bidirezionale). Dopo16 settimane, l'aumento medio nella distanza percorsa nel test dei 6 minuti di marcia , corretto con placebo, è stato di 53 metri (p = 0,0079) riflettendo un miglioramento nella capacità di esercizio. Ventisei pazienti hanno continuato a ricevere il trattamento nella fase di estensione dell'open-label di 24 settimane (AC-052-409) dello studio BREATHE-5 (durata media del trattamento= 24.4 ± 2.0 settimane) e, in generale, l'efficacia è stata mantenuta.

Uno studio in aperto non comparativo (AC-052-362 [BREATHE-4]) è stato eseguito su 16 pazienti con ipertensione arteriosa polmonare in classe funzionale OMS III associata ad infezione HIV. I pazienti sono stati trattati con Tracleer 62,5 mg di bosentan 2 volte al giorno per 4 settimane e in seguito 125 mg 2 volte al giorno per ulteriori 12 settimane. Dopo 16 settimane di trattamento, ci sono stati significativi miglioramenti, rispetto all'inizio dello studio, nella capacità di esercizio: un aumento medio nella distanza percorsa nel test dei 6 minuti di marcia di + 91,4 metri su 332,6 metri di media all'inizio (p< 0,001). Non si può definire una conclusione formale relativamente agli effetti del bosentan sulla efficacia dei farmaci antiretrovirali (vedere anche paragrafo 4.4).

Non ci sono studi che dimostrino effetti benefici del trattamento con Tracleer sulla sopravvivenza. Tuttavia lo stato in vita a lungo termine è stato registrato per tutti i 235 pazienti trattati nei due studi clinici registrativi controllati con placebo (AC-052-351 e AC-052-352) e/o nelle loro estensioni in aperto non controllate. La durata media dell'esposizione a bosentan è stata di 1,9 anni ± 0,7 anni (minimo: 0,1; massimo: 3,3 anni) e i pazienti sono stati osservati per una media di 2,0 ± 0,6 anni. Alla maggioranza dei pazienti è stata diagnosticata una ipertensione polmonare primitiva (72%) in III classe funzionale OMS (84%). In tutta questa popolazione le stime di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier erano del 93% e del 84% rispettivamente dopo 1 e 2 anni dall'inizio del trattamento con bosentan. Le stime della sopravvivenza erano inferiori nel sottogruppo di pazienti con PAH secondaria a sclerosi sistemica. Le stime possono essere state influenzate dall'inizio del trattamento con epoprostenolo in 43/235 pazienti.

Studi condotti in pazienti in età pediatrica affetti da ipertensione arteriosa polmonare

BREATHE-3 (AC-052-356)
Le compresse rivestite con film di bosentan sono state valutate nel corso di uno studio in aperto, non controllato, in 19 pazienti in età pediatrica affetti da PAH con età compresa tra i 3 e i 15 anni. I pazienti avevano ipertensione polmonare primitiva (10 pazienti), PAH associata a cardiopatie congenite (9 pazienti) ed erano, all'inizio dello studio, in classe funzionale OMS II (n=15, 79%) o classe III (n=4, 21%). I pazienti sono stati suddivisi a seconda del peso in tre gruppi e sottoposti a un dosaggio di circa 2 mg/kg due volte al giorno per 12 settimane. La metà dei pazienti di ogni gruppo assumeva già epoprostenolo per via endovenosa e il dosaggio di epoprostenolo è rimasto costante per tutta la durata dello studio.

I parametri emodinamici sono stati misurati in 17 pazienti. L'indice cardiaco è aumentato di 0,5 L/min/m^2, la pressione arteriosa polmonare media è diminuita di 8 mmHg e le PVR sono diminuite di 389 dyn·sec·cm^{-5}, rispetto all'inizio dello studio. Questi miglioramenti emodinamici, rispetto all'inizio dello studio, sono risultati simili con o senza la cosomministrazione di epoprostenolo. Le variazioni nei parametri dei test di esercizio alla settimana 12, rispetto all'inizio dello studio, sono risultate altamente variabili e nessuna di queste è stata significativa.

FUTURE 1/2 (AC-052-365/AC-052-367)
Il FUTURE 1 è uno studio in aperto, non controllato condotto con compresse dispersibili di bosentan somministrato a una dose di mantenimento di 4 mg/kg due volte al giorno in 36 pazienti dai 2 agli 11 anni. Era stato inizialmente disegnato come uno studio farmacocinetico (vedere paragrafo 5.2) . All'inizio dello studio i pazienti avevano PAH idiopatica (31 pazienti [86%]) o familiare (5 pazienti [14%]) ed erano in classe funzionale OMS II (n=23, 64%) o classe III (n=13, 36%). Nello studio FUTURE 1 l'esposizione mediana al trattamento era di 13,1 settimane (intervallo: da 8,4 a 21,1). A 33 di questi pazienti è stato continuato il trattamento con compresse dispersibili di bosentan al dosaggio di 4 mg/kg due volte al giorno nel corso della fase di estensione non controllata FUTURE 2, con una durata mediana di trattamento di 2,3 anni (intervallo: da 0,2 a 5,0 anni). All'inizio dello studio nel FUTURE 1, 9 pazienti prendevano epoprostenolo. 9 pazienti cominciavano per la prima volta una terapia specifica per la PAH durante lo studio. La stima Kaplan Meier dei pazienti liberi da eventi per il peggioramento della PAH (morte, trapianto polmonare o ospedalizzazione per peggioramento della PAH) a 2 anni era di 78,9%. La stima Kaplan-Meier di sopravvivenza generale a 2 anni era del 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)
In questo studio randomizzato in aperto con compresse dispersibili da 32 mg, 64 bambini dai 3 mesi agli 11 anni di età, con PAH stabile sono stati randomizzati al trattamento con bosentan 2 mg/kg due volte al giorno (n=33) o 2 mg/kg tre volte al giorno (n=31). 43 pazienti (67,2 %) avevano un'età compresa tra i 2 anni e gli 11 anni, 15 (23,4%) avevano tra gli 1 e i 2 anni e 6 pazienti (9,4%) erano dai 3 mesi a 1 anno. Lo studio è stato disegnato principalmente come uno studio farmacocinetico (vedere paragrafo 5.2) e gli obiettivi di efficacia erano solo esplorativi. L'eziologia della PAH in accordo con la classificazione di Dana Point comprendeva PAH idiopatica (46%), ereditaria (3%), PAH successiva a chirurgia cardiaca correttiva (38%) e PAH associata a cardiopatie congenite con shunt sistemico-polmonare, inclusa la sindrome di Eisenmenger (13%). I pazienti erano in classe funzionale OMS I (n=19, 29%), classe II (n=27, 42 %) o in classe III (n=18, 28%) all'inizio del trattamento in studio. All'inizio dello studio i pazienti erano trattati con terapie per la PAH (più frequentemente con inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5[sildenafil] da soli [35,9%], con bosentan da solo [10.9%] e con una combinazione di bosentan, iloprost e sildenafil [10.9%]) e hanno proseguito il loro trattamento per la PAH nel corso dello studio.

All'inizio dello studio meno della metà dei pazienti inclusi assumeva solo bosentan (45,3%=29/64) non combinato con altri farmaci per la PAH, il 40,6% (26/64) è rimasto in monoterapia con bosentan durante le 24 settimane dello studio senza avere peggioramenti della PAH. L'analisi della popolazione globale inclusa (64 pazienti) ha mostrato che la maggioranza dei pazienti è rimasta almeno stabile (per esempio, senza deterioramento) sulla base della valutazione della classe funzionale OMS non specifica per pazienti pediatrici (97% nella posologia due volte al giorno e 100% nella posologia tre volte al giorno) e sulla base dell'impressione globale del clinico (94% nella posologia due volte al giorno e 93% nella posologia tre volte al giorno) durante il periodo di trattamento. La stima Kaplan Meier dei pazienti liberi da eventi per il peggioramento della PAH (morte, trapianto polmonare o ospedalizzazione per peggioramento della PAH) alla settimana 24 era del 96,9% e 96,7% nei gruppi con posologia due volte al giorno e con posologia tre volte al giorno, rispettivamente.

Non ci sono state evidenze di alcun beneficio clinico con i 2 mg/kg tre volte al giorno in confronto al dosaggio di 2 mg/kg due volte al giorno.

Studi condotti su neonati con ipertensione polmonare persistente del neonato (PPHN):

FUTURE 4 (AC-052-391)
Si tratta di uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, randomizzato, condotto su neonati pre-termine o nati a termine (età gestazionale 36-42 settimane) con PPHN. I pazienti con risposta subottimale all'inalazione di ossido nitrico (iNO) anche dopo 4 ore di trattamento continuo, sono stati trattati con compresse dispersibili di bosentan 2 mg/kg due volte al giorno (N=13) o placebo (N=8) attraverso sonda nasogastrica come terapia aggiuntiva all'iNO fino al completo svezzamento dall'iNO o fino al fallimento del trattamento (definito come necessità di ossigenazione extra-corporea [ECMO] o inizio di un altro vasodilatatore polmonare) e per un massimo di 14 giorni.

L’esposizione mediana al trattamento in studio è stata di 4,5 giorni (intervallo: 0,5-10,0) nel gruppo bosentan e 4,0 giorni (intervallo 2,5-6,5) nel gruppo placebo.

I risultati non hanno indicato un beneficio addizionale del bosentan in questa popolazione:

- Il tempo mediano necessario al completo svezzamento dall’iNO è stato di 3,7 giorni (95% intervalli di confidenza [CLs] 1,17; 6,95) nel gruppo bosentan e di 2,9 giorni (95% CLs 1,26; 4,23) nel gruppo placebo (p = 0,34).
- Il tempo mediano necessario al completo svezzamento dalla ventilazione meccanica è stato di 10,8 giorni (95% CLs 3,21; 12,21 giorni) nel gruppo bosentan e 8,6 giorni (95% CLs 3,71; 9,66 giorni) nel gruppo placebo (p = 0,24).
- Un paziente nel gruppo bosentan ha avuto fallimento del trattamento (necessità di ECMO come definito nel protocollo), che è stato dichiarato sulla base dell’aumento dei valori dell’Indice di Ossigenazione entro 8h dalla prima assunzione di farmaco. Questo paziente ha recuperato entro i 60 giorni del periodo di follow-up.

Combinazione con epoprostenolo
La combinazione di bosentan ed epoprostenolo è stata analizzata nel corso di due studi: AC-052-355 (BREATHE-2) e AC-052-356 (BREATHE-3). Lo studio AC-052-355 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, bosentan verso placebo, ha arruolato 33 pazienti tutti affetti da grave PAH già in terapia concomitante con epoprostenolo. Lo studio AC-052-356 era in aperto non controllato; 10 dei 19 pazienti in età pediatrica sono stati sottoposti a un trattamento concomitante di bosentan e epoprostenolo durante le 12 settimane dello studio. Il profilo di sicurezza della combinazione non ha differito da quello atteso da ogni singolo componente e la terapia di combinazione è risultata ben tollerata sia dai bambini sia dagli adulti. Il beneficio clinico della combinazione non è stato dimostrato.

Sclerosi sistemica con ulcere digitali attive
Due studi randomizzati, doppio cieco, multicentrici, placebo-controllati sono stati condotti in 122 (studio AC-052-401 [RAPIDS-1]) e 190 (studio AC-052-331 [RAPIDS-2]) pazienti adulti con sclerosi sistemica e ulcere digitali (ulcere digitali in atto o una storia clinica di ulcere digitali entro l’anno precedente). Nello studio AC-052-331, i pazienti dovevano avere almeno una ulcera digitale di recente sviluppo e, tra entrambi gli studi, 85% dei pazienti aveva ulcere digitali in atto all’inizio dello studio. Dopo 4 settimane di bosentan 62,5 mg due volte al giorno, la dose di mantenimento di bosentan, in entrambi questi studi è stata 125 mg due volte al giorno. La durata del trattamento in doppio cieco è stata di 16 settimane nello studio AC-052-401 e di 24 settimane nello studio AC-052-331.

I trattamenti di fondo per la sclerosi sistemica e per le ulcere digitali sono stati permessi solo se erano rimasti costanti per almeno un mese prima di iniziare il trattamento e durante il periodo in doppio cieco dello studio.

Il numero di nuove ulcere digitali dall’inizio dello studio alla fine è stato l’end-point primario in entrambi gli studi. Il trattamento con bosentan è risultato in un minor numero di nuove ulcere digitali durante la terapia rispetto al placebo. Nello studio AC-052-401, durante le 16 settimane del trattamento in doppio cieco, i pazienti nel gruppo bosentan hanno sviluppato in media 1,4 nuove ulcere digitali contro 2,7 nuove ulcere digitali dei pazienti del gruppo placebo (p=0,0042). Nello studio AC-052-331 i dati corrispondenti durante le 24 settimane di trattamento in doppio cieco sono stati rispettivamente 1,9 vs. 2,7 nuove ulcere digitali (p=0,0351). In entrambi gli studi nei pazienti trattati con bosentan era meno probabile lo sviluppo di nuove ulcere digitali multiple durante lo studio inoltre era maggiore il tempo per lo sviluppo di ogni nuova ulcera digitale successiva rispetto ai pazienti in placebo. L’effetto del bosentan sulla riduzione del numero delle nuove ulcere digitali è stato più pronunciato nei pazienti con ulcere digitali multiple.

In entrambi gli studi non è stato osservato nessun effetto del bosentan sul tempo di guarigione delle ulcere digitali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica del bosentan è stata documentata principalmente nei soggetti sani. I limitati dati ottenuti nei pazienti mostrano che le concentrazioni di bosentan nei pazienti adulti affetti da PAH sono approssimativamente due volte maggiori rispetto agli adulti sani.

In soggetti sani bosentan dimostra una farmacocinetica dose e tempo dipendente. Clearance e volume di distribuzione diminuiscono con l'aumento delle dosi endovenose e aumentano con il tempo. Dopo la somministrazione orale, l'esposizione sistemica è proporzionale alla dose fino a 500 mg. A dosi orali elevate, C_{max} e il valore AUC aumentano meno che proporzionalmente rispetto alla dose.

Assorbimento

In soggetti sani, la biodisponibilità assoluta del bosentan è di circa il 50% e non è condizionata dal cibo. Le concentrazioni plasmatiche massime si ottengono dopo 3–5 ore.

Distribuzione

Il bosentan è altamente legato (> 98%) alle proteine plasmatiche, soprattutto all'albumina. Il bosentan non penetra gli eritrociti.

Un volume di distribuzione (V_{ss}) di circa 18 litri è stato determinato in seguito alla somministrazione di una dose di 250 mg per endovena.

Biotrasformazione ed eliminazione

Dopo un singolo dosaggio di 250 mg somministrato per endovena, la clearance è risultata di 8,2 L/h. L'emivita dell'eliminazione terminale ($t_{1/2}$) è risultata di 5,4 ore.

In seguito a dosaggio multiplo, le concentrazioni plasmatiche di bosentan diminuiscono gradualmente al 50–65% di quelle riscontrate dopo la somministrazione di una singola dose. Tale diminuzione è probabilmente dovuta all'autoinduzione degli enzimi epatici metabolizzanti. Condizioni di equilibrio dinamico si raggiungono entro 3–5 giorni.

Il bosentan viene eliminato mediante escrezione biliare in seguito al metabolismo nel fegato da parte degli isoenzimi del citocromo P450, CYP2C9 e CYP3A4. Meno del 3% di una dose orale somministrata viene recuperata nell'urina.

Il bosentan forma tre metaboliti e solo uno di questi è farmacologicamente attivo. Questo metabolita è prevalentemente escreto attraverso la bile immodificato. Nei pazienti adulti l'esposizione al metabolita attivo è maggiore rispetto ai soggetti sani. Nei pazienti con evidente presenza di colestasi, l'esposizione al metabolita attivo può aumentare.

Il bosentan è un induttore del CYP2C9 e del CYP3A4 e possibilmente anche del CYP2C19 e della P-glicoproteina. *In vitro*, il bosentan inibisce la pompa di esportazione dei sali biliari nelle culture di epatociti.

In vitro i dati hanno dimostrato che il bosentan non ha un'azione inibitrice rilevante sugli isoenzimi CYP testati (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Di conseguenza non si prevede che il bosentan aumenti le concentrazioni plasmatiche dei prodotti medicinali metabolizzati da questi isoenzimi.

Comparazione tra le formulazioni

In uno studio crossover di farmacocinetica (AC-052-116) 16 soggetti adulti sani hanno ricevuto 62,5 mg di bosentan utilizzando la formulazione in compresse rivestite con film da 62,5 mg oppure 64 mg di bosentan utilizzando la formulazione in compresse dispersibili da 32 mg. In seguito al trattamento con le compresse diapersibili l'esposizione al bosentan è stata inferiore rispetto al trattamento con le compresse rivestite con film (rapporto tra le medie geometriche per $AUC_{0-\infty}$ 0,87 [90% CI: 0,78; 0,97]). T_{max} e $t_{1/2}$ di bosentan non sono stati significativamente influenzati dal tipo di formulazione.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

In base al range investigato di ogni variabile, non si prevede che la farmacocinetica del bosentan sia influenzata da sesso, peso corporeo, razza o età nella popolazione adulta in misura rilevante.

Popolazione pediatrica
La farmacocinetica è stata studiata nei pazienti pediatrici in 4 studi clinici (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3, FUTURE-4; vedi paragrafo 5.1). A causa dei pochi dati disponibili sui bambini al di sotto dei 2 anni di età, la farmacocinetica rimane non ben caratterizzata in questa categoria di pazienti.

Lo studio AC-052-356 (BREATHE-3) ha valutato dati farmacocinetici di somministrazioni singole e ripetute della formulazione di bosentan in compresse rivestite con film in 19 bambini con età compresa tra i 3 e i 15 anni, affetti da PAH trattati con dosaggi basati sul loro peso corporeo con 2 mg/kg due volte al giorno. In questo studio l'esposizione al bosentan nel tempo si è ridotta in modo coerente alle note proprietà auto-induttive del bosentan. I valori medi di AUC (CV%) di bosentan nei pazienti pediatrici trattati con 31,25, 62,5 o 125 mg due volte al giorno sono stati rispettivamente di 3.496 (49), 5.428 (79) e 6.124 (27) ng h/mL e sono risultati inferiori rispetto al valore di 8.149 (47) ng h/mL riscontrato nei pazienti adulti affetti da PAH che ricevevano 125 mg due volte al giorno. Allo stato stabile la concentrazione sistemica nei pazienti pediatrici che pesavano tra 10 e 20 kg, tra 20 e 40 kg e oltre i 40 kg era rispettivamente del 43%, del 67% e del 75% della concentrazione sistemica negli adulti.

Nello studio AC-052-365 (FUTURE 1), le compresse dispersibili sono state somministrate a 36 bambini con PAH di età compresada 2 a 11 anni. Non è stata osservata proporzionalità del dosaggio in quanto le concentrazioni plasmatiche del bosentan allo stato stabile e l'AUC erano simili ai dosaggi orali di 2 e 4 mg/kg (AUC_{τ} 3577 ng·h/mL e 3371 ng·h/mL per 2 mg/kg due volte al giorno e per 4 mg/kg due volte al giorno, rispettivamente).. L'esposizione media di bosentan in questi pazienti pediatrici era quasi la metà rispetto alla concentrazione in pazienti adulti trattati con un dosaggio di mantenimento di 125 mg due volte al giorno ma presentava una sovrapposizione notevole con l'esposizione ottenuta negli adulti.

Nello studio AC-052-373 (FUTURE 3), utilizzando compresse dispersibili, l'esposizione al bosentan nei pazienti trattati con 2 mg/kg due volte al giorno era comparabile a quella dello studio FUTURE 1. Nella popolazione in generale (n=31) la somministrazione di 2 mg/kg due volte al giorno è risultata in una esposizione giornaliera di 8.535 ng.h/mL (l'AUC_{τ} era di 4.268 ng·h/mL). Nei pazienti tra i 3 mesi e 2 anni di età l'esposizione giornaliera è stata di 7.879 ng·h/mL; l'AUC_{τ} è stata di 3,939 ng·h/mL (CV: 72%). Nei pazienti tra 3 mesi e 1 anno (n=2), l'AUC_{τ} è stata di 5.914 ng·h/mL (CV: 85%), e nei pazienti tra 1 e 2 anni (n=7) l'AUC_{τ} è stata di 3.507 ng·h/mL (CV: 70%). Nei pazienti con più di 2 anni (n=22) l'esposizione giornaliera era di 8.820 ng·h/mL, l'AUC_{τ} è stata di 4.410 ng·h/mL (CV: 58%). Il dosaggio di bosentan 2 mg/kg per tre volte al giorno non ha aumentato l'esposizione giornaliera; l'esposizione giornaliera era di 7.275 ng·h/mL (CV: 83%, n=27).

Sulla base dei risultati ottenuti negli studi BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 sembra che la concentrazione del bosentan raggiunga un plateau a dosaggi inferiori nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti e che le dosi superiori a 2 mg/kg due volte al giorno (4 mg/kg due volte al giorno o 2 mg/kg tre volte al giorno) non determineranno una concentrazione maggiore del bosentan nei pazienti pediatrici.

Nello studio AC-052-391 (FUTURE 4) condotto sui neonati le concentrazioni di bosentan sono state aumentate gradualmente e in maniera continua dopo il primo intervallo di dosaggio, risultando in una bassa esposizione (AUC_{0-12} nel sangue intero: 164 ng·h/mL, n=11). Allo stato stabile l'AUC_{τ} nel sangue era di 6.165 ng·h/mL (CV: 133%, n=7), simile all'esposizione osservata nei pazienti adulti con PAH trattati con 125 mg due volte al giorno e prendendo in considerazione un rapporto di distribuzione sangue/plasma di 0,6.

Le conseguenze di questi risultati sull'epatotossicità sono sconosciute. Il sesso e l'uso concomitante di epoprostenolo per via endovenosa non hanno effetto significativo sulla farmacocinetica di bosentan.

Alterata funzionalità epatica
Non sono stati osservati cambiamenti farmacocinetici rilevanti in pazienti con lieve alterazione della funzionalità epatica (Classe A di Child-Pugh). L'AUC di stato stabile del bosentan è risultato del 9% più alto mentre l'AUC del metabolita attivo, Ro 48-5033, del 33% più elevato in pazienti affetti da lieve alterazione della funzionalità epatica rispetto ai volontari sani.

L'impatto di una moderata alterazione della funzionalità epatica (classe Child-Pugh B) sulla farmacocinetica del bosentan e del suo metabolita primario Ro 48-5033 è stata valutata in uno studio che ha riguardato 5 pazienti (classe Child-Pugh B) con ipertensione polmonare associata ad ipertensione portale e 3 pazienti con PAH da altre cause e normale funzionalità epatica. Nei pazienti in classe B di Child-Pugh, l'AUC media (95% CI) allo steady-state di bosentan era di 360 (212-613) ng·h/mL, e quella del metabolita attivo Ro 48-5033 era di 106 (58,4-192) ng·h/mL, cioè valori rispettivamente 4,7 volte e 12,4 volte maggiori rispetto ai pazienti con normale funzionalità epatica (bosentan: AUC media [95% CI]: 76,1 [9,07-638] ng·h/mL; Ro 48-5033: AUC media [95% CI] 8,57 [1,28-57,2] ng·h/mL). Nonostante il ridotto numero di pazienti arruolati e con elevata variabilità, questi dati indicano un marcato incremento dell'esposizione al bosentan ed al suo metabolita primario Ro 48-5033 nei pazienti con moderata alterazione della funzionalità epatica (classe B di Child-Pugh).

La farmacocinetica del bosentan non è stata studiata in pazienti affetti da alterata funzionalità epatica della classe C di Child-Pugh. Tracleer è controindicato nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica da moderata a grave e cioè classe Child-Pugh B o C (vedere paragrafo 4.3).

Alterata funzionalità renale
In pazienti che presentano una grave alterazione della funzionalità renale (clearance della creatinina di 15–30 mL/min), le concentrazioni plasmatiche di bosentan sono diminuite di circa il 10%. I livelli plasmatici dei metaboliti del bosentan sono aumentati di quasi il doppio in questi pazienti rispetto a soggetti con normale funzionalità renale. Non è necessario modificare la dose in pazienti con alterata funzionalità renale. Non vi è una specifica esperienza clinica relativamente ai pazienti sottoposti a dialisi. In base alle proprietà fisicochimiche e all'alto livello di legame proteico, non si prevede che il bosentan venga rimosso dal circolo dalla dialisi in misura significativa (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Uno studio sulla cancerogenicità di 2 anni condotto su topi ha evidenziato un aumento dell'incidenza combinata di adenomi e carcinomi epatocellulari nei topi maschi, ma non nelle femmine, in presenza di concentrazioni plasmatiche di circa 2–4 volte quelle ottenute con la dose terapeutica nell'uomo. Nei ratti, la somministrazione orale di bosentan per un periodo di 2 anni ha prodotto un piccolo aumento significativo dell'incidenza combinata di adenomi e carcinomi delle cellule follicolari tiroidee nei ratti maschi, ma non nelle femmine, trattati a concentrazioni plasmatiche di circa 9–14 volte quelle ottenute con la dose terapeutica nell'uomo. Il bosentan è risultato negativo nei test di genotossicità. E' stato osservato un lieve squilibrio ormonale tiroideo indotto dal bosentan nei ratti. Tuttavia non vi è evidenza del fatto che il bosentan abbia un effetto sulla funzione della tiroide (tiroxina, TSH) negli uomini.

Non è conosciuto l'effetto del bosentan sulla funzione mitocondriale.

È stato dimostrato che il bosentan è teratogeno nei ratti a concentrazioni plasmatiche superiori a 1,5 volte quelle ottenute con la dose terapeutica nell'uomo. Effetti teratogeni, tra cui malformazioni della testa e del viso e dei vasi sanguigni principali, sono risultati dose dipendenti. Le similarità nel modello di malformazioni osservate con altri antagonisti dei recettori ET e in topi in cui è stata rimossa l'ET indicano un effetto di classe. Si devono prendere le dovute precauzioni per le donne in età fertile (vedere paragrafo 4.3, 4.4 e 4.6).

Lo sviluppo di atrofia testicolare tubulare e una compromessa fertilità sono stati associati alla somministrazione di antagonisti dei recettori dell'endotelina nei roditori.

In studi sulla fertilità condotti su ratti maschi e femmine non si sono osservati effetti negativi sul numero di spermatozoi, sulla motilità e vitalità, sulla prestazione durante l'accoppiamento o sulla fertilità, ad esposizioni che sono state rispettivamente di 21 e 43 volte maggiori rispetto ai livelli terapeutici previsti per l'uomo; neppure effetti avversi sullo sviluppo dell'embrione prima dell'impianto o al momento dell'impianto.

Un'incidenza lievemente aumentata di atrofia testicolare tubulare è stata osservata nei ratti trattati con bosentan per via orale a bassi dosaggi come 125 mg/kg/ giorno (circa 4 volte la massima dose raccomandata negli uomini [MRHD] e la più bassa dose testata) per due anni, ma non a dosaggi elevati come 1,500 mg/kg/giorno (circa 50 volte l'MRHD) per 6 mesi. In uno studio sulla tossicità in cui ratti neonati sono stati trattati con bosentan dal quarto giorno *post partum* fino all'età adulta, una diminuzione assoluta del peso dei testicoli e degli epididimi e una riduzione nel numero degli spermatozoi nell'epididimo sono stati osservati dopo lo svezzamento. Il NOAEL è stato di 21 volte (Giorno 21 *post partum*) e di 2,3 volte (Giorno 69 *post partum*) in confronto all'esposizione terapeutica nell'uomo, rispettivamente.

Tuttavia nessun effetto sui parametri ricercati (sviluppo generale, crescita, funzionalità sensoriale e cognitiva, capacità riproduttiva) è stato rilevato nei ratti neonati maschi e femmine ad una esposizione di 7 volte (per i maschi) e di 19 volte (femmine) l'esposizone terapeutica nell'uomo al Giorno 21 *post partum*. In età adulta (69 Giorni *post partum*), non sono stati rilevati effetti del bosentan a 1,3 volte (maschi) e 2,6 volte (femmine) il dosaggio terapeutico nei bambini con PAH.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Calcio idrogeno fosfato anidro
Croscarmellosa sodica
Silicio colloidale anidro
Acido tartarico
Aroma tutti frutti
Aspartame (E951)
Acesulfame potassio
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

Le parti restanti di una compressa dispersibile divisa possono essere conservate a temperatura ambiente e devono essere consumate entro 7 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

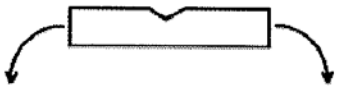
Blister peel-push alluminio / alluminio contenenti 14 compresse dispersibili.
Astucci di cartone contenenti 56 compresse dispersibili.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La compressa dispersibile è contenuta in un blister a prova di bambino.

Ogni compressa dispersibile può essere disciolta in acqua per ottenere un farmaco liquido. A tale scopo collocare la compressa in un cucchiaio con un po' d'acqua, utilizzando acqua sufficiente a coprire l'intera compressa. Quando la compressa si è completamente disciolta, somministrare il liquido al paziente.

Se necessario, la compressa dispersibile può essere divisa spezzandola lungo le linee intagliate sulla superficie. Tenere la compressa tra il pollice e l'indice sui due latiuna delle linee, con la linea rivolta verso l'alto, e spezzare la compressa lungo la linea (vedere figura seguente).



Le parti restanti di una compressa dispersibile divisa possono essere conservate a temperatura ambiente e devono essere consumate entro 7 giorni.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/220/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Maggio 2002

Data del rinnovo più recente: 20 aprile 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV
Bedrijvenlaan 1
2800 Mechelen
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2)

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza inclusi i rapporti epatici per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2. dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il programma informativo consiste in una Scheda di allerta per il paziente che deve essere conservata dal paziente stesso. L'obiettivo della Scheda di allerta per il paziente è quello di informare i pazienti su

informazioni importanti per la sicurezza di cui devono essere consapevoli prima e durante il trattamento con Tracleer.

La scheda di allerta per il paziente *(The Patient Alert Card)*, fornita nella confezione, ha lo scopo di:

- Facilitare la consapevolezza da parte del paziente riguardo la necessità di eseguire regolari controlli ematochimici per la funzionalità epatica.
- Informare il paziente sulla necessità di evitare una gravidanza assicurando che vengano impiegate indonee misure di contraccezione.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
ASTUCCI DI CARTONE CON 14, 56 E 112 COMPRESSE

ASTUCCIO DI CARTONE ESTERNO/BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tracleer 62,5 mg compresse rivestite con film

bosentan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 62,5 mg di bosentan (sotto forma di monoidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
56 compresse rivestite con film
112 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata e dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tracleer 62,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
ASTUCCI DI CARTONE CON 56 E 112 COMPRESSE

ASTUCCIO DI CARTONE ESTERNO/BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tracleer 125 mg compresse rivestite con film

bosentan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 125 mg di bosentan (sotto forma di monoidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film
112 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tracleer 125 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO
ASTUCCI DI CARTONE CON 56 COMPRESSE

ASTUCCIO DI CARTONE ESTERNO/BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tracleer 32 mg compresse dispersibili

bosentan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa dispersibile contiene 32 mg di bosentan (sotto forma di monoidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Aspartame (E951), vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni
L'aspartame (E951) è controindicato nei soggetti affetti da fenilchetonuria

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse dispersibili (14 x 4)

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portatadei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura non superiore ai 25 °C

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/220/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tracleer 32 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL' CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO
ASTUCCI DI CARTONE CON 56 COMPRESSE

ASTUCCIO DI CARTONE ESTERNO ED ETICHETTA DEL FLACONE/ FLACONI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tracleer 62,5 mg compresse rivestite con film

bosentan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 62,5 mg di bosentan (sotto forma di monoidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingoiare l'essiccante

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}
Utilizzare entro 30 giorni dalla prima apertura

Data di apertura:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/220/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tracleer 62,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E DIRETTAMENTE SULLA CONFEZIONE
ASTUCCIO DI CARTONE CON 56 COMPRESSE

ASTUCCIO DI CARTONE ESTERNO ED ETICHETTA DEL FLACONE/ FLACONI

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tracleer 125 mg compresse rivestite con film

bosentan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 125 mg di bosentan (sotto forma di monoidrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

56 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non ingoiare l'essiccante

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}
Utilizzare entro 30 giorni dalla prima apertura

Data di apertura:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/220/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Tracleer 125 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tracleer 62,5 mg compresse

bosentan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag Int

3. DATA DI SCADENZA

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tracleer 125 mg compresse

bosentan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag Int

3. DATA DI SCADENZA

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tracleer 32 mg compresse dispersibili

bosentan

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag Int

3. DATA DI SCADENZA

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

CARTA INFORMATIVA DEL PAZIENTE

((Prima di copertina))

Informazioni Importanti sulla Sicurezza per i Pazienti che assumono Tracleer (bosentan)

Questa scheda contiene informazioni importanti su Tracleer. Legga questa scheda attentamente prima di iniziare il trattamento con Tracleer.

Nome: _____

Medico prescrittore:_____

Rivolgersi al medico in caso si abbiano domande relative a Tracleer.

Janssen-Cilag International NV

((Ultima di copertina))

Contraccezione

Lei abitualmente prende o usa contraccettivi ?

☐Si_____☐No

Se si, scriva i loro nomi qui:

_____

_____

Porti questa scheda al suo medico curante o ginecologo alla prossima visita e lui/lei sarà in grado di consigliarla sulla necessità di usare metodi contraccettivi addizionali o alternativi.

((Interno di copertina 1))

Se lei è una donna in età fertile, legga questa pagina con attenzione

Gravidanza

Tracleer può danneggiare lo sviluppo del feto. Quindi lei non deve assumere Tracleer se è in gravidanza e non deve restare in gravidanza mentre assume Tracleer.

Inoltre, se lei soffre di ipertensione polmonare, la gravidanza può aggravare severamente i sintomi della malattia. Se lei sospetta di poter essere in gravidanza, lo dica al suo medico curante o ginecologo.

Contraccezione

La contraccezione di tipo ormonale - come i contraccettivi orali o pillole contraccetive, ormoni per via iniettiva, impianti o cerotti cutanei contraccettivi, non prevengono in maniera affidabile la gravidanza nelle donne che assumono Tracleer. Lei ha bisogno di usare un metodo di barriera contraccettivo – come il profilattico, il diaframma o la spugna vaginale – in aggiunta a ciascuno di questi tipi di contraccettivi ormonali. Si assicuri di discutere ogni possibile domanda con il suo medico curante o con il ginecologo – completi i dati richiesti sul retro di questa scheda e la porti al suo medico curante o ginecologo alla prossima visita.

Lei deve effettuare un test di gravidanza prima di iniziare Tracleer e ogni mese durante il trattamento anche se non pensa di essere in gravidanza.

Data del primo test mensile:_____

((Interno copertina 2))

Analisi del sangue per la funzione epatica

E stato riscontrato che alcuni pazienti sottoposti al trattamento con Tracleer presentavano esiti anomali negli esami per la funzionalità epatica. Durante il trattamento con Tracleer il medico provvederà a richiedere esami del sangue al fine di controllare con regolarità eventuali cambiamenti della funzionalità epatica..

Ricordare di fare ogni mese l'esame del sangue per la funzionalità epatica. Dopo un aumento della dose, verrà effettuato un esame addizionale dopo 2 settimane.

Data del primo esame mensile:_____

Il suo programma mensile di analisi del sangue per il fegato:

☐ Gen _____	☐ Mag _____	☐ Set _____
☐ Feb _____	☐ Giu _____	☐ Ott _____
☐ Mar _____	☐ Lug _____	☐ Nov _____
☐ Apr _____	☐ Ago _____	☐ Dic _____

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Tracleer 62,5 mg compresse rivestite con film
Bosentan

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei:
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Tracleer e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Tracleer
3. Come prendere Tracleer
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tracleer
6. Contenuto della confezione ed altre informazioni

1. Che cos'è Tracleer e a cosa serve

Le compresse di Tracleer contengono bosentan che naturalmente blocca un ormone chiamato endotelina-1 (ET-1), che comporta un restringimento dei vasi sanguigni, Tracleer comporta, quindi, una dilatazione dei vasi ed appartiene alla classe di medicinali denominata "antagonisti del recettore dell'endotelina".

Tracleer è usato per trattare:
- **Ipertensione arteriosa polmonare** (PAH): la PAH è una malattia caratterizzata da un severo restringimento dei vasi sanguigni del polmone con conseguente aumento di pressione nei vasi sanguigni che portano il sangue dal cuore ai polmoni (arterie polmonari). Questa pressione riduce la quantità di ossigeno che può passare nel sangue attraverso i polmoni, rendendo l'attività fisica più difficoltosa. Tracleer allarga le arterie polmonari, facilitando il pompaggio del sangue al loro interno da parte del cuore; ciò determina una riduzione della pressione sanguigna ed un'attenuazione dei sintomi.

Tracleer è usato per trattare pazienti affetti da PAH in classe III, per migliorare la capacità di esercizio (possibilità di svolgere attività fisica) ed i sintomi. La "classe" riflette la gravità della malattia: "classe III" comporta una marcata limitazione nell'attività fisica. Alcuni miglioramenti sono stati evidenziati anche in pazienti PAH in classe II. "Classe II" comporta delle minori limitazioni nell'attività fisica. La PAH per la quale Tracleer è indicato può essere:
- primaria (senza una causa identificabile o familiare);
- causata dalla sclerodermia (definita anche sclerosi sistemica, una malattia caratterizzata da un'anormale crescita del tessuto connettivo che sostiene la cute ed altri organi);
- causata da difetti congeniti (innati) del cuore con shunts (vie di passaggio anormali) che determinano un flusso anormale di sangue attraverso il cuore ed i polmoni.

- **Ulcere digitali**: (lesione delle dita di mani e piedi) in pazienti adulti con una condizione chiamata sclerodermia. Tracleer riduce il numero delle nuove ulcere delle dita di mani e piedi.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Tracleer

Non prenda Tracleer:
- **se è allergico al bosentan** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- **se ha disturbi epatici** (chiedere al proprio medico)
- **se è in stato di gravidanza o lo può diventare** poiché non usa metodi anticoncezionali affidabili. Per favore legga le informazioni riportate in "Contraccettivi" e in "Altri farmaci e Tracleer"
- **se è in trattamento con ciclosporina A** (un farmaco usato dopo un trapianto d'organo o per il trattamento della psoriasi)

In uno di questi casi, riferire al proprio medico.

Avvertenze e precauzioni
Esami richiesti dal medico prima del trattamento con Tracleer
- un esame del sangue per verificare la sua funzionalità epatica
- un esame del sangue per controllare la presenza di anemia (emoglobina bassa)
- un test di gravidanza se lei è una donna in età fertile

In alcuni pazienti in terapia con Tracleer sono state riscontrate delle anormalità riguardo i test per la funzionalità epatica ed anemia (emoglobina bassa).

Esami che il suo dottore le prescriverà durante il trattamento
Durante il trattamento con Tracleer il medico provvederà a richiedere regolarmente esami del sangue, in modo tale da controllare eventuali cambiamenti della funzionalità epatica e della concentrazione di emoglobina.

Per tutti questi esami fare riferimento anche alla Carta Informativa del Paziente (contenuta nella sua confezione di compresse di Tracleer). È importante che lei si sottoponga a questi esami del sangue ad intervalli regolari durante l'intero periodo di somministrazione di Tracleer. Si consiglia di annotare sulla Carta Informativa del Paziente la data dell'esame più recente e anche quella del prossimo esame previsto (chiedere la data al medico), così da non dimenticare la data dell'esame successivo.

Esami del sangue per la funzionalità epatica:
Verranno effettuati ogni mese per tutta la durata del trattamento con Tracleer. In seguito ad incremento del dosaggio verrà effettuato un esame addizionale dopo 2 settimane.

Esami del sangue per l'anemia
Verranno effettuati ogni mese per i primi 4 mesi del trattamento e successivamente ogni 3 mesi, in quanto i pazienti che assumono Tracleer possono sviluppare condizioni anemiche.

Se questi risultati dovessero essere anomali, il medico potrebbe decidere di ridurre la dose o sospendere il trattamento con Tracleer ed effettuare ulteriori esami per determinarne la causa.

Bambini ed adolescenti
Tracleer non è raccomandato nei pazienti pediatrici con sclerosi sistemica ed ulcere digitali attive. Per favore vedere anche il paragrafo 3. Come prendere Tracleer.

Altri farmaci e Tracleer
Si raccomanda di informare il medico o il farmacista nel caso lei stia assumendo o abbia recentemente assunto altri medicinali, anche quelli acquistati senza prescrizione medica. È importante, soprattutto, informare il medico se sta prendendo:
- ciclosporina A (un farmaco utilizzato dopo trapianti e per il trattamento della psoriasi) che non deve essere usato insieme a Tracleer.

- sirolimus o tacrolimus, che sono farmaci usati dopo trapianti, il cui uso insieme a Tracleer non è raccomandato.
- glibenclamide (un farmaco per il diabete), rifampicina (un farmaco per la tubercolosi), fluconazolo (un farmaco per il trattamento di infezioni da funghi), ketoconazolo (un farmaco usato per il trattamento della sindrome di Cushing) o nevirapina (un farmaco per l'HIV), in quanto l'uso di queste medicine insieme a Tracleer non è raccomandato.
- altri farmaci per il trattamento dell'infezione da HIV che possono richiedere un monitoraggio speciale se utilizzati insieme a Tracleer.
- contraccettivi ormonali, che non sono efficaci come unico metodo di contraccezione quando lei assume Tracleer. All'interno della confezione di compresse Tracleer troverà una Carta Informativa del Paziente che dovrà leggere attentamente. Il medico curante e/o il ginecologo stabilirà il metodo contraccettivo appropriato per lei.
- altri medicinali per il trattamento dell'ipertensione polmonare: sildenafil e tadalafil;
- warfarin (un agente anticoagulante);
- simvastatina (usata per trattare l'ipercolesterolemia).

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Tracleer non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, Tracleer potrebbe indurre ipotensione (riduzione della sua pressione sanguigna) che può farla sentire instabile e, influenzare la sua vista e la sua capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. Pertanto se lei avverte un senso di vertigine o le si offusca la vista durante il trattamento con Tracleer, non guidi o non utilizzi strumenti o macchinari di alcun genere.

Donne in età fertile
NON assumere Tracleer se lei è in gravidanza o ha pianificato di esserlo.

Test di gravidanza
Tracleer può nuocere al nascituro concepito prima o durante il trattamento. Se lei è una donna in età fertile, il suo medico le chiederà di effettuare un test di gravidanza prima di iniziare l'assunzione di Tracleer e di effettuarlo, quindi, regolarmente durante il trattamento con Tracleer.

Contraccettivi
Se lei è una donna in età fertile, utilizzi un affidabile metodo di controllo della nascita (contraccettivo) mentre prende Tracleer. Poiché Tracleer potrebbe rendere inefficace la contraccezione ormonale (ad esempio contraccettivi orali, iniettabili, impiantabili o cerotti cutanei), questo metodo da solo non è affidabile. Quindi, se lei usa contraccettivi ormonali deve usare un metodo di barriera (es. profilattico femminile, diaframma, spugna contraccettiva oppure anche il suo partner deve utilizzare il profilattico). All'interno della sua confezione di compresse Tracleer troverà una Carta Informativa del Paziente. Lei dovrà riempire questa carta e portarla al suo medico alla prossima visita, in questo modo il medico curante o il ginecologo potranno valutare se lei ha bisogno di affidabili metodi contraccettivi addizionali o alternativi. Si raccomanda di effettuare un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento con Tracleer se lei è in età fertile.

Informi immediatamente il medico in caso di gravidanza subentrata durante il trattamento con Tracleer e se si prevede di dare inizio ad una gravidanza nell'immediato futuro.

Allattamento
Informi immediatamente **il medico se sta allattando**. Si consiglia di interrompere l'allattamento al seno in caso venga prescritto Tracleer in quanto non si sa se tale farmaco viene escreto nel latte delle donne che lo assumono.

Fertilità
Se lei è un uomo che assume Tracleer è possibile che questo medicinale riduca la conta degli spermatozoi. Non si può escludere che questo potrebbe compromettere la sua possibilità di concepire un figlio. Parli con il suo dottore se ha domande su questo argomento.

Tracleer contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è da considerarsi essenzialmente 'privo di sodio'.

3. Come prendere Tracleer

Il trattamento con Tracleer va iniziato e monitorato solo da un medico che ha esperienza nel trattamento della PAH o della sclerosi sistemica. Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Tracleer con cibo e bevande
Tracleer può essere preso a digiuno o a stomaco pieno.

Dose raccomandata

Adulti
Negli adulti il trattamento ha inizio normalmente con l'assunzione di una compressa da 62,5 mg due volte al giorno (mattina e sera) per le prime 4 settimane; in seguito il medico consiglierà solitamente di assumere una compressa da 125 mg due volte al giorno a seconda della risposta a Tracleer riscontrata.

Bambini ed adolescenti
La dose raccomandata nei bambini è solo per la PAH. Per bambini di età uguale o maggiore a 1 anno il trattamento con Tracleer ha inizio normalmente con l'assunzione di 2 mg per kg di peso corporeo due volte al giorno (mattina e sera); il dosaggio successivo verrà consigliato dal medico.

Si prega di predere nota che Tracleer è disponibile anche nella formulazione di compresse dispersibili di 32 mg, che permettono una maggiore facilità di corretto dosaggio nei bambini e nei pazienti con basso peso corporeo o con difficoltà a deglutire le compresse rivestite.

Se lei ha l'impressione che gli effetti del Tracleer siano troppo forti o troppo deboli, parli con il suo medico allo scopo di valutare se vi è la necessità di cambiare la posologia.

Come prendere Tracleer

Assumere le compresse (mattina e sera) deglutendole con acqua. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo.

Se prende più Tracleer di quanto deve
In caso abbia assunto più compresse di quante prescritte, consulti immediatamente il medico.

Se si dimentica di prendere Tracleer
In caso si sia dimenticato di assumere Tracleer, prenda una compressa non appena si ricorda e poi assuma le compresse agli orari normali. Non prenda una dose doppia per compensare eventuali dimenticanze.

Se smette di prendere Tracleer
La sospensione improvvisa del trattamento con Tracleer potrebbe comportare un aggravamento dei sintomi. Non sospenda tale trattamento a meno che ciò non venga richiesto dal medico. Il proprio medico potrebbe consigliarle di ridurre la dose nell'arco di alcuni giorni prima di sospendere definitivamente il trattamento con Tracleer.

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più gravi connessi con il Tracleer sono:
- Alterata funzionalità epatica che può interessare più di 1 utilizzatore su 10
- Anemia (riduzione dei valori negli esami del sangue) che può interessare 1 utilizzatore su 10. L'anemia, occasionalmente, necessita di una trasfusione di sangue

I valori risultanti dagli esami del fegato e del sangue devono essere controllati durante il trattamento con Tracleer (vedere paragrafo 2). E' importante che lei faccia questi controlli così come prescritto dal suo medico.

I segni di un non corretto funzionamento del suo fegato includono:
- nausea (impulso a vomitare)
- vomito
- febbre (temperatura elevata)
- dolori allo stomaco (addome)
- ittero (ingiallimento della pelle o della sclera, ossia la parte bianca dell'occhio)
- urina di colore scuro
- prurito della pelle
- letargia o affaticamento (stanchezza o spossatezza inusuali)
- sindrome simil-influenzale (dolori alle articolazioni e ai muscoli con febbre)

Se nota uno di questi segni **lo dica immediatamente al suo medico**.

Altri effetti indesiderati:

Molto comuni (possono colpire **più di una persona su 10**):

- Cefalea (mal di testa)
- Edema (gonfiore delle gambe e delle caviglie o altri segni dovuti a ritenzione dei liquidi)

Comuni (possono colpire **una persona su 10**):

- Aspetto arrossato o arrossamento della pelle
- Reazioni di ipersensibilità (che includono infiammazione della pelle, prurito e eruzione cutanea)
- Malattia da reflusso gastroesofageo (reflusso acido)
- Diarrea
- Sincope (svenimento)
- Palpitazioni (battiti del cuore veloci o irregolari)
- Pressione sanguigna bassa
- Congestione nasale

Non comuni (possono colpire **una persona su 100**):

- Trombocitopenia (basso numero di piastrine nel sangue)
- Neutropenia/leucopenia (basso numero di globuli bianchi)
- Alterazioni nei test di funzionalità epatica associati a epatite (infiammazione del fegato) inclusa possibile esacerbazione dell'epatite sottostante e/o ittero (ingiallimento della cute o della parte bianca dell'occhio)

Rari (possono colpire **una persona su 1000**):

- Anafilassi (reazione allergica generalizzata), angioedema (gonfiore, più comune intorno ad occhi, labbra, lingua o gola)
- Cirrosi, insufficienza epatica grave (grave disturbo della funzionalità del fegato)

È stata inoltre riferita visione offuscata, con una frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e adolescenti
Gli effetti indesiderati che sono stati riportati nei bambini trattati con Tracleer sono gli stessi di quelli degli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tracleer

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad".
Per i flaconi in polietilene bianco ad alta densità, utilizzare entro 30 giorni dalla prima apertura.

Per i blister in PVC/PE/PVDC/alluminio:
Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

Per i flaconi in polietilene bianco ad alta densità:
Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione ed altre informazioni

Cosa contiene Tracleer

- **Tracleer 62,5 mg compresse rivestite con film:** Il principio attivo è il bosentan monoidrato. Ogni compressa contiene 62,5 mg di bosentan (monoidrato).
- **Gli altri componenti** all'interno della compressa sono: amido di mais, amido pregelatinizzato, sodio amido-glicolato (Tipo A), povidone, dibeenato di glicerina e magnesio stearato. **Il rivestimento in film** contiene ipromellosa, triacetato di glicerina, talco, diossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) ed etilcellulosa.

Descrizione dell'aspetto di **Tracleer e contenuto della confezione**

Tracleer 62,5 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film, rotonde, arancioni-bianche con impressa la scritta "62,5" su un lato.

Blister PVC/PE/PVDC/alluminio contenenti **14 compresse rivestite con film**. Le scatole contengono 14, 56 o 112 compresse rivestite con film (Tracleer 62,5 mg compresse rivestite con film).

Flaconi in polietilene ad alta densità bianchi con gel di silice come essiccante, contenenti 56 compresse rivestite con film. Gli astucci di cartone contengono 56 compresse rivestite con film (Tracleer 62,5 mg compresse rivestite con film).
Non ingoiare l'essiccante.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Produttore
Actelion Manufacturing GmbH
Emil-Barell-Strasse 7
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV
Bedrijvenlaan 1
2800 Mechelen
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo farmaco, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom
Janssen-Cilag Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Tracleer 125 mg compresse rivestite con film
Bosentan

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei:
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Tracleer e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Tracleer
3. Come prendere Tracleer
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tracleer
6. Contenuto della confezione ed altre informazioni

1. Che cos'è Tracleer e a cosa serve

Le compresse di Tracleer contengono bosentan che naturalmente blocca un ormone chiamato endotelina-1 (ET-1), che comporta un restringimento dei vasi sanguigni, Tracleer comporta, quindi, una dilatazione dei vasi ed appartiene alla classe di medicinali denominata "antagonisti del recettore dell'endotelina".

Tracleer è usato per trattare:
- **Ipertensione arteriosa polmonare** (PAH): la PAH è una malattia caratterizzata da un severo restringimento dei vasi sanguigni del polmone con conseguente aumento di pressione nei vasi sanguigni che portano il sangue dal cuore ai polmoni (arterie polmonari). Questa pressione riduce la quantità di ossigeno che può passare nel sangue attraverso i polmoni, rendendo l'attività fisica più difficoltosa. Tracleer allarga le arterie polmonari, facilitando il pompaggio del sangue al loro interno da parte del cuore; ciò determina una riduzione della pressione sanguigna ed un'attenuazione dei sintomi.

Tracleer è usato per trattare pazienti affetti da PAH in classe III, per migliorare la capacità di esercizio (possibilità di svolgere attività fisica) ed i sintomi. La "classe" riflette la gravità della malattia: "classe III" comporta una marcata limitazione nell'attività fisica. Alcuni miglioramenti sono stati evidenziati anche in pazienti PAH in classe II. "Classe II" comporta delle minori limitazioni nell'attività fisica. La PAH per la quale Tracleer è indicato può essere:
- primaria (senza una causa identificabile o familiare);
- causata dalla sclerodermia (definita anche sclerosi sistemica, una malattia caratterizzata da un'anormale crescita del tessuto connettivo che sostiene la cute ed altri organi);
- causata da difetti congeniti (innati) del cuore con shunts (vie di passaggio anormali) che determinano un flusso anormale di sangue attraverso il cuore ed i polmoni.

- **Ulcere digitali**: (lesione delle dita di mani e piedi) in pazienti adulti con una condizione chiamata sclerodermia. Tracleer riduce il numero delle nuove ulcere delle dita di mani e piedi.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Tracleer

Non prenda Tracleer:
- **se è allergico al bosentan** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- **se ha disturbi epatici** (chiedere al proprio medico)
- **se è in stato di gravidanza o lo può diventare** poiché non usa metodi anticoncezionali affidabili. Per favore legga le informazioni riportate in "Contraccettivi" e in "Altri farmaci e Tracleer"
- **se è in trattamento con ciclosporina A** (un farmaco usato dopo un trapianto d'organo o per il trattamento della psoriasi)

In uno di questi casi, riferire al proprio medico.

Avvertenze e precauzioni
Esami richiesti dal medico prima del trattamento con Tracleer
- un esame del sangue per verificare la sua funzionalità epatica
- un esame del sangue per controllare la presenza di anemia (emoglobina bassa)
- un test di gravidanza se lei è una donna in età fertile

In alcuni pazienti in terapia con Tracleer sono state riscontrate delle anormalità riguardo i test per la funzionalità epatica ed anemia (emoglobina bassa).

Esami che il suo dottore le prescriverà durante il trattamento
Durante il trattamento con Tracleer il medico provvederà a richiedere regolarmente esami del sangue, in modo tale da controllare eventuali cambiamenti della funzionalità epatica e della concentrazione di emoglobina.

Per tutti questi esami fare riferimento anche alla Carta Informativa del Paziente (contenuta nella sua confezione di compresse di Tracleer). È importante che lei si sottoponga a questi esami del sangue ad intervalli regolari durante l'intero periodo di somministrazione di Tracleer. Si consiglia di annotare sulla Carta Informativa del Paziente la data dell'esame più recente e anche quella del prossimo esame previsto (chiedere la data al medico), così da non dimenticare la data dell'esame successivo.

Esami del sangue per la funzionalità epatica:
Verranno effettuati ogni mese per tutta la durata del trattamento con Tracleer. In seguito ad incremento del dosaggio verrà effettuato un esame addizionale dopo 2 settimane.

Esami del sangue per l'anemia
Verranno effettuati ogni mese per i primi 4 mesi del trattamento e successivamente ogni 3 mesi, in quanto i pazienti che assumono Tracleer possono sviluppare condizioni anemiche.

Se questi risultati dovessero essere anomali, il medico potrebbe decidere di ridurre la dose o sospendere il trattamento con Tracleer ed effettuare ulteriori esami per determinarne la causa.

Bambini ed adolescenti
Tracleer non è raccomandato nei pazienti pediatrici con sclerosi sistemica ed ulcere digitali attive. Per favore vedere anche il paragrafo 3. Come prendere Tracleer.

Altri farmaci e Tracleer
Si raccomanda di informare il medico o il farmacista nel caso lei stia assumendo o abbia recentemente assunto altri medicinali, anche quelli acquistati senza prescrizione medica. È importante, soprattutto, informare il medico se sta prendendo:

- ciclosporina A (un farmaco utilizzato dopo trapianti e per il trattamento della psoriasi) che non deve essere usato insieme a Tracleer.
- sirolimus o tacrolimus, che sono farmaci usati dopo trapianti, il cui uso insieme a Tracleer non è raccomandato.
- glibenclamide (un farmaco per il diabete), rifampicina (un farmaco per la tubercolosi), fluconazolo (un farmaco per il trattamento di infezioni da funghi), ketoconazolo (un farmaco usato per il trattamento della sindrome di Cushing) o nevirapina (un farmaco per l'HIV), in quanto l'uso di queste medicine insieme a Tracleer non è raccomandato.
- altri farmaci per il trattamento dell'infezione da HIV che possono richiedere un monitoraggio speciale se utilizzati insieme a Tracleer.
- contraccettivi ormonali, che non sono efficaci come unico metodo di contraccezione quando lei assume Tracleer. All'interno della confezione di compresse Tracleer troverà una Carta Informativa del Paziente che dovrà leggere attentamente. Il medico curante e/o il ginecologo stabilirà il metodo contraccettivo appropriato per lei.
- altri medicinali per il trattamento dell'ipertensione polmonare: sildenafil e tadalafil;
- warfarin (un agente anticoagulante);
- simvastatina (usata per trattare l'ipercolesterolemia).

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Tracleer non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, Tracleer potrebbe indurre ipotensione (riduzione della sua pressione sanguigna) che può farla sentire instabile e influenzare la sua vista e la sua capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. Pertanto se lei avverte un senso di vertigine o le si offusca la vista durante il trattamento con Tracleer, non guidi o non utilizzi strumenti o macchinari di alcun genere.

Donne in età fertile
NON assumere Tracleer se lei è in gravidanza o ha pianificato di esserlo.

Test di gravidanza
Tracleer può nuocere al nascituro concepito prima o durante il trattamento. Se lei è una donna in età fertile, il suo medico le chiederà di effettuare un test di gravidanza prima di iniziare l'assunzione di Tracleer e di effettuarlo, quindi, regolarmente durante il trattamento con Tracleer.

Contraccettivi
Se lei è una donna in età fertile, utilizzi un affidabile metodo di controllo della nascita (contraccettivo) mentre prende Tracleer. Poiché Tracleer potrebbe rendere inefficace la contraccezione ormonale (ad esempio contraccettivi orali, iniettabili, impiantabili o cerotti cutanei), questo metodo da solo non è affidabile. Quindi, se lei usa contraccettivi ormonali deve usare un metodo di barriera (es. profilattico femminile, diaframma, spugna contraccettiva oppure anche il suo partner deve utilizzare il profilattico). All'interno della sua confezione di compresse Tracleer troverà una Carta Informativa del Paziente. Lei dovrà riempire questa carta e portarla al suo medico alla prossima visita, in questo modo il medico curante o il ginecologo potranno valutare se lei ha bisogno di affidabili metodi contraccettivi addizionali o alternativi. Si raccomanda di effettuare un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento con Tracleer se lei è in età fertile.

Informi immediatamente il medico in caso di gravidanza subentrata durante il trattamento con Tracleer e se si prevede di dare inizio ad una gravidanza nell'immediato futuro.

Allattamento
Informi immediatamente **il medico se sta allattando**. Si consiglia di interrompere l'allattamento al seno in caso venga prescritto Tracleer in quanto non si sa se tale farmaco viene escreto nel latte delle donne che lo assumono.

Fertilità
Se lei è un uomo che assume Tracleer è possibile che questo medicinale riduca la conta degli spermatozoi. Non si può escludere che questo potrebbe compromettere la sua possibilità di concepire un figlio. Parli con il suo dottore se ha domande su questo argomento.

Tracleer contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è da considerarsi essenzialmente 'privo di sodio'.

3. Come prendere Tracleer

Il trattamento con Tracleer va iniziato e monitorato solo da un medico che ha esperienza nel trattamento della PAH o della sclerosi sistemica. Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Tracleer con cibo e bevande
Tracleer può essere preso a digiuno o a stomaco pieno.

Dose raccomandata

Adulti
Negli adulti il trattamento ha inizio normalmente con l'assunzione di una compressa da 62,5 mg due volte al giorno (mattina e sera) per le prime 4 settimane; in seguito il medico consiglierà solitamente di assumere una compressa da 125 mg due volte al giorno a seconda della risposta a Tracleer riscontrata.

Bambini ed adolescenti
La dose raccomandata nei bambini è solo per la PAH. Per bambini di età uguale o maggiore a 1 anno il trattamento con Tracleer ha inizio normalmente con l'assunzione di 2 mg per kg di peso corporeo due volte al giorno (mattina e sera); il dosaggio successivo verrà consigliato dal medico.

Si prega di predere nota che Tracleer è disponibile anche nella formulazione di compresse dispersibili di 32 mg, che permettono una maggiore facilità di corretto dosaggio nei bambini e nei pazienti con basso peso corporeo o con difficoltà a deglutire le compresse rivestite.

Se lei ha l'impressione che gli effetti del Tracleer siano troppo forti o troppo deboli, parli con il suo medico allo scopo di valutare se vi è la necessità di cambiare la posologia.

Come prendere Tracleer

Assumere le compresse (mattina e sera) deglutendole con acqua. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo.

Se prende più Tracleer di quanto deve
In caso abbia assunto più compresse di quante prescritte, consulti immediatamente il medico.

Se si dimentica di prendere Tracleer
In caso si sia dimenticato di assumere Tracleer, prenda una compressa non appena si ricorda e poi assuma le compresse agli orari normali. Non prenda una dose doppia per compensare eventuali dimenticanze.

Se smette di prendere Tracleer
La sospensione improvvisa del trattamento con Tracleer potrebbe comportare un aggravamento dei sintomi. Non sospenda tale trattamento a meno che ciò non venga richiesto dal medico. Il proprio

medico potrebbe consigliarle di ridurre la dose nell'arco di alcuni giorni prima di sospendere definitivamente il trattamento con Tracleer.

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più gravi connessi con il Tracleer sono:
- Alterata funzionalità epatica che può interessare più di 1 utilizzatore su 10
- Anemia (riduzione dei valori negli esami del sangue) che può interessare 1 utilizzatore su 10. L'anemia, occasionalmente, necessita di una trasfusione di sangue

I valori risultanti dagli esami del fegato e del sangue devono essere controllati durante il trattamento con Tracleer (vedere paragrafo 2). E' importante che lei faccia questi controlli così come prescritto dal suo medico.

I segni di un non corretto funzionamento del suo fegato includono:
- nausea (impulso a vomitare)
- vomito
- febbre (temperatura elevata)
- dolori allo stomaco (addome)
- ittero (ingiallimento della pelle o della sclera, ossia la parte bianca dell'occhio)
- urina di colore scuro
- prurito della pelle
- letargia o affaticamento (stanchezza o spossatezza inusuali)
- sindrome simil-influenzale (dolori alle articolazioni e ai muscoli con febbre)

Se nota uno di questi segni **lo dica immediatamente al suo medico**.

Altri effetti indesiderati:

Molto comuni (possono colpire **più di una persona su 10**):

- Cefalea (mal di testa)
- Edema (gonfiore delle gambe e delle caviglie o altri segni dovuti a ritenzione dei liquidi)

Comuni (possono colpire **una persona su 10**):

- Aspetto arrossato o arrossamento della pelle
- Reazioni di ipersensibilità (che includono infiammazione della pelle, prurito e eruzione cutanea)
- Malattia da reflusso gastroesofageo (reflusso acido)
- Diarrea
- Sincope (svenimento)
- Palpitazioni (battiti del cuore veloci o irregolari)
- Pressione sanguigna bassa
- Congestione nasale

Non comuni (possono colpire **una persona su 100**):

- Trombocitopenia (basso numero di piastrine nel sangue)
- Neutropenia/leucopenia (basso numero di globuli bianchi)

- Alterazioni nei test di funzionalità epatica associati a epatite (infiammazione del fegato) inclusa possibile esacerbazione dell'epatite sottostante e/o ittero (ingiallimento della cute o della parte bianca dell'occhio)

Rari (possono colpire **una persona su 1000**):

- Anafilassi (reazione allergica generalizzata), angioedema (gonfiore, più comune intorno ad occhi, labbra, lingua o gola)
- Cirrosi, insufficienza epatica grave (grave disturbo della funzionalità del fegato)

È stata inoltre riferita visione offuscata, con una frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e adolescenti
Gli effetti indesiderati che sono stati riportati nei bambini trattati con Tracleer sono gli stessi di quelli degli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati diretaamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tracleer

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad".
Per i flaconi in polietilene bianco ad alta densità, utilizzare entro 30 giorni dalla prima apertura.

Per i blister in PVC/PE/PVDC/alluminio:
Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

Per i flaconi in polietilene bianco ad alta densità:
Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione ed altre informazioni

Cosa contiene Tracleer

- **Tracleer 125 mg compresse rivestite con film:** Il principio attivo è il bosentan monoidrato. Ogni compressa contiene 125 mg di bosentan (monoidrato).
- **Gli altri componenti** all'interno della compressa sono: amido di mais, amido pregelatinizzato, sodio amido-glicolato(Tipo A), povidone, dibeenato di glicerina e magnesio stearato. **Il rivestimento in film** contiene ipromellosa, triacetato di glicerina, talco, diossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) ed etilcellulosa.

Descrizione dell'aspetto di **Tracleer e contenuto della confezione**

Tracleer 125 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film, ovali, arancioni-bianche con impressa la scritta "125" su un lato.

Blister PVC/PE/PVDC/alluminio contenenti **14 compresse rivestite con film**. Le scatole contengono 14, 56 o 112 compresse rivestite con film (Tracleer 125 mg compresse rivestite con film).

Flaconi in polietilene ad alta densità bianchi con gel di silice come essiccante, contenenti 56 compresse rivestite con film. Gli astucci di cartone contengono 56 compresse rivestite con film (Tracleer 125 mg compresse rivestite con film).
Non ingoiare l'essiccante.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Produttore
Actelion Manufacturing GmbH
Emil-Barell-Strasse 7
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV
Bedrijvenlaan 1
2800 Mechelen
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo farmaco, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom
Janssen-Cilag Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Tracleer 32 mg compresse dispersibili
Bosentan

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei:
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Tracleer e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Tracleer
3. Come prendere Tracleer
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Tracleer
6. Contenuto della confezione ed altre informazioni

1. Che cos'è Tracleer e a che cosa serve
Le compresse di Tracleer contengono bosentan che naturalmente blocca un ormone chiamato endotelina-1 (ET-1), che comporta un restringimento dei vasi sanguigni, Tracleer comporta, quindi, una dilatazione dei vasi ed appartiene alla classe di medicinali denominata "antagonisti del recettore dell'endotelina".

Tracleer è usato per trattare:
- **Ipertensione arteriosa polmonare** (PAH): la PAH è una malattia caratterizzata da un severo restringimento dei vasi sanguigni del polmone con conseguente aumento di pressione nei vasi sanguigni che portano il sangue dal cuore ai polmoni (arterie polmonari). Questa pressione riduce la quantità di ossigeno che può passare nel sangue attraverso i polmoni, rendendo l'attività fisica più difficoltosa. Tracleer allarga le arterie polmonari, facilitando il pompaggio del sangue al loro interno da parte del cuore; ciò determina una riduzione della pressione sanguigna ed un'attenuazione dei sintomi.

Tracleer è usato per trattare pazienti affetti da PAH in classe III, per migliorare la capacità di esercizio (possibilità di svolgere attività fisica) ed i sintomi. La "classe" riflette la gravità della malattia: "classe III" comporta una marcata limitazione nell'attività fisica. Alcuni miglioramenti sono stati evidenziati anche in pazienti PAH in classe II. "Classe II" comporta delle minori limitazioni nell'attività fisica. La PAH per la quale Tracleer è indicato può essere:
- primaria (senza una causa identificabile o familiare);
- causata dalla sclerodermia (definita anche sclerosi sistemica, una malattia caratterizzata da un'anormale crescita del tessuto connettivo che sostiene la cute ed altri organi);
- causata da difetti congeniti (innati) del cuore con shunts (vie di passaggio anormali) che determinano un flusso anormale di sangue attraverso il cuore ed i polmoni.

- **Ulcere digitali**: (lesione delle dita di mani e piedi) in pazienti adulti con una condizione chiamata sclerodermia. Tracleer riduce il numero delle nuove ulcere delle dita di mani e piedi.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Tracleer

Non prenda Tracleer:
- **se è allergico al bosentan** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- **se ha disturbi epatici** (chiedere al proprio medico)
- **se è in stato di gravidanza o lo può diventare** poiché non usa metodi anticoncezionali affidabili. Per favore legga le informazioni riportate in "Contraccettivi" e in "Altri farmaci e Tracleer"
- **se è in trattamento con ciclosporina A** (un farmaco usato dopo un trapianto d'organo o per il trattamento della psoriasi)

In uno di questi casi, riferire al proprio medico.

Avvertenze e precauzioni
Esami richiesti dal medico prima del trattamento con Tracleer
- un esame del sangue per verificare la sua funzionalità epatica
- un esame del sangue per controllare la presenza di anemia (emogloblina bassa)
- un test di gravidanza se lei è una donna in età fertile

In alcuni pazienti in terapia con Tracleer sono state riscontrate delle anormalità riguardo i test per la funzionalità epatica ed anemia (emoglobina bassa).

Esami che il suo dottore le prescriverà durante il trattamento
Durante il trattamento con Tracleer il medico provvederà a richiedere regolarmente esami del sangue, in modo tale da controllare eventuali cambiamenti della funzionalità epatica e della concentrazione di emoglobina.

Per tutti questi esami fare riferimento anche alla Carta Informativa del Paziente (contenuta nella sua confezione di compresse di Tracleer). È importante che lei si sottoponga a questi esami del sangue ad intervalli regolari durante l'intero periodo di somministrazione di Tracleer. Si consiglia di annotare sulla Carta Informativa del Paziente la data dell'esame più recente e anche quella del prossimo esame previsto (chiedere la data al medico), così da non dimenticare la data dell'esame successivo.

Esami del sangue per la funzionalità epatica:
Verranno effettuati ogni mese per tutta la durata del trattamento con Tracleer. In seguito ad incremento del dosaggio verrà effettuato un esame addizionale dopo 2 settimane.

Esami del sangue per l'anemia
Verranno effettuati ogni mese per i primi 4 mesi del trattamento e successivamente ogni 3 mesi, in quanto i pazienti che assumono Tracleer possono sviluppare condizioni anemiche.

Se questi risultati dovessero essere anomali, il medico potrebbe decidere di ridurre la dose o sospendere il trattamento con Tracleer ed effettuare ulteriori esami per determinarne la causa.

Bambini ed adolescenti
Tracleer non è raccomandato nei pazienti pediatrici con sclerosi sistemica ed ulcere digitali attive. Per favore vedere anche il paragrafo 3. Come prendere Tracleer.

Altri farmaci e Tracleer
Si raccomanda di informare il medico o il farmacista nel caso lei stia assumendo o abbia recentemente assunto altri medicinali, anche quelli acquistati senza prescrizione medica. È importante, soprattutto, informare il suo medico se sta prendendo:
- ciclosporina A (un farmaco utilizzato dopo trapianti e per il trattamento della psoriasi) che non deve essere usato insieme a Tracleer.

- sirolimus o tacrolimus, che sono farmaci usati dopo trapianti, il cui uso insieme a Tracleer non è raccomandato.
- glibenclamide (un farmaco per il diabete), rifampicina (un farmaco per la tubercolosi), fluconazolo (un farmaco per il trattamento di infezioni da funghi), ketoconazolo (un farmaco usato per il trattamento della sindrome di Cushing) o nevirapina (un farmaco per l'HIV), l'uso di queste medicine insieme a Tracleer non è raccomandato.
- altri farmaci per il trattamento dell'infezione da HIV che possono richiedere un monitoraggio speciale se utilizzati insieme al Tracleer.
- contraccettivi ormonali, che non sono efficaci come unico metodo di contraccezione quando lei assume Tracleer. All'interno della confezione di compresse Tracleer troverà una Carta Informativa del Paziente che dovrà leggere attentamente. Il suo medico curante e/o il suo ginecologo stabilirà il metodo contraccettivo appropriato per lei.
- altri medicinali per il trattamento dell'ipertensione polmonare: sildenafil e tadalafil;
- warfarin (un agente anticoagulante);
- simvastatina (usata per trattare l'ipercolesterolemia).

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Tracleer non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, Tracleer potrebbe indurre ipotensione (riduzione della sua pressione sanguigna) che può farla sentire instabile e influenzare la sua vista e la sua capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari. Pertanto se lei avverte un senso di vertigine o le si offusca la vista durante il trattamento con Tracleer, non guidi o non utilizzi strumenti o macchinari di alcun genere.

Donne in età fertile
NON assumere Tracleer se lei è in gravidanza o ha pianificato di esserlo.

Test di gravidanza
Tracleer può nuocere al nascituro concepito prima o durante il trattamento. Se lei è una donna in età fertile, il suo medico le chiederà di effettuare un test di gravidanza prima di iniziare l'assunzione di Tracleer e di effettuarlo, quindi, regolarmente durante il trattamento con Tracleer.

Contraccettivi
Se lei è una donna in età fertile, utilizzi un affidabile metodo di controllo della nascita (contraccettivo) mentre prende Tracleer. Poiché Tracleer potrebbe rendere inefficace la contraccezione ormonale (ad esempio contraccettivi orali, iniettabili, impiantabili o cerotti cutanei), questo metodo da solo non è affidabile. Quindi, se lei usa contraccettivi ormonali deve usare un metodo di barriera (es. profilattico femminile, diaframma, spugna contraccettiva oppure anche il suo partner deve utilizzare il profilattico). All'interno della sua confezione di compresse Tracleer troverà una Carta Informativa del Paziente. Lei dovrà riempire questa carta e portarla al suo medico alla prossima visita, in questo modo il medico curante o il ginecologo potranno valutare se lei ha bisogno di affidabili metodi contraccettivi addizionali o alternativi. Si raccomanda di effettuare un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento con Tracleer se lei è in età fertile.

Informi immediatamente il medico in caso di gravidanza subentrata durante il trattamento con Tracleer e se si prevede di dare inizio ad una gravidanza nell'immediato futuro.

Allattamento
Informi immediatamente **il medico se sta allattando**. Si consiglia di interrompere l'allattamento al seno in caso venga prescritto Tracleer in quanto non si sa se tale farmaco viene escreto nel latte delle donne che lo assumono.

Fertilità
Se lei è un uomo che assume Tracleer è possibile che questo medicinale riduca la conta degli spermatozoi. Non si può escludere che questo potrebbe compromettere la sua possibilità di concepire un figlio. Parli con il suo dottore se ha domande su questo argomento.

Tracleer contiene aspartame e sodio
Questo medicinale contiene 3,7 mg di aspartame per compressa dispersibile. Aspartame è una fonte di fenilalanina. Può esserle dannosa se è affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a smaltirla correttamente.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è da considerarsi essenzialmente 'privo di sodio'.

3. Come prendere Tracleer

Il trattamento con Tracleer va iniziato e monitorato solo da un medico che ha esperienza nel trattamento della PAH o della sclerosi sistemica. Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Tracleer con cibo e bevande
Tracleer può essere preso a digiuno o a stomaco pieno.

Dose raccomandata

Adulti
Negli adulti il trattamento ha inizio normalmente con l'assunzione di una compressa da 62,5 mg due volte al giorno (mattina e sera) per le prime 4 settimane; in seguito il medico consiglierà solitamente di assumere una compressa da 125 mg due volte al giorno a seconda della risposta a Tracleer riscontrata.

Bambini ed adolescenti
La dose raccomandata nei bambini è solo per la PAH. Per bambini di età uguale o maggiore a 1 anno il trattamento con Tracleer ha inizio normalmente con l'assunzione di 2 mg per kg di peso corporeo due volte al giorno (mattina e sera); il dosaggio successivo verrà consigliato dal medico.
Se necessario la compressa dispersibile può essere divisa lungo le linee intagliate in quattro parti uguali.

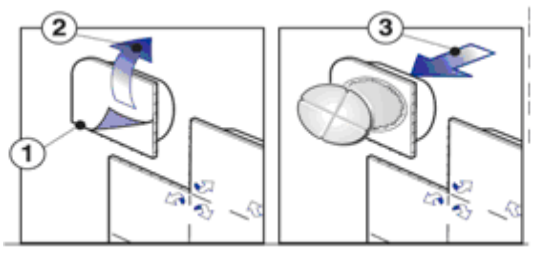
Se lei ha l'impressione che gli effetti del Tracleer siano troppo forti o troppo deboli, parli con il suo medico allo scopo di valutare se vi è la necessità di cambiare la posologia.

Come prendere Tracleer

Assumere le compresse (mattina e sera) deglutendole con acqua. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo.

La compressa dispersibile è contenuta in un blister a prova di bambino.

Per rimuovere la compressa dispersibile:



1. Separare la singola cavità del blister lungo le perforazioni.
2. Rimuovere gli strati superiori.
3. Fare uscire la compressa attraverso la pellicola.

Ogni compressa dispersibile di Tracleer può essere disciolta in acqua per ottenere un farmaco liquido. A tale scopo collocare la compressa in un cucchiaio con un po' d'acqua, utilizzando acqua sufficiente a coprire l'intera compressa. Aspettare per circa un minuto fino a quando la compressa si è completamente disciolta poi deglutire tutto il liquido. Per assicurarsi di avere assunto tutto il farmaco, aggiungere ancora un po' d'acqua nel cucchiaio e ingerirlo. Se possibile bere un bicchiere d'acqua per assicurarsi di aver preso tutta la medicina.

Se necessario la compressa dispersibile può essere divisa spezzandola lungo le linee intagliate sulla superficie. Tenere la compressa tra il pollice e l'indice sui due lati di una delle linee, con la linea rivolta verso, l'alto e spezzare la compressa lungo la linea (vedere figura seguente).

Se prende più Tracleer di quanto deve
In caso abbia assunto più compresse di quante prescritte, consulti immediatamente il medico.

Se si dimentica di prendere Tracleer
In caso si sia dimenticato di assumere Tracleer, prenda una compressa non appena si ricorda e poi assuma le compresse agli orari normali. Non prenda una dose doppia per compensare eventuali dimenticanze.

Se smette di prendere Tracleer
La sospensione improvvisa del trattamento con Tracleer potrebbe comportare un aggravamento dei sintomi. Non sospenda tale trattamento a meno che ciò non venga richiesto dal medico. Il proprio medico potrebbe consigliarle di ridurre la dose nell'arco di alcuni giorni prima di sospendere definitivamente il trattamento con Tracleer.

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale si rivolga al medico o al farmacista.

4 Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più gravi connessi con il Tracleer sono:
- Alterata funzionalità epatica che può interessare più di 1 utilizzatore su 10
- Anemia (riduzione dei valori negli esami del sangue) che può interessare 1 utilizzatore su 10. L'anemia, occasionalmente, necessita di una trasfusione di sangue

I valori risultanti dagli esami del fegato e del sangue devono essere controllati durante il trattamento con Tracleer (vedere paragrafo 2). E' importante che lei faccia questi controlli così come prescritto dal suo medico.

I segni di un non corretto funzionamento del suo fegato includono:
- nausea (impulso a vomitare)
- vomito
- febbre (temperatura elevata)
- dolori allo stomaco (addome)
- ittero (ingiallimento della pelle o della sclera, ossia la parte bianca dell'occhio)
- urina di colore scuro

- prurito della pelle
- letargia o affaticamento (stanchezza o spossatezza inusuali)
- sindrome simil-influenzale (dolori alle articolazioni e ai muscoli con febbre)

Se nota uno di questi segni **lo dica immediatamente al suo medico**.

Altri effetti indesiderati:

Molto comuni (possono colpire **più di una persona su 10**):

- Cefalea (mal di testa)
- Edema (gonfiore delle gambe e delle caviglie o altri segni dovuti a ritenzione dei liquidi)

Comuni (possono colpire **una persona su 10**):

- Aspetto arrossato o arrossamento della pelle
- Reazioni di ipersensibilità (che includono infiammazione della pelle, prurito e eruzione cutanea)
- Malattia da reflusso gastroesofageo (reflusso acido)
- Diarrea
- Sincope (svenimento)
- Palpitazioni (battiti del cuore veloci o irregolari)
- Pressione sanguigna bassa
- Congestione nasale

Non comuni (possono colpire **una persona su 100**):

- Trombocitopenia (basso numero di piastrine nel sangue)
- Neutropenia/leucopenia (basso numero di globuli bianchi)
- Alterazioni nei test di funzionalità epatica associati a epatite (infiammazione del fegato) inclusa possibile esacerbazione dell'epatite sottostante e/o ittero (ingiallimento della cute o della parte bianca dell'occhio)

Rari (possono colpire **una persona su 1000**):

- Anafilassi (reazione allergica generalizzata), angioedema (gonfiore, più comune intorno ad occhi, labbra, lingua o gola)
- Cirrosi, insufficienza epatica grave (grave disturbo della funzionalità del fegato)

È stata inoltre riferita visione offuscata, con una frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e adolescenti
Gli effetti indesiderati che sono stati riportati nei bambini trattati con Tracleer sono gli stessi di quelli degli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati diretaamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Tracleer

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad".

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C

Le parti restanti di una compressa dispersibile divisa possono essere conservate a temperatura ambiente e devono essere consumate entro 7 giorni.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione ed altre informazioni

Cosa contiene Tracleer

- Il principio attivo è il bosentan sotto forma di monoidrato. Ogni compressa dispersibile contiene 32 mg di bosentan (monoidrato).
- Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina, calcio idrogeno fosfato anidro, croscarmellosa sodica, silicio colloidale anidro, acido tartarico, aroma tutti frutti, aspartame (E951, per favore legga ulteriori informazioni alla fine del paragrafo 2), acesulfame potassio, magnesio stearato.

Descrizione dell'aspetto di Tracleer e contenuto della confezione

Tracleer 32 mg compresse dispersibili. Compresse a forma di quadrifoglio di colore da giallo pallido a biancastro, divise in quattro su un lato e con "32" impresso sull'altro lato.

Blister peel-push contenenti 14 compresse disperdibili. Astucci di cartone contenenti 56 compresse dispersibili.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Produttore
Actelion Manufacturing GmbH
Emil-Barell-Strasse 7
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV
Bedrijvenlaan 1
2800 Mechelen
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo farmaco, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien	**Lietuva**
Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV	Actelion, a division of Janssen-Cilag International NV
Tél/Tel: +32-(0) 15 284 777	Tel: +370 5 278 68 88

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom
Janssen-Cilag Ltd
Tel: +44 1 494 567 444

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.