

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tracleer 62,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk filmomhulde tablet bevat 62,5 mg bosentan (als monohydraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet:

Oranjewit, rond, biconvex, filmomhulde tabletten, aan één zijde reliëfopdruk met “62,5”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) om de inspanningscapaciteit en de symptomen te verbeteren bij patiënten met WHO functionele klasse III. Werkzaamheid is aangetoond in:

- Primaire (idiopathische en familiale) PAH
- PAH secundair aan scleroderma zonder significante interstitiële longziekte
- PAH geassocieerd met aangeboren systemische-naar-pulmonale shunts en Eisenmenger-fysiologie.

Ook bij patiënten met PAH WHO functionele klasse II zijn verscheidene verbeteringen geconstateerd (zie rubriek 5.1).

Tracleer is ook geïndiceerd voor de vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera bij patiënten met systemische sclerose en aanhoudende digitale ulcera (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Pulmonale arteriële hypertensie

De behandeling mag alleen gestart en gecontroleerd worden door een arts ervaren in de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. Bij het begin van de behandeling met Tracleer is de dosis 62,5 mg tweemaal daags gedurende 4 weken, die vervolgens wordt verhoogd tot de onderhoudsdosis van 125 mg tweemaal daags. Tabletten worden 's ochtends en 's avonds oraal ingenomen, met of zonder voedsel.

In het geval van klinische verslechtering (bijv. een afname met minimaal 10% van de afstand die tijdens de 6-minuten looptest is afgelegd ten opzichte van de afstand die voor de start van de behandeling werd afgelegd) ondanks behandeling met Tracleer gedurende minimaal 8 weken (onderhoudsdosis gedurende minimaal 4 weken), moeten andere behandelingen in overweging worden genomen. Er dient op gewezen te worden dat sommige patiënten die na 8 weken behandeling met Tracleer niet reageren, positief kunnen reageren indien de behandeling nog 4 tot 8 weken wordt voortgezet. Indien wordt besloten om de behandeling met Tracleer te beëindigen, dan moet dit geleidelijk gebeuren terwijl een andere behandeling wordt geïntroduceerd.

In geval van een late klinische verslechtering ondanks behandeling met Tracleer (d.w.z. na verschillende maanden behandeling), moet de behandeling opnieuw worden beoordeeld. Bij sommige patiënten die niet

goed reageren op Tracleer 125 mg tweemaal daags, kan de inspanningscapaciteit licht verbeteren indien de dosering wordt verhoogd tot 250 mg tweemaal daags. De voor- en nadelen moeten zorgvuldig worden afgewogen, rekening houdend met het feit dat de levertoxiciteit dosisafhankelijk is (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Beëindiging van de behandeling

Er is weinig ervaring met het plotseling beëindigen van de behandeling met Tracleer. Er is geen bewijs voor een acute 'rebound' gevonden. Echter, om eventuele schadelijke klinische verslechtering door een mogelijk rebound-effect te voorkomen, dient overwogen te worden de dosis geleidelijk af te bouwen (halvering van de dosis gedurende 3 tot 7 dagen). Een intensieve controle wordt aangeraden tijdens de afbouwperiode.

Systemische sclerose met aanhoudende digitale ulcera

De behandeling mag alleen gestart en gecontroleerd worden door een arts ervaren in de behandeling van systemische sclerose.

Bij het begin van de behandeling met Tracleer is de dosis 62,5 mg tweemaal daags gedurende 4 weken, die vervolgens wordt verhoogd tot de onderhoudsdosis van 125 mg tweemaal daags. Tabletten worden 's ochtends en 's avonds oraal ingenomen, met of zonder voedsel.

De ervaring in gecontroleerde klinische studies in deze indicatie is beperkt tot 6 maanden (zie rubriek 5.1).

De respons van de patiënt op de behandeling en de noodzaak om de behandeling voort te zetten dienen op regelmatige basis te worden geëvalueerd. Er dient een zorgvuldige afweging te worden gemaakt van de na- en voordelen van de behandeling, waaronder de afweging van de levertoxiciteit van bosentan (zie rubrieken 4.4. en 4.8).

Speciale populaties

Dosering bij leverfunctiestoornissen

Aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (d.w.z. Child-Pugh klasse A) (zie rubriek 5.2). Matige tot ernstige leverfunctiestoornissen zijn contra-indicaties voor het gebruik van Tracleer (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Dosering bij nierfunctiestoornissen

Een aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Een aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).

Dosering bij ouderen

Een aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Kinderen

- Pulmonale arteriële hypertensie:

De veiligheid en werkzaamheid bij patiënten jonger dan 12 jaar zijn onvoldoende gedocumenteerd.

Het volgende doseringsschema is gebruikt in studie AC-052-356 (BREATHE-3).

Lichaamsgewicht (kg)	Startdosis (4 weken)	Onderhoudsdosis
$10 \leq x \leq 20$	31,25 mg eenmaal daags	31,25 mg tweemaal daags
$20 < x \leq 40$	31,25 mg tweemaal daags	62,5 mg tweemaal daags
> 40	62,5 mg tweemaal daags	125 mg tweemaal daags

Deze studie werd hoofdzakelijk opgezet om de farmacokinetiek bij kinderen vast te stellen. Het aantal bestudeerde patiënten per groep was onvoldoende om een optimaal doseringsschema vast te stellen voor kinderen jonger dan 12 jaar (zie ook rubriek 5.1). De farmacokinetische resultaten toonden aan dat de systemische blootstelling lager was dan bij volwassenen met pulmonale hypertensie (zie rubriek 5.2), wat kan resulteren in een suboptimaal effect op het longvaatbed. Echter, de veiligheid van hogere doseringen is niet vastgesteld bij kinderen.

Er is geen ervaring bij kinderen jonger dan 3 jaar.

- Systemische sclerose met aanhoudende digitale ulcera:

Er zijn geen gegevens betreffende veiligheid en effectiviteit bij patiënten onder 18 jaar.

Patiënten met een laag lichaamsgewicht

Er is weinig ervaring bij patiënten met een lichaamsgewicht lager dan 40 kg.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de actieve stof of voor één van de hulpstoffen
- Child-Pugh klasse B of C, d.w.z. matige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2)
- Uitgangswaarden van leveraminotransferasen, d.w.z. aspartaat-aminotransferase (AST) en/of alanine-aminotransferase (ALT), hoger dan driemaal de bovengrens van normaal (zie rubriek 4.4)
- Gelijktijdig gebruik van cyclosporine A (zie rubriek 4.5)
- Zwangerschap
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken (zie rubriek 4.4, 4.5 en 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid van Tracleer is niet vastgesteld bij patiënten met ernstige pulmonale arteriële hypertensie. Als de klinische situatie verslechtert (zie rubriek 4.2), dient te worden overwogen tot een andere behandeling over te gaan die aanbevolen is in het ernstige stadium van de ziekte (bijv. epoprostenol).

De verhouding tussen de voor- en nadelen van bosentan is niet vastgesteld bij patiënten met een WHO-klasse I functionele status van pulmonale arteriële hypertensie.

Behandeling met Tracleer mag alleen worden gestart als de systemische systolische bloeddruk hoger is dan 85 mmHg.

Van Tracleer is niet aangetoond dat het een gunstig effect heeft op de genezing van bestaande digitale ulcera.

Leverfunctie

Verhogingen van leveraminotransferasen, d.w.z. aspartaat- en alanine-aminotransferase (AST en/of ALT) geassocieerd met bosentan zijn dosisafhankelijk. Veranderingen van leverenzymen doen zich meestal voor binnen de eerste 26 weken van behandeling, maar kunnen ook later tijdens de behandeling optreden (zie rubriek 4.8). Deze verhogingen zijn waarschijnlijk gedeeltelijk te wijten aan competitieve remming van de excretie van galzouten door hepatocyten, maar andere mechanismen, die niet duidelijk zijn vastgesteld, zijn

mogelijk ook betrokken bij het ontstaan van een leverfunctiestoornis. Het kan niet worden uitgesloten dat ophoping van bosentan in hepatocyten leidt tot celdood en een mogelijke ernstige beschadiging van de lever of een immunologisch mechanisme. Het risico op een leverfunctiestoornis kan ook toenemen bij gelijktijdige toediening van bosentan met geneesmiddelen die de galzuuruitscheidingspomp (BSEP) remmen, bijv. rifampicine, glibenclamide en cyclosporine A (zie rubriek 4.3 en 4.5), maar hierover zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar.

Leveraminotransferasewaarden moeten worden gemeten vóór het begin van de behandeling en vervolgens elke maand gedurende de behandeling met Tracleer. Bovendien moeten de leveraminotransferasewaarden 2 weken na elke dosisverhoging worden gemeten.

Aanbevelingen in geval van ALT/AST-verhogingen

ALT/AST-waarden Aanbevelingen voor behandeling en controle

> 3 en $\leq 5 \times$ ULN	De waarde bevestigen door nogmaals een leverfunctietest uit te voeren; indien de waarde is bevestigd, de dagelijkse dosis verlagen of de behandeling beëindigen (zie rubriek 4.2), de aminotransferasewaarden minstens elke 2 weken controleren. Als de aminotransferasewaarden terugkeren naar het niveau voorafgaand aan de behandeling kan worden overwogen de behandeling met Tracleer voort te zetten of te hervatten onder de hieronder beschreven voorwaarden.
> 5 en $\leq 8 \times$ ULN	De waarde bevestigen door nogmaals een levertest uit te voeren; indien de waarde is bevestigd, de behandeling beëindigen en de aminotransferasewaarden minstens elke 2 weken controleren. Als de aminotransferasewaarden terugkeren naar het niveau voorafgaand aan de behandeling kan worden overwogen de behandeling met Tracleer te hervatten onder de hieronder beschreven voorwaarden.
> $8 \times$ ULN	De behandeling moet worden beëindigd en hervatting van de behandeling met Tracleer mag niet worden overwogen.

In geval van klinische symptomen van leverschade, d.w.z. misselijkheid, overgeven, koorts, buikpijn, geelzucht, ongebruikelijke slaperigheid of moeheid, griepig gevoel (gewrichtspijn, spierpijn, koorts), moet de behandeling met Tracleer worden beëindigd en deze mag niet worden hervat.

Hervatten van de behandeling

Hervatting van de behandeling met Tracleer mag alleen worden overwogen indien de mogelijke voordelen van de behandeling met Tracleer opwegen tegen de mogelijke risico's en wanneer de leveraminotransferasewaarden binnen de niveaus voorafgaand aan de behandeling liggen. Het inwinnen van het advies van een hepatoloog wordt aangeraden. Bij de hervatting moeten de richtlijnen uit rubriek 4.2 worden gevolgd. **Aminotransferasewaarden moeten binnen 3 dagen na de hervatting worden gecontroleerd, vervolgens na 2 weken en daarna overeenkomstig bovengenoemde aanbevelingen.**

ULN = Upper Limit of Normal (bovengrens van normaal)

Hemoglobinegehalte

Behandeling met bosentan wordt geassocieerd met een dosisafhankelijke afname van het hemoglobinegehalte (zie rubriek 4.8). De aan bosentan gerelateerde verlagingen van het hemoglobinegehalte in placebogecontroleerde studies waren niet progressief en stabiliseerden zich na de eerste 4–12 weken van de behandeling. Er wordt aanbevolen het hemoglobinegehalte te controleren voorafgaand aan de behandeling, elke maand gedurende de eerste vier maanden en daarna elke drie maanden. Als zich een klinisch relevante daling in het hemoglobinegehalte voordoet, dan dient er verder onderzoek plaats te vinden om de oorzaak en de noodzaak van een specifieke behandeling vast te stellen. In de post-marketing-periode zijn casus gerapporteerd met anemie, waarvoor bloedtransfusies nodig waren (zie rubriek 4.8).

Gebruik door vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd mag geen behandeling met Tracleer worden gestart, tenzij zij betrouwbare anticonceptiemiddelen gebruiken (zie rubriek 4.5) en het resultaat van de zwangerschapstest vóór de behandeling negatief is (zie rubriek 4.6).

Voordat met Tracleer wordt gestart, dient bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd te worden vastgesteld dat er geen sprake is van zwangerschap, dient adequate voorlichting te worden gegeven over betrouwbare anticonceptiemethoden en dient betrouwbare anticonceptie te worden gestart. Patiënten en voorschrijvers dienen zich te realiseren dat Tracleer, vanwege farmacokinetische interacties, hormonale anticonceptie ineffectief kan maken (zie rubriek 4.5). Daarom moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd niet slechts hormonale anticonceptie gebruiken (waaronder orale, injecteerbare, transdermale en implementeerbare anticonceptiva), maar dienen zij daarnaast een aanvullende of een alternatieve betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken. Bij enige twijfel over het te geven anticonceptieadvies aan de individuele patiënt wordt aangeraden een gynaecoloog te raadplegen.

Vanwege het risico op falen van hormonale anticonceptie bij behandeling met Tracleer en vanwege het risico op ernstige verergering van de pulmonale hypertensie door zwangerschap wordt aangeraden maandelijks zwangerschapstesten uit te voeren om zwangerschap vroegtijdig te kunnen vaststellen.

Pulmonale veno-occlusieve aandoeningen

Er zijn gevallen gerapporteerd van longoedeem bij gebruik van vaatverwijders (met name prostacycline) bij patiënten met pulmonale veno-occlusieve aandoeningen. Daarom dient de mogelijkheid van een veno-occlusieve aandoening in aanmerking te worden genomen wanneer symptomen van longoedeem optreden bij patiënten met PAH die worden behandeld met Tracleer. In de post-marketing-periode is in zeldzame gevallen longoedeem gerapporteerd bij met Tracleer behandelde patiënten met een voorlopige diagnose van een pulmonale veno-occlusieve aandoening.

Patiënten met pulmonale arteriële hypertensie en gelijktijdig linkerhartfalen

Er is geen specifieke studie uitgevoerd bij patiënten met pulmonale hypertensie en gelijktijdige linkerventrikeldisfunctie. Echter, 1611 patiënten (804 met Tracleer en 807 met een placebo behandelde patiënten) met ernstig chronisch hartfalen (CHF) werden gedurende gemiddeld 1,5 jaar behandeld in een placebogecontroleerde studie (AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]-studie). In deze studie werd gedurende de eerste 4–8 weken van de behandeling met Tracleer een verhoogd aantal ziekenhuisopnames als gevolg van CHF waargenomen, mogelijk veroorzaakt door vochtretentie. In deze studie uitte vochtretentie zich als een vroege toename van het lichaamsgewicht, een verlaagd hemoglobinegehalte en het vaker optreden van oedeem in de benen. Aan het einde van deze studie was er geen verschil in het totaal aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van hartfalen, noch in mortaliteit, tussen met Tracleer en met placebo behandelde patiënten. Dientengevolge wordt aanbevolen om patiënten te controleren op tekenen van vochtretentie (bijv. gewichtstoename), vooral bij patiënten met een gelijktijdige ernstige systolische disfunctie. Indien deze tekenen zich voordoen, wordt aanbevolen een behandeling met diuretica te starten of de dosering van een bestaande behandeling met diuretica te verhogen. Voordat een behandeling met Tracleer wordt gestart, dient bij patiënten met tekenen van vochtretentie een behandeling met diuretica in overweging te worden genomen.

Pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met een HIV-infectie

Er zijn weinig gegevens uit klinisch onderzoek beschikbaar over het gebruik van Tracleer bij patiënten met PAH geassocieerd met een HIV-infectie die zijn behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 5.1). Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd naar de interactie tussen bosentan en antiretrovirale geneesmiddelen. Gezien de mogelijkheid van dergelijke interacties, die met name zijn gerelateerd aan het inducerende effect van bosentan op CYP450 (zie rubriek 4.5), waardoor de

werkzaamheid van de antiretrovirale therapie kan worden aangetast, moeten deze patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op de beheersing van hun HIV-infectie. Een verhoogd risico op hepatotoxiciteit en hematologische bijwerkingen kan niet worden uitgesloten wanneer bosentan wordt gebruikt in combinatie met antiretrovirale geneesmiddelen.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Glibenclamide: Tracleer dient niet gelijktijdig met glibenclamide te worden gebruikt vanwege een verhoogd risico op een toename van het aantal leveraminotransferasen (zie rubriek 4.5). Een ander bloedglucoseverlagend middel dient te worden gebruikt bij patiënten waarvoor een antidiabetische behandeling noodzakelijk is.

Fluconazol: gelijktijdig gebruik van Tracleer en fluconazol wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Hoewel niet onderzocht, kan deze combinatie leiden tot sterk verhoogde plasmaconcentraties van bosentan.

Rifampicine: gelijktijdig gebruik van Tracleer en rifampicine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Het gelijktijdig gebruik van zowel een CYP3A4-remmer als een CYP2C9-remmer moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bosentan induceert de cytochroom P450 (CYP)-iso-enzymen CYP2C9 en CYP3A4. *In vitro*-gegevens suggereren ook een inductie van CYP2C19. Daarom zullen de plasmaconcentraties van stoffen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd, afnemen bij gelijktijdige toediening van bosentan. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijke verminderde werkzaamheid van geneesmiddelen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd. De dosering van deze geneesmiddelen dient wellicht te worden aangepast bij de start, aanpassing of beëindiging van de gelijktijdige behandeling met Tracleer.

Bosentan wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 en CYP3A4. Remming van deze iso-enzymen kan de plasmaconcentratie van bosentan verhogen (zie ketoconazol). De invloed van CYP2C9-remmers op de bosentan-concentratie is niet onderzocht. De combinatie dient voorzichtig te worden gebruikt. Gelijktijdige toediening van fluconazol, dat vooral CYP2C9 maar tot op zekere hoogte ook CYP3A4 remt, kan tot sterk verhoogde plasmaconcentraties van bosentan leiden. De combinatie is niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Om dezelfde reden wordt de gelijktijdige toediening van Tracleer met zowel een sterke CYP3A4-remmer (zoals ketoconazol, itraconazol en ritonavir) als een CYP2C9-remmer (zoals voriconazol) niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Specifieke interactiestudies hebben het volgende aangetoond:

Hormonale anticonceptiva: gelijktijdige toediening van Tracleer 125 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen met een enkelvoudige dosis van een oraal anticonceptiemiddel dat norethisteron 1 mg + ethinylestradiol 35 mcg bevatte, verminderde de AUC van norethisteron en ethinylestradiol met 14% respectievelijk 31%. Echter, bij enkele vrijwilligers nam de blootstelling met zelfs 56% respectievelijk 66% af. Daarom wordt hormonale anticonceptie alleen, onafhankelijk van de toedieningsmethode (oraal, injectie, transdermaal of implantaat), niet beschouwd als een betrouwbare anticonceptiemethode (zie rubrieken 4.4, 4.6).

Cyclosporine A: de gelijktijdige toediening van Tracleer en cyclosporine A (een calcineurine-remmer) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Na gelijktijdige toediening waren de aanvankelijke dalspiegels van bosentan ongeveer 30 keer hoger dan na toediening van alleen bosentan. In de plateaufase waren de plasmaconcentraties drie- tot viermaal hoger dan na toediening van alleen bosentan. Het mechanisme van deze interactie is onbekend. De bloedconcentraties van cyclosporine A (een CYP3A4-substraat) waren met ongeveer 50% gedaald.

Tacrolimus, sirolimus: er is bij mensen nog geen onderzoek verricht naar gelijktijdige toediening van tacrolimus of sirolimus en Tracleer, maar gelijktijdig gebruik van tacrolimus of sirolimus en Tracleer kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van bosentan, naar analogie van gelijktijdige toediening met cyclosporine A. Gelijktijdig gebruik van Tracleer kan de plasmaconcentraties van tacrolimus en sirolimus verlagen en wordt daarom niet aangeraden. Patiënten waarbij de combinatie noodzakelijk is, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op bijwerkingen geassocieerd met Tracleer en op de concentratie van tacrolimus en sirolimus in het bloed.

Glibenclamide: gelijktijdige toediening van Tracleer 125 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen verminderde de plasmaconcentraties van glibenclamide (een CYP3A4-substraat) met 40%, met een mogelijke significante afname van het hypoglykemisch effect. De plasmaconcentraties van bosentan daalden ook, met 29%. Bovendien is een toegenomen incidentie van verhoogde leveraminotransferasen waargenomen bij patiënten die gelijktijdig met beide geneesmiddelen werden behandeld. Zowel glibenclamide als bosentan remmen de galzuuruitscheidingspomp en dit zou de verhoogde aminotransferasen kunnen verklaren. In verband hiermee dient deze combinatie niet te worden gebruikt (zie rubriek 4.4). Er zijn geen gegevens beschikbaar van interactiestudies met andere sulfonylureum-derivaten.

Warfarine: gelijktijdige toediening van bosentan 500 mg tweemaal daags gedurende zes dagen verminderde de plasmaconcentraties van S-warfarine (een CYP2C9-substraat) en van R-warfarine (een CYP3A4-substraat) met respectievelijk 29% en 38%. Klinische praktijkervaring van gelijktijdige toediening van bosentan en warfarine bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie had geen klinisch relevante veranderingen tot gevolg voor de 'International Normalized Ratio' (INR) of de warfarine-dosering (uitgangswaarde versus einde van de klinische studies). Bovendien was het aantal keren dat de dosering van warfarine tijdens de studie werd aangepast vanwege INR-veranderingen of bijwerkingen gelijk bij patiënten die met bosentan of de placebo werden behandeld. Een dosisaanpassing van warfarine en gelijksoortige orale bloedverdunningsmiddelen bij de start van de behandeling met bosentan is niet noodzakelijk, maar een intensievere controle van de INR wordt aanbevolen, met name bij aanvang van de behandeling en na de verhoging tot de onderhoudsdosis.

Simvastatine: gelijktijdige toediening van Tracleer 125 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen verminderde de plasmaconcentraties van simvastatine (een CYP3A4-substraat) en zijn actieve metaboliet β -hydroxyzuur met respectievelijk 34% en 46%. De plasmaconcentraties van bosentan werden niet beïnvloed door de gelijktijdige toediening van simvastatine. Controle van de cholesterolspiegels en daarna een dosisaanpassing dienen te worden overwogen.

Ketoconazol: gelijktijdige toediening van Tracleer 62,5 mg tweemaal daags gedurende 6 dagen en ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer, veroorzaakte vrijwel een verdubbeling van de plasmaconcentraties van bosentan. Een aanpassing van de dosis Tracleer wordt niet noodzakelijk geacht. Hoewel niet aangetoond in *in vivo*-studies, kunnen vergelijkbare verhogingen in de plasmaconcentraties van bosentan worden verwacht bij andere sterke CYP3A4-remmers (zoals itraconazol en ritonavir). Bij patiënten die trage CYP2C9-metaboliseerders zijn, kan de gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer echter leiden tot een sterkere toename van de bosentan-concentraties, hetgeen mogelijk schadelijke bijwerkingen tot gevolg heeft.

Digoxine: gelijktijdige toediening van bosentan 500 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen verminderde de AUC, C_{max} en C_{min} van digoxine met respectievelijk 12%, 9% en 23%. Inductie van P-glycoproteïne is mogelijkwijs het mechanisme voor deze interactie. Het is onwaarschijnlijk dat deze interactie een klinische relevantie heeft.

Epoprostenol: er is een beperkte hoeveelheid gegevens verkregen tijdens een onderzoek (AC-052-356, BREATHE-3) waarin 10 kinderen een combinatie van Tracleer en epoprostenol kregen toegediend. Deze gegevens lijken aan te tonen dat na zowel enkelvoudige als meervoudige toediening, de C_{max} - en AUC-

waarden van bosentan gelijk zijn bij patiënten met of zonder continue infusie van epoprostenol (zie rubriek 5.1).

Rifampicine: bij negen gezonde vrijwilligers resulteerde de gelijktijdige toediening van Tracleer 125 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen en rifampicine, een krachtige inductor van CYP2C9 en CYP3A4, in een verlaging van de plasmaconcentraties van bosentan met 58%, en deze daling bedroeg in een enkel geval bijna 90%. Een verder significant verminderd effect van bosentan wordt verwacht indien het middel gelijktijdig met rifampicine wordt toegediend. Gegevens over andere CYP3A4-inductoren (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en sint-janskruid) ontbreken, maar naar verwachting zal gelijktijdige toediening leiden tot een lagere systemische blootstelling aan bosentan. Een klinisch significante afname van de werkzaamheid kan niet worden uitgesloten.

Sildenafil: gelijktijdige toediening gedurende 6 dagen van Tracleer 125 mg tweemaal daags (steady state) en sildenafil 80 mg driemaal daags (in steady state) bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een verlaging met 63% van de AUC van sildenafil en in een verhoging van de AUC van bosentan met 50%. Bij gelijktijdige toediening is voorzichtigheid geboden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (teratogeniciteit, embryotoxiciteit, zie rubriek 5.3). Er zijn zeer weinig gegevens over het gebruik van Tracleer door zwangere vrouwen. Het potentiële risico voor de mens is nog niet bekend. Tracleer is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Gebruik door vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Voordat met Tracleer wordt gestart, dient bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd te worden vastgesteld dat er geen sprake is van zwangerschap, dient adequate voorlichting te worden gegeven over betrouwbare anticonceptiemethoden en dient betrouwbare anticonceptie te worden gestart. Patiënten en voorschrijvers dienen zich te realiseren dat, vanwege farmacokinetische interacties, Tracleer hormonale anticonceptiva ineffectief kan maken (zie rubriek 4.5). Daarom moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd die hormonale anticonceptiva (waaronder orale, injecteerbare, transdermale en implementeerbare anticonceptiva) als enig anticonceptiemiddel gebruiken een aanvullend of alternatief betrouwbaar anticonceptiemiddel gebruiken. Bij enige twijfel over het te geven anticonceptieadvies aan de individuele patiënt wordt aangeraden een gynaecoloog te raadplegen. Vanwege het risico op falen van hormonale anticonceptie bij behandeling met Tracleer en vanwege het risico op ernstige verergering van de pulmonale hypertensie door zwangerschap wordt aangeraden maandelijkse zwangerschapstesten uit te voeren om zwangerschap vroegtijdig te kunnen vaststellen.

Gebruik tijdens borstvoeding

Het is niet bekend of bosentan in moedermelk wordt uitgescheiden. Borstvoeding wordt niet aangeraden gedurende de behandeling met Tracleer.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tracleer kan duizeligheid veroorzaken en dit kan van invloed zijn op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen

Geïntegreerde bevindingen uit placebogecontroleerde onderzoeken

In acht placebogecontroleerde studies, waarvan zes voor andere indicaties dan pulmonale arteriële hypertensie, werden in totaal 677 patiënten behandeld met dagelijkse doseringen van 100 mg tot 2000 mg bosentan en 288 patiënten met een placebo. De voorziene duur van de behandeling varieerde van 2 weken tot 6 maanden. De bijwerkingen die vaker voorkwamen bij bosentan dan bij de placebo ($\geq 3\%$ van de met bosentan behandelde patiënten met $\geq 2\%$ verschil), waren hoofdpijn (15,8% versus 12,8%), blozen (6,6% versus 1,7%), abnormale leverfunctie (5,9% versus 2,1%), oedeem in de benen (4,7% versus 1,4%) en anemie (3,4% versus 1,0%). Al deze bijwerkingen waren dosisafhankelijk.

Placebogecontroleerde onderzoeken naar primaire (idiopathische/familiaire) PAH en PAH geassocieerd met bindweefselziekten

Onderstaande tabel toont de bijwerkingen van het geneesmiddel die voorkwamen bij $\geq 3\%$ van de patiënten die met Tracleer werden behandeld (125 en 250 mg tweemaal daags) in placebogecontroleerde fase-3-studies met betrekking tot pulmonale arteriële hypertensie, en die zich bij deze patiënten vaker voordeden:

Bijwerkingen van het geneesmiddel die voorkwamen bij $\geq 3\%$ van de patiënten, en vaker bij patiënten die werden behandeld met Tracleer (125 en 250 mg tweemaal daags), in placebogecontroleerde studies met betrekking tot pulmonale arteriële hypertensie.

Organen / Bijwerking	Placebo N = 172		Tracleer (alle) N = 258	
	Nr.	%	Nr.	%
Infecties en parasitaire aandoeningen				
Infectie van de bovenste luchtwegen	11	6,4%	24	9,3%
Nasofaryngitis	14	8,1%	24	9,3%
Luchtweginfectie	5	2,9%	9	3,5%
Sinusitis	4	2,3%	9	3,5%
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				
Anemie		–	8	3,1%
Zenuwstelselaandoeningen				
Hoofdpijn	25	14,5%	39	15,1%
Syncope	7	4,1%	12	4,7%
Hartaandoeningen				
Palpitaties	3	1,7%	9	3,5%
Bloedvataandoeningen				
Blozen	5	2,9%	10	3,9%
Hypotensie	3	1,7%	10	3,9%
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				
Artralgie	3	1,7%	9	3,5%
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
Perifeer oedeem	13	7,6%	20	7,8%
Pijn op de borst	8	4,7%	13	5,0%
Oedeem	4	2,3%	8	3,1%
Onderzoeken				
Abnormale leverfunctie	3	1,7%	9	3,5%

NB: alleen bijwerkingen die zijn begonnen na aanvang tot 1 kalenderdag na beëindiging van de behandeling zijn opgenomen. Een patiënt kan meer dan een bijwerking hebben gehad.

Bij de aanbevolen onderhoudsdosis of dubbele dosis (d.w.z. 125 of 250 mg tweemaal daags) kwamen de volgende bijwerkingen vaker voor bij Tracleer dan bij de placebo (bij $\geq 3\%$ van de met Tracleer behandelde patiënten, met $\geq 2\%$ verschil): infectie van de bovenste luchtwegen, hypotensie en anemie. Bijwerkingen die voorkwamen bij $\geq 1\%$ en $< 3\%$ van deze patiënten en vaker bij gebruik van Tracleer dan van de placebo ($\geq 2\%$ verschil) waren een toename van het aantal leverenzymen (2,7% van de met Tracleer behandelde patiënten versus 0% van de met placebo behandelde patiënten) en blozen (2,7% van de met Tracleer behandelde patiënten versus 0,6% van de met placebo behandelde patiënten).

Onderbreking van de behandeling wegens bijwerkingen, tijdens de klinische studies bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie met een dosering van 125 en 250 mg tweemaal daags, kwam even vaak (5,8%) voor bij patiënten die behandeld werden met bosentan als bij patiënten die met placebo werden behandeld.

Placebogecontroleerd onderzoek naar PAH geassocieerd met een aangeboren hartafwijking (BREATHE-5)

Het veiligheidsprofiel van Tracleer in deze populatie was gelijk aan het profiel dat is waargenomen in de pivotale onderzoeken bij PAH-patiënten. Bijwerkingen die zich vaker voordeden bij patiënten die werden behandeld met 62,5 mg Tracleer tweemaal daags gedurende vier weken gevolgd door 125 mg tweemaal daags (n = 37) dan bij degenen die de placebo ontvingen (n = 17), waren onder andere perifeer oedeem (18,9% versus 5,9%), hoofdpijn (13,5% versus 11,8%), palpitaties (10,8% versus 0%), duizeligheid (8,1% versus 5,9%) en pijn op de borst (8,1% versus 0%). Van vier patiënten werd de deelname beëindigd vanwege bijwerkingen, twee (5,4%) in de bosentan-groep en twee (11,8%) in de placebogroep.

Niet-gecontroleerd onderzoek bij patiënten met PAH geassocieerd met een HIV-infectie (BREATHE-4)

Het veiligheidsprofiel in deze populatie (n = 16) bij behandeling met 62,5 mg Tracleer tweemaal daags gedurende vier weken gevolgd door 125 mg tweemaal daags was gelijk aan het profiel dat is waargenomen in de pivotale onderzoeken bij PAH-patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen waren perifeer oedeem (31%), hoofdpijn (19%), abnormale leverfunctie (13%), spierkrampen (13%), vochtretentie (13%) en overgeven (13%). Bij enkele patiënten werden hematologische afwijkingen (anemie en afname van het aantal neutrofielen) waargenomen (zie rubriek 4.4).

Placebogecontroleerde studies bij digitale ulcera

Onderstaande tabel toont de bijwerkingen die optraden bij $\geq 3\%$ van de met Tracleer behandelde patiënten (tweemaal daags 125 mg) in de twee placebogecontroleerde studies bij digitale ulcera, en die meer frequent voorkwamen bij met Tracleer behandelde patiënten:

Bijwerkingen die voorkwamen bij $\geq 3\%$ van de patiënten, en vaker bij patiënten die werden behandeld met Tracleer (125 mg tweemaal daags), in placebogecontroleerde studies bij digitale ulcera

Organen / Bijwerking	Placebo n = 133		Tracleer (alle) n = 175	
	No.	%	No.	%
Infecties en parasitaire aandoeningen				
Huidinfecties	8	6%	15	9%
Urineweginfecties	3	2%	7	4%
Bloedvataandoeningen				
Blozen	2	2%	6	3%
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
Dyspneu	3	2%	5	3%

Maagdarmstelselaandoeningen				
Diarree	10	8%	16	9%
Gastrointestinale refluxziekte	2	2%	8	5%
Buikpijn	1	1%	6	3%
Constipatie	1	1%	6	3%
Huid0 en onderhuidaandoeningen				
Erythema	2	2%	6	3%
Dermatitis	2	2%	5	3%
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				
Pijn in extremitreit	7	5%	10	6%
Rugpijn	4	3%	7	4%
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
Perifeer oedeem	6	5%	24	14%
Perifeer oedeemtoename	0	0%	5	3%
Vermoeidheid	3	2%	5	3%
Onderzoeken				
Aspartaat aminotransferase verhoogd	2	2%	11	6%
Alanine aminotransferase verhoogd	1	1%	11	6%
Afwijkende leverfunctie	0	0%	8	5%

NB: alleen bijwerkingen die zijn begonnen na aanvang tot 1 kalenderdag na beëindiging van de behandeling zijn opgenomen. Eén patiënt kan meer dan één bijwerking hebben gehad.

Laboratoriumafwijkingen

Afwijkingen bij leverfunctieonderzoek

Bosentan werd geassocieerd met dosisafhankelijke verhogingen in leveraminotransferasen, d.w.z. aspartaat- en alanine-aminotransferasen. Veranderingen in leverenzymen deden zich tijdens het klinische programma in het algemeen voor gedurende de eerste 26 weken van de behandeling, ontwikkelden zich geleidelijk en waren meestal zonder symptomen. In alle gevallen tijdens het klinische programma keerden zij binnen een paar dagen tot 9 weken terug naar niveaus van voor de behandeling, zonder gevolgen, ofwel spontaan of na dosisvermindering of beëindiging. In de post-marketing-periode zijn zeldzame gevallen van levercirrose en leverfalen gerapporteerd (zie het einde van rubriek 4.8).

Het mechanisme van deze bijwerking is onduidelijk. Deze verhogingen in aminotransferasen kunnen spontaan verdwijnen bij voortzetting van de behandeling met de onderhoudsdosis van Tracleer of na een dosisverlaging, maar onderbreking of beëindiging van de behandeling kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).

In de acht geïntegreerde placebogecontroleerde studies, waarvan zes voor andere indicaties dan pulmonale arteriële hypertensie, werden verhogingen in leveraminotransferasen van meer dan driemaal de bovengrens van normaal waargenomen bij 11,2% van de met bosentan behandelde patiënten vergeleken met 1,8% van de met placebo behandelde patiënten. Bij 2 van de 658 (0,3%) met bosentan behandelde patiënten werd een verhoging van het bilirubinegehalte tot meer dan driemaal de bovengrens van normaal geassocieerd met verhoogde aminotransferasen (> driemaal de bovengrens van normaal). Negen van de 74 met bosentan behandelde patiënten met verhoogde leveraminotransferasen (> driemaal de bovengrens van normaal) hadden ook symptomen als buikpijn, misselijkheid/braken en koorts.

In studies bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie was de incidentie van verhoogde leveraminotransferasen (> driemaal de bovengrens van normaal) 12,8% bij de met bosentan behandelde patiënten (n = 257), 12,3% bij patiënten behandeld met 125 mg tweemaal daags en 14,3% bij patiënten behandeld met 250 mg tweemaal daags. Verhogingen van achtmaal de bovengrens van normaal kwamen

voor bij 3,7% van de patiënten met pulmonale arteriële hypertensie die waren behandeld met 125 mg tweemaal daags en bij 7,1% van de patiënten met pulmonale arteriële hypertensie die waren behandeld met 250 mg tweemaal daags.

In de twee studies bij patiënten met digitale ulcera was de incidentie van verhoogde leveraminotransferasen (> driemaal de bovengrens van normaal) 11,3% bij de met bosentan behandelde patiënten (n = 168), vergeleken met 0,8% bij placebobehandelde patiënten (n = 129). Verhogingen van meer dan achtmaal de bovengrens van normaal kwamen voor bij 2,4% van de bosentan-behandelde patiënten met digitale ulcera.

Hemoglobine

De gemiddelde afname van het hemoglobinegehalte vanaf de uitgangswaarde tot voltooiing van de studie bedroeg voor de met bosentan behandelde patiënten 0,9 g/dl en voor de met placebo behandelde patiënten 0,1 g/dl.

In acht placebogecontroleerde studies werden klinisch relevante afnames in het hemoglobinegehalte (> 15% afname vanaf de uitgangswaarde resulterend in waarden van < 11 g/dl) waargenomen bij 5,6% van de met bosentan behandelde patiënten, vergeleken met 2,6% van de met placebo behandelde patiënten. Bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie die behandeld werden met doseringen van 125 en 250 mg tweemaal daags, bedroeg de klinisch relevante afname van het hemoglobinegehalte 3,0% respectievelijk 1,3% bij de met bosentan en placebo behandelde patiënten.

In de twee studies bij patiënten met digitale ulcera werden klinische relevante dalingen van het hemoglobine (daling versus uitgangswaarden resulterend in hemoglobinegehalte < 10 g/dl) waargenomen bij 4,2% van de met bosentan behandelde patiënten (n=167), vergeleken met 3,1% van de met placebo behandelde patiënten.

In de post-marketing-periode zijn casus gerapporteerd met anemie, waarvoor bloedtransfusies nodig waren (zie rubriek 4.8).

Post-marketing-ervaringen

Het merendeel van de bijwerkingen die zijn gerapporteerd in de post-marketing-periode was vergelijkbaar met de bijwerkingen gemeld in klinische studies.

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, waarbij gebruik wordt gemaakt van de volgende regel: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000).

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: misselijkheid.

Soms: overgeven, buikpijn, diarree.

Lever- en galaandoeningen:

Soms: verhogingen van aminotransferasen geassocieerd met hepatitis en/of geelzucht.

Zelden: levercirrose, leverfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: overgevoelighedsreacties, waaronder huidontstekingen, pruritus en uitslag.

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: anafylaxie en/of angioneurotisch oedeem.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Vaak: anemie en hemoglobinedalingen, waarvoor soms een bloedtransfusie nodig is (zie rubriek 4.4).

Soms: trombocytopenie.

In de post-marketing-periode werden zeldzame gevallen van onverklaarbare levercirrose gerapporteerd na een langdurige behandeling met Tracleer bij patiënten met meerdere comorbiditeiten en medicijnbehandelingen. Er zijn tevens zeldzame meldingen van leverfalen geweest. Deze gevallen tonen aan dat de maandelijkse controle van de leverfunctie gedurende de behandeling met Tracleer uitermate belangrijk is (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Bosentan werd toegediend als enkelvoudige dosis tot 2400 mg bij gezonde vrijwilligers en tot 2000 mg/dag gedurende 2 maanden bij patiënten met een andere ziekte dan pulmonale arteriële hypertensie. De meest voorkomende bijwerking was lichte tot matige hoofdpijn.

Een zeer grote overdosering zou kunnen resulteren in duidelijke hypotensie waarvoor actieve cardiovasculaire ondersteuning nodig is. In de post-marketing-periode is één casus gerapporteerd van een mannelijke adolescent met een overdosis van 10.000 mg bosentan. Hij had symptomen van misselijkheid, braken, hypotensie, duizeligheid, zweten en troebele visus. Zonder bloeddruk ondersteunende maatregelen herstelde hij volledig binnen 24 uur.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antihypertensiva, ATC-code: C02KX01

Werkingsmechanisme

Bosentan is een dubbele endotheline-receptorantagonist (ERA) met affiniteit voor zowel endotheline A- als B- (ET_A - en ET_B -) receptoren. Bosentan vermindert zowel de pulmonale als de systemische vaatweerstand en dit resulteert in een verhoogd hartminuutvolume zonder de hartslag te versnellen.

Het neurohormoon endotheline-1 (ET-1) is een van de krachtigste bekende vasoconstrictoren en kan fibrose, celproliferatie, hypertrofie van het hart en remodelering bevorderen en is pro-inflammatoir. Deze effecten worden gemedieerd door de binding van endotheline aan ET_A - en ET_B -receptoren die zich bevinden in het endothelium en vasculaire gladde spiercellen. ET-1-concentraties in weefsels en plasma zijn verhoogd in een aantal aandoeningen van het hart en vaatstelsel en aandoeningen van het steunweefsel, waaronder pulmonale arteriële hypertensie, scleroderma, acuut en chronisch hartfalen, myocardiale ischemie, systemische hypertensie en atherosclerose. Dit suggereert een rol van ET-1 in de pathologie van deze aandoeningen. In pulmonale arteriële hypertensie en hartfalen, in de afwezigheid van blokkade van endothelinereceptoren, zijn verhoogde ET-1-concentraties sterk gecorreleerd met de ernst en prognose van deze ziekten.

Bosentan wedijvert met het binden van ET-1- en andere ET-peptiden aan zowel ET_A - als ET_B -receptoren, met een iets hogere affiniteit voor ET_A -receptoren ($K_i = 4,1\text{--}43\text{ nM}$) dan voor ET_B -receptoren ($K_i = 38\text{--}730\text{ nM}$). Bosentan blokkeert specifiek ET-receptoren en bindt niet aan andere receptoren.

Werkzaamheid

Diermodellen

In diermodellen van pulmonale hypertensie werd door de chronische orale toediening van bosentan de pulmonale vasculaire weerstand verminderd en de hypertrofie van de longvaten en het rechterhartventrikel tegengegaan. In een diermodel van longfibrose verminderde bosentan de afzet van collageen in de longen.

Werkzaamheid bij volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie

Twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, placebogecontroleerde studies zijn uitgevoerd bij 32 (studie AC-052-351) en 213 (studie AC-052-352, BREATHE-1) volwassen patiënten met ernstige (WHO-klasse III–IV) pulmonale arteriële hypertensie (primaire pulmonale hypertensie of pulmonale hypertensie secundair aan voornamelijk scleroderma). Na 4 weken behandeling met Tracleer 62,5 mg tweemaal daags waren de onderzochte onderhoudsdoses in deze studies 125 mg tweemaal daags in AC-052-351 en 125 mg tweemaal daags en 250 mg tweemaal daags in AC-052-352.

Tracleer werd toegevoegd aan de behandeling die patiënten op dat moment ontvingen, welke kon bestaan uit een combinatie van anticoagulantia, vaatverwijders (bijv. calciumantagonisten), diuretica, zuurstof en digoxine, maar niet epoprostenol. De controle was placebo plus de behandeling op dat moment.

Het primaire eindpunt voor elke studie was de verandering in de gelopen afstand in 6 minuten na 12 weken in de eerste studie en na 16 weken in de tweede studie. In beide studies resulteerde de behandeling met Tracleer in een significante toename van de inspanningscapaciteit. De placebogecorrigeerde toename van de gelopen afstand vergeleken met de uitgangswaarde bedroeg respectievelijk 76 meter ($p = 0,02$; t-test) en 44 meter ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U-test) bij het primaire eindpunt van elke studie. De verschillen tussen de groepen die 125 mg tweemaal daags en 250 mg tweemaal daags ontvingen, waren niet statistisch significant, maar er was een trend zichtbaar dat de inspanningscapaciteit in de groep behandeld met 250 mg tweemaal daags verbeterde.

De verbetering in gelopen afstand werd zichtbaar na 4 weken behandeling, was duidelijk aantoonbaar na 8 weken behandeling en bleef behouden gedurende 28 weken dubbelblinde behandeling in een subpopulatie van patiënten.

In een retrospectieve analyse op basis van verandering in de gelopen afstand, WHO functionele klasse en kortademigheid van de 95 patiënten gerandomiseerd op Tracleer 125 mg tweemaal daags in de placebogecontroleerde studies, bleek na 8 weken dat 66 patiënten er baat bij hadden, 22 stabiel waren en 7 verslechterd waren. Ten opzichte van de uitgangswaarde hadden 6 van de 22 patiënten die na 8 weken stabiel waren er baat bij na 12/16 weken behandeling en 4 verslechterden. Ten opzichte van de uitgangswaarde hadden 3 van de 7 patiënten die verslechterden na 8 weken er baat bij na 12/16 weken behandeling en 4 verslechterden.

Invasieve hemodynamische parameters werden alleen in de eerste studie gemeten. Behandeling met Tracleer leidde tot een significante toename van de cardiale index, geassocieerd met een significante afname van de longslagaderdruk, pulmonale vaatweerstand en gemiddelde rechterkamerdruk.

Een vermindering van symptomen van pulmonale arteriële hypertensie werd waargenomen na behandeling met Tracleer. Patiënten die met Tracleer werden behandeld, waren minder kortademig tijdens het lopen. In de AC-052-352-studie werd 92% van de 213 patiënten voorafgaand aan de behandeling geclassificeerd als WHO-klasse III en 8% als klasse IV. Behandeling met Tracleer leidde in 42,4% van de patiënten (placebo 30,4%) tot een verbetering in de WHO functionele klasse. De verandering in de WHO functionele klasse tijdens beide studies was significant beter voor patiënten die met Tracleer werden behandeld dan voor patiënten die met de placebo werden behandeld. De behandeling met Tracleer liet na 28 weken een significante vertraging van de klinische achteruitgang zien ten opzichte van de placebo (respectievelijk 10,7% en 37,1%; $p = 0,0015$).

In een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, placebogecontroleerd onderzoek (AC-052-364; EARLY) werden 185 patiënten met PAH WHO functionele klasse II (gemiddelde afgelegde afstand bij de 6-minutenlooptest was 435 meter) gedurende 4 weken behandeld met bosentan 62,5 mg tweemaal daags gevolgd door een behandeling van 6 maanden met bosentan 125 mg tweemaal daags ($n = 93$) of placebo ($n = 92$). De deelnemende patiënten waren ofwel nog niet eerder voor PAH behandeld ($n = 156$) ofwel volgden een behandeling met een stabiele dosis sildenafil ($n = 29$). De co-primaire eindpunten waren de procentuele

verandering in de pulmonale vaatweerstand ten opzichte van de uitgangssituatie en de verandering in de afgelegde afstand bij de 6-minutenlooptest van de uitgangssituatie tot maand 6 ten opzichte van de met placebo behandelde patiënten. In de onderstaande tabel zijn de vooraf gespecificeerde protocolanalyses weergegeven.

	Pulmonale vaatweerstand (dyn.sec/cm ⁵)		Afgelegde afstand bij 6-minutenlooptest (m)	
	Placebo (n = 88)	Bosentan (n = 80)	Placebo (n = 91)	Bosentan (n = 86)
Uitgangssituatie; gemiddelde (standaarddeviatie)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Veranderingen ten opzichte van de uitgangssituatie; gemiddelde (standaarddeviatie)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Effect van de behandeling	-22,6%		19	
95% CL	-34, -10		-4, 42	
p-waarde	< 0,0001		0,0758	

Een mindere mate van klinische verslechtering, bepaald aan de hand van de symptomatische progressie, ziekenhuisopname voor PAH en overlijden, ten opzichte van de placebogroep (proportionele risicoverlaging van 77%, 95%, CI 20-94%, p = 0,0114), werd in verband gebracht met de behandeling met bosentan. Het effect van de behandeling kwam voort uit een verbetering van de symptomatische progressie. In de bosentan-groep moest één patiënt in het ziekenhuis worden opgenomen als gevolg van een verslechtering van PAH en in de placebogroep gold dit voor 3 patiënten. In elke behandelingsgroep overleed slechts één patiënt tijdens de 6 maanden durende, dubbelblinde onderzoeksperiode en daarom kunnen er geen conclusies worden getrokken met betrekking tot de overleving.

In een prospectief, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (BREATHE-5) kregen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse III en Eisenmenger-fysiologie geassocieerd met een aangeboren hartafwijking gedurende 4 weken tweemaal daags 62,5 mg Tracleer toegediend, gevolgd door tweemaal daags 125 mg gedurende 12 weken (n = 37), dan wel een placebo (n = 17). Het primaire doel was om aan te tonen dat Tracleer niet leidde tot verergering van hypoxemie. Na 16 weken was de gemiddelde zuurstofsaturatie in de bosentan-groep gestegen met 1,0% (95% CI -0,7; 2,8%) ten opzichte van de placebogroep, waarmee werd aangetoond dat bosentan niet leidde tot verergering van hypoxemie. De gemiddelde pulmonale vaatweerstand was in de bosentan-groep significant afgenomen (waarbij met name een effect werd waargenomen bij de subgroep van patiënten met een tweerichting intracardiale shunt). Na 16 weken bedroeg de gemiddelde placeboge corrigeerde toename van de tijdens de 6-minuten looptest afgelegde afstand 53 meter (p = 0,0079), hetgeen de verbetering van de inspanningscapaciteit weergeeft.

Een open-label, niet-vergelijkend onderzoek (AC-052-362; BREATHE-4) is uitgevoerd bij 16 patiënten met PAH (WHO-klasse III) geassocieerd met een HIV-infectie. Deze patiënten werden gedurende vier weken behandeld met Tracleer 62,5 mg tweemaal daags gevolgd door 125 mg tweemaal daags gedurende 12 weken. Na 16 weken behandeling waren er ten opzichte van de uitgangssituatie significante verbeteringen opgetreden in de inspanningscapaciteit: de gemiddelde toename van de tijdens de 6-minuten looptest afgelegde afstand bedroeg +91,4 meter ten opzichte van gemiddeld 332,6 meter in de uitgangssituatie (p < 0,001). In het kader van de veiligheidsbeoordeling werd het effect van bosentan op de antiretrovirale therapie (d.w.z. verminderde systemische concentraties van de eveneens toegediende antiretrovirale middelen met een mogelijk negatief effect op de werkzaamheid van de antiretrovirale therapie) bepaald via CD4-celtellingen en HIV-1 RNA-titers. Gezien de beperkingen van het onderzoek (klein aantal patiënten, niet-gestandaardiseerd farmacokinetisch onderzoek naar antiretrovirale geneesmiddelen, heterogeniteit van behandelingschema's) kan er geen formele conclusie worden getrokken ten aanzien van de effecten van bosentan op de werkzaamheid van antiretrovirale geneesmiddelen. Bij 5 patiënten werd een toename van de

HIV viral load geconstateerd (zie ook rubriek 4.4). Van dit onderzoek zijn geen klinische gegevens beschikbaar na 16 weken.

Er zijn geen studies uitgevoerd die gunstige effecten op overleving bij behandeling met Tracleer aantonen. De gezondheidstoestand op de lange termijn werd echter wel geregistreerd voor alle 235 patiënten die werden behandeld met bosentan in de twee centrale placebogecontroleerde studies (AC-052-351 en AC-052-352) en/of hun twee ongecontroleerde, open-label extensies. De gemiddelde behandelingsduur met bosentan was 1,9 jaar \pm 0,7 jaar; [min: 0,1; max: 3,3 jaar] en de patiënten werden gedurende een gemiddelde periode van 2,0 \pm 0,6 jaar geobserveerd. De meerderheid van de patiënten werd gediagnosticeerd met PPH (72%) en was ingedeeld in WHO functionele klasse III (84%). In deze totale populatie waren de Kaplan-Meier-schattingen van overleving respectievelijk 93% en 84% na 1 en 2 jaar na start van de behandeling met Tracleer. De overlevingsschatting was lager in de subgroep van patiënten met PAH secundair aan systemische sclerose. Deze schatting zou kunnen zijn beïnvloed door de start met een epoprostenol-behandeling bij 43 van de 235 patiënten.

Studie bij kinderen met pulmonale arteriële hypertensie

Er is één studie uitgevoerd bij kinderen met pulmonale hypertensie. Tracleer is geëvalueerd tijdens een niet-gecontroleerde open-label studie bij 19 kinderen met pulmonale arteriële hypertensie (AC-052-356, BREATHE-3: 10 patiënten met primaire pulmonale hypertensie en 9 patiënten met pulmonale hypertensie gerelateerd aan aangeboren hartafwijkingen). Deze studie werd primair opgezet als farmacokinetische studie (zie rubriek 5.2). Patiënten werden naar lichaamsgewicht verdeeld over drie groepen met hieraan aangepaste doseringen (zie rubriek 4.2) en werden gedurende 12 weken behandeld. De helft van de patiënten in iedere groep werd al behandeld met intraveneus epoprostenol; de epoprostenol-dosering werd constant gehouden gedurende de studie. De leeftijden liepen uiteen van 3 tot 15 jaar. Patiënten werden bij aanvang van de studie beoordeeld als WHO functionele klasse II (n = 15 patiënten, 79%) of klasse III (n = 4 patiënten, 21%).

Hemodynamische gegevens werden verzameld van 17 patiënten. De gemiddelde toename van de cardiale index ten opzichte van de uitgangswaarde bedroeg 0,5 l/min/m², de gemiddelde daling van de gemiddelde longslagaderdruk bedroeg 8 mmHg en de gemiddelde daling van de pulmonale arteriële vaatweerstand bedroeg 389 dyn·sec·cm⁻⁵. Deze hemodynamische verbeteringen ten opzichte van de uitgangswaarden waren gelijk in de groepen met of zonder gelijktijdig gebruik van epoprostenol. De veranderingen van de parameters van de inspanningstests 12 weken na de uitgangsmetingen waren zeer variabel en niet significant.

Werkzaamheid in combinatie met epoprostenol

De combinatie van Tracleer en epoprostenol is onderzocht in twee studies: AC-052-355 (BREATHE-2) en AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 was een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde studie in parallelle groepen met Tracleer versus placebo bij 33 patiënten met ernstige pulmonale arteriële hypertensie die werden behandeld met epoprostenol. AC-052-356 was een open-label, niet-gecontroleerde studie; 10 van de 19 kinderen gebruikten tegelijkertijd Tracleer en epoprostenol gedurende de 12 weken durende studie. Het veiligheidsprofiel van deze combinatie was niet anders dan viel te verwachten voor elk component afzonderlijk en de combinatie werd goed verdragen door kinderen én volwassenen. Een klinisch voordeel van de combinatie werd niet gevonden.

Systemische sclerose met digitale ulcera

Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebogecontroleerde studies uitgevoerd in 122 (Studie AC-052-401, RAPIDS-1) en 190 (Studie AC-052-331, RAPIDS-2) volwassen patiënten met systemische sclerose en digitale ulcera (ofwel aanhoudende digitale ulcera ofwel een voorgeschiedenis van digitale ulcera in het voorafgaande jaar). In studie AC-052-331 moesten patiënten minimaal één recent opgetreden digitale ulcus hebben terwijl in de twee studies samen 85% van de patiënten aanhoudende digitale ulcera hadden bij de start van de studie. Na vier weken behandeling met Tracleer 62,5 mg tweemaal daags was de onderhoudsdosering in beide studies 125 mg tweemaal daags. De dubbelblinde behandelingsduur was 16 weken in studie AC-052-401 en 24 weken in studie AC-052-331. Ondersteunende behandeling voor systemische sclerose en voor digitale ulcera was toegestaan als deze constant bleef

gedurende minimaal één maand voor de start van de behandeling en gedurende de dubbelblinde studieperiode.

Het aantal nieuwe digitale ulcera, waarbij de uitgangswaarde werd vergeleken met het eindpunt, was het primaire eindpunt in beide studies. Behandeling met Tracleer resulteerde in een vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera gedurende de behandelingsperiode, vergeleken met placebo. In studie AC-052-401 ontwikkelden, gedurende de 16 weken dubbelblinde behandeling, patiënten in de bosentangroep gemiddeld 1,4 nieuwe digitale ulcera versus 2,7 nieuwe digitale ulcera in de placebogroep ($p = 0,0042$). In studie AC-052-331, gedurende de 24 weken dubbelblinde behandeling, waren de vergelijkbare getallen respectievelijk 1,9 versus 2,7 nieuwe digitale ulcera ($p = 0,0351$). In beide studies hadden met bosentan behandelde patiënten minder de neiging om meerdere nieuwe digitale ulcera te ontwikkelen gedurende de studie en duurde het ook langer voor iedere digitale ulcus om te ontwikkelen dan bij patiënten met placebo. Het effect van bosentan op de vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera was meer uitgesproken in patiënten met meerdere digitale ulcera.

In geen van beide studies werd een effect van bosentan waargenomen op de helingstijd van digitale ulcera.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van bosentan is met name onderzocht bij gezonde personen. Beperkte gegevens tonen aan dat de blootstelling aan bosentan bij volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie ongeveer tweemaal groter is dan bij gezonde volwassen vrijwilligers.

Bij gezonde vrijwilligers vertoont bosentan een dosis- en tijdsafhankelijke farmacokinetiek. Klaring en verdelingsvolume verminderen naarmate de intraveneuze doses toenemen en stijgen met het verstrijken van de tijd. Na orale toediening is de systemische blootstelling bij doses tot 500 mg evenredig met de dosis. Bij hogere doses stijgen de C_{max} en AUC minder dan evenredig met de dosis.

Resorptie

Bij gezonde vrijwilligers is de absolute biologische beschikbaarheid van bosentan ongeveer 50% en deze wordt niet beïnvloed door voedsel. De piekplasmawaarden worden binnen 3–5 uur bereikt.

Distributie

Bosentan is sterk gebonden (> 98%) aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine. Bosentan wordt niet door erythrocyten opgenomen.

Het distributievolume (V_{ss}) van ongeveer 18 liter werd bepaald na een intraveneuze dosis van 250 mg.

Biotransformatie en eliminatie

Na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 250 mg was de klaring 8,2 l/uur. De terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is 5,4 uur.

Bij meervoudige toediening nemen plasmaconcentraties van bosentan geleidelijk af tot 50%–65% van de waarden na toediening van een enkelvoudige dosis. Deze afname wordt waarschijnlijk veroorzaakt door auto-inductie van metaboliserende leverenzymen. Na 3–5 dagen wordt een evenwichtssituatie bereikt.

Bosentan wordt uitgescheiden via de gal na metabolisme in de lever door de cytochroom P450-iso-enzymen CYP2C9 en CYP3A4. Minder dan 3% van een toegediende orale dosis wordt uitgescheiden via de urine.

Bosentan wordt omgezet in drie metabolieten en slechts één daarvan is farmacologisch actief. Deze metaboliet wordt voornamelijk onveranderd via de gal uitgescheiden. Bij volwassen patiënten is de blootstelling aan de actieve metaboliet groter dan bij gezonde vrijwilligers. Bij patiënten met bewezen cholestasis kan de blootstelling aan de actieve metaboliet verhoogd zijn.

Bosentan induceert CYP2C9 en CYP3A4 en mogelijk ook CYP2C19 en P-glycoproteïne. *In vitro* in levercelculturen remt bosentan de galzuuruitscheidingspomp.

In vitro had bosentan geen relevante remmende invloed op de geteste CYP-iso-enzymen (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 en 3A4). Daarom wordt niet verwacht dat bosentan de plasmaconcentraties verhoogt van geneesmiddelen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd.

Farmacokinetische parameters in bijzondere populaties

Gebaseerd op het onderzochte bereik van elke variabele is niet te verwachten dat de farmacokinetiek van bosentan in enig relevant opzicht beïnvloed wordt door geslacht, lichaamsgewicht, ras of leeftijd in de volwassen populatie. Er zijn geen kinetische gegevens beschikbaar met betrekking tot kinderen jonger dan 3 jaar.

Kinderen

De farmacokinetiek van enkelvoudige en meervoudige orale toedieningen werd bestudeerd bij kinderen met pulmonale arteriële hypertensie met doseringen die waren aangepast aan hun lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2 en 5.1). De blootstelling aan bosentan verminderde in de tijd op een manier die consistent is met de van bosentan bekende autoinductie. De gemiddelde AUC (CV%)-waarden van bosentan bij kinderen behandeld met 31,25, 62,5 of 125 mg tweemaal daags waren respectievelijk 3496 (49), 5428 (79) en 6124 (27) ng·h/ml en waren lager dan de waarde van 8149 (47) ng·h/ml die werd gezien bij volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie die tweemaal daags 125 mg gebruikten. In de evenwichtssituatie bedroeg de systemische blootstelling van kinderen van 10–20 kg, 20–40 kg en > 40 kg respectievelijk 43%, 67% en 75% van de systemische waarde bij volwassenen. De oorzaak van dit verschil is onduidelijk en is mogelijk gerelateerd aan een hoger levermetabolisme en hogere uitscheiding. De gevolgen van deze bevindingen met betrekking tot hepatotoxiciteit zijn onbekend. Geslacht of het gelijktijdige gebruik van intraveneus epoprostenol hadden geen significant effect op de farmacokinetiek van bosentan.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A) zijn geen relevante veranderingen in de farmacokinetiek waargenomen. Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis waren de AUC van bosentan in de evenwichtssituatie en de AUC van de actieve metaboliet (Ro 48-5033) 9% respectievelijk 33% hoger dan bij gezonde vrijwilligers. De farmacokinetiek van bosentan is niet onderzocht bij patiënten met Child-Pugh klasse B en C leverfunctiestoornis. Tracleer is gecontra-indiceerd bij deze patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 15–30 ml/min) namen de plasmaconcentraties van bosentan met ongeveer 10% af. De plasmaconcentraties van de metabolieten van bosentan verdubbelden ongeveer bij deze patiënten vergeleken met vrijwilligers met een normale nierfunctie. Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk voor patiënten met nierfunctiestoornissen. Er is geen specifieke klinische ervaring met dialysepatiënten. Gezien de fysisch-chemische eigenschappen en de hoge mate van eiwitbinding van bosentan wordt niet verwacht dat bosentan tijdens dialyse in significante hoeveelheden uit de bloedsomloop wordt verwijderd (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een twee jaar durend onderzoek naar carcinogeniciteit in muizen werd een verhoogde gecombineerde incidentie waargenomen van hepatocellulaire adenomen en carcinomen in mannetjes, maar niet in vrouwtjes, bij plasmaconcentraties die ongeveer twee- tot viermaal hoger waren dan die bereikt worden bij de therapeutische dosering bij mensen. Bij ratten leidde de orale toediening van bosentan gedurende twee jaar tot een kleine, significante toename van de gecombineerde incidentie van folliculaire celadenomen en -carcinomen in de schildklier bij mannetjes, maar niet bij vrouwtjes, bij plasmaconcentraties die ongeveer negen- tot veertienmaal hoger waren dan die bereikt worden bij de therapeutische dosering bij mensen. Bosentan had geen effect in tests voor genotoxiciteit. Bij ratten werd een licht verstoorde balans waargenomen voor schildklierhormonen, die werd veroorzaakt door bosentan. Er zijn echter geen gegevens die aantonen dat bosentan de schildklierfunctie (thyroxine, TSH) van mensen beïnvloedt.

Het effect van bosentan op de mitochondriale functie is onbekend.

Er is aangetoond dat bosentan teratogeen is in ratten bij plasmaconcentraties die 1,5 keer hoger waren dan de concentraties die bereikt worden na therapeutische dosering bij mensen. De teratogene effecten, waaronder misvorming van het hoofd, het gezicht en de belangrijke bloedvaten, waren dosisafhankelijk. Een gelijksoortig patroon van misvormingen waargenomen bij andere ET-receptorantagonisten en bij ET-knock-out-muizen wijst erop dat dit een klasseneffect is. Adequate voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.6).

In vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke ratten met bosentan bij plasmaconcentraties die respectievelijk 21 en 43 keer hoger waren dan de verwachte therapeutische concentratie bij mensen, werden geen effecten op het aantal, de motiliteit en de levensvatbaarheid van spermatozoïden of op het paargedrag en de vruchtbaarheid waargenomen. Evenmin was er een ongunstig effect op de ontwikkeling van het pre-implantatie embryo of op de implantatie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Maïszetmeel
Voorverstijfseld zetmeel
Natriumzetmeelglycolaat
Povidon
Glyceroldibehenaat
Magnesiumstearaat

Film:

Hypromellose
Glyceroltriacetaat
Talk
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxidegeel (E172)
IJzeroxiderood (E172)
Ethylcellulose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC/aluminiumdoordrukstrips met 14 filmomhulde tabletten.

62,5 mg: Dozen bevatten 14, 56 of 112 filmomhulde tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/220/001

EU/1/02/220/002

EU/1/02/220/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van verlening van eerste vergunning: 15 mei 2002

Datum van vernieuwing: 15 mei 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van de European Medicines Evaluation Agency (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tracleer 125 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk filmomhulde tablet bevat 125 mg bosentan (als monohydraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet:

Oranjewit, ovaal, biconvex, filmomhulde tabletten, aan één zijde reliëfopdruk met "125".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) om de inspanningscapaciteit en de symptomen te verbeteren bij patiënten met WHO functionele klasse III. Werkzaamheid is aangetoond in:

- Primaire (idiopathische en familiale) PAH
- PAH secundair aan scleroderma zonder significante interstitiële longziekte
- PAH geassocieerd met aangeboren systemische-naar-pulmonale shunts en Eisenmenger-fysiologie.

Ook bij patiënten met PAH WHO functionele klasse II zijn verscheidene verbeteringen geconstateerd (zie rubriek 5.1).

Tracleer is ook geïndiceerd voor de vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera bij patiënten met systemische sclerose en aanhoudende digitale ulcera (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Pulmonale arteriële hypertensie

De behandeling mag alleen gestart en gecontroleerd worden door een arts ervaren in de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. Bij het begin van de behandeling met Tracleer is de dosis 62,5 mg tweemaal daags gedurende 4 weken, die vervolgens wordt verhoogd tot de onderhoudsdosis van 125 mg tweemaal daags. Tabletten worden 's ochtends en 's avonds oraal ingenomen, met of zonder voedsel.

In het geval van klinische verslechtering (bijv. een afname met minimaal 10% van de afstand die tijdens de 6-minuten looptest is afgelegd ten opzichte van de afstand die voor de start van de behandeling werd afgelegd) ondanks behandeling met Tracleer gedurende minimaal 8 weken (onderhoudsdosis gedurende minimaal 4 weken), moeten andere behandelingen in overweging worden genomen. Er dient op gewezen te worden dat sommige patiënten die na 8 weken behandeling met Tracleer niet reageren, positief kunnen reageren indien de behandeling nog 4 tot 8 weken wordt voortgezet. Indien wordt besloten om de behandeling met Tracleer te beëindigen, dan moet dit geleidelijk gebeuren terwijl een andere behandeling wordt geïntroduceerd.

In geval van een late klinische verslechtering ondanks behandeling met Tracleer (d.w.z. na verschillende maanden behandeling), moet de behandeling opnieuw worden beoordeeld. Bij sommige patiënten die niet

goed reageren op Tracleer 125 mg tweemaal daags, kan de inspanningscapaciteit licht verbeteren indien de dosering wordt verhoogd tot 250 mg tweemaal daags. De voor- en nadelen moeten zorgvuldig worden afgewogen, rekening houdend met het feit dat de levertoxiciteit dosisafhankelijk is (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Beëindiging van de behandeling

Er is weinig ervaring met het plotseling beëindigen van de behandeling met Tracleer. Er is geen bewijs voor een acute 'rebound' gevonden. Echter, om eventuele schadelijke klinische verslechtering door een mogelijk rebound-effect te voorkomen, dient overwogen te worden de dosis geleidelijk af te bouwen (halvering van de dosis gedurende 3 tot 7 dagen). Een intensieve controle wordt aangeraden tijdens de afbouwperiode.

Systemische sclerose met aanhoudende digitale ulcera

De behandeling mag alleen gestart en gecontroleerd worden door een arts ervaren in de behandeling van systemische sclerose.

Bij het begin van de behandeling met Tracleer is de dosis 62,5 mg tweemaal daags gedurende 4 weken, die vervolgens wordt verhoogd tot de onderhoudsdosis van 125 mg tweemaal daags. Tabletten worden 's ochtends en 's avonds oraal ingenomen, met of zonder voedsel.

De ervaring in gecontroleerde klinische studies in deze indicatie is beperkt tot 6 maanden (zie rubriek 5.1).

De respons van de patiënt op de behandeling en de noodzaak om de behandeling voort te zetten dienen op regelmatige basis te worden geëvalueerd. Er dient een zorgvuldige afweging te worden gemaakt van de na- en voordelen van de behandeling, waaronder de afweging van de levertoxiciteit van bosentan (zie rubrieken 4.4. en 4.8).

Speciale populaties

Dosering bij leverfunctiestoornissen

Aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (d.w.z. Child-Pugh klasse A) (zie rubriek 5.2). Matige tot ernstige leverfunctiestoornissen zijn contra-indicaties voor het gebruik van Tracleer (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

Dosering bij nierfunctiestoornissen

Een aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Een aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).

Dosering bij ouderen

Een aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten ouder dan 65 jaar.

Kinderen

- Pulmonale arteriële hypertensie:

De veiligheid en werkzaamheid bij patiënten jonger dan 12 jaar zijn onvoldoende gedocumenteerd.

Het volgende doseringsschema is gebruikt in studie AC-052-356 (BREATHE-3).

Lichaamsgewicht (kg)	Startdosis (4 weken)	Onderhoudsdosis
$10 \leq x \leq 20$	31,25 mg eenmaal daags	31,25 mg tweemaal daags
$20 < x \leq 40$	31,25 mg tweemaal daags	62,5 mg tweemaal daags
> 40	62,5 mg tweemaal daags	125 mg tweemaal daags

Deze studie werd hoofdzakelijk opgezet om de farmacokinetiek bij kinderen vast te stellen. Het aantal bestudeerde patiënten per groep was onvoldoende om een optimaal doseringsschema vast te stellen voor kinderen jonger dan 12 jaar (zie ook rubriek 5.1). De farmacokinetische resultaten toonden aan dat de systemische blootstelling lager was dan bij volwassenen met pulmonale hypertensie (zie rubriek 5.2), wat kan resulteren in een suboptimaal effect op het longvaatbed. Echter, de veiligheid van hogere doseringen is niet vastgesteld bij kinderen.

Er is geen ervaring bij kinderen jonger dan 3 jaar.

- Systemische sclerose met aanhoudende digitale ulcera:

Er zijn geen gegevens betreffende veiligheid en effectiviteit bij patiënten onder 18 jaar.

Patiënten met een laag lichaamsgewicht

Er is weinig ervaring bij patiënten met een lichaamsgewicht lager dan 40 kg.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de actieve stof of voor één van de hulpstoffen
- Child-Pugh klasse B of C, d.w.z. matige tot ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2)
- Uitgangswaarden van leveraminotransferasen, d.w.z. aspartaat-aminotransferase (AST) en/of alanine-aminotransferase (ALT), hoger dan driemaal de bovengrens van normaal (zie rubriek 4.4)
- Gelijktijdig gebruik van cyclosporine A (zie rubriek 4.5)
- Zwangerschap
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken (zie rubriek 4.4, 4.5 en 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid van Tracleer is niet vastgesteld bij patiënten met ernstige pulmonale arteriële hypertensie. Als de klinische situatie verslechtert (zie rubriek 4.2), dient te worden overwogen tot een andere behandeling over te gaan die aanbevolen is in het ernstige stadium van de ziekte (bijv. epoprostenol).

De verhouding tussen de voor- en nadelen van bosentan is niet vastgesteld bij patiënten met een WHO-klasse I functionele status van pulmonale arteriële hypertensie.

Behandeling met Tracleer mag alleen worden gestart als de systemische systolische bloeddruk hoger is dan 85 mmHg.

Van Tracleer is niet aangetoond dat het een gunstig effect heeft op de genezing van bestaande digitale ulcera.

Leverfunctie

Verhogingen van leveraminotransferasen, d.w.z. aspartaat- en alanine-aminotransferase (AST en/of ALT) geassocieerd met bosentan zijn dosisafhankelijk. Veranderingen van leverenzymen doen zich meestal voor binnen de eerste 26 weken van behandeling, maar kunnen ook later tijdens de behandeling optreden (zie rubriek 4.8). Deze verhogingen zijn waarschijnlijk gedeeltelijk te wijten aan competitieve remming van de excretie van galzouten door hepatocyten, maar andere mechanismen, die niet duidelijk zijn vastgesteld, zijn

mogelijk ook betrokken bij het ontstaan van een leverfunctiestoornis. Het kan niet worden uitgesloten dat ophoping van bosentan in hepatocyten leidt tot celdood en een mogelijke ernstige beschadiging van de lever of een immunologisch mechanisme. Het risico op een leverfunctiestoornis kan ook toenemen bij gelijktijdige toediening van bosentan met geneesmiddelen die de galzuuruitscheidingspomp (BSEP) remmen, bijv. rifampicine, glibenclamide en cyclosporine A (zie rubriek 4.3 en 4.5), maar hierover zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar.

Leveraminotransferasewaarden moeten worden gemeten vóór het begin van de behandeling en vervolgens elke maand gedurende de behandeling met Tracleer. Bovendien moeten de leveraminotransferasewaarden 2 weken na elke dosisverhoging worden gemeten.

Aanbevelingen in geval van ALT/AST-verhogingen

ALT/AST-waarden Aanbevelingen voor behandeling en controle

> 3 en $\leq 5 \times$ ULN	De waarde bevestigen door nogmaals een leverfunctietest uit te voeren; indien de waarde is bevestigd, de dagelijkse dosis verlagen of de behandeling beëindigen (zie rubriek 4.2), de aminotransferasewaarden minstens elke 2 weken controleren. Als de aminotransferasewaarden terugkeren naar het niveau voorafgaand aan de behandeling kan worden overwogen de behandeling met Tracleer voort te zetten of te hervatten onder de hieronder beschreven voorwaarden.
> 5 en $\leq 8 \times$ ULN	De waarde bevestigen door nogmaals een levertest uit te voeren; indien de waarde is bevestigd, de behandeling beëindigen en de aminotransferasewaarden minstens elke 2 weken controleren. Als de aminotransferasewaarden terugkeren naar het niveau voorafgaand aan de behandeling kan worden overwogen de behandeling met Tracleer te hervatten onder de hieronder beschreven voorwaarden.
> $8 \times$ ULN	De behandeling moet worden beëindigd en hervatting van de behandeling met Tracleer mag niet worden overwogen.

In geval van klinische symptomen van leverschade, d.w.z. misselijkheid, overgeven, koorts, buikpijn, geelzucht, ongebruikelijke slaperigheid of moeheid, griepig gevoel (gewrichtspijn, spierpijn, koorts), moet de behandeling met Tracleer worden beëindigd en deze mag niet worden hervat.

Hervatten van de behandeling

Hervatting van de behandeling met Tracleer mag alleen worden overwogen indien de mogelijke voordelen van de behandeling met Tracleer opwegen tegen de mogelijke risico's en wanneer de leveraminotransferasewaarden binnen de niveaus voorafgaand aan de behandeling liggen. Het inwinnen van het advies van een hepatoloog wordt aangeraden. Bij de hervatting moeten de richtlijnen uit rubriek 4.2 worden gevolgd. **Aminotransferasewaarden moeten binnen 3 dagen na de hervatting worden gecontroleerd, vervolgens na 2 weken en daarna overeenkomstig bovengenoemde aanbevelingen.**

ULN = Upper Limit of Normal (bovengrens van normaal)

Hemoglobinegehalte

Behandeling met bosentan wordt geassocieerd met een dosisafhankelijke afname van het hemoglobinegehalte (zie rubriek 4.8). De aan bosentan gerelateerde verlagingen van het hemoglobinegehalte in placebogecontroleerde studies waren niet progressief en stabiliseerden zich na de eerste 4–12 weken van de behandeling. Er wordt aanbevolen het hemoglobinegehalte te controleren voorafgaand aan de behandeling, elke maand gedurende de eerste vier maanden en daarna elke drie maanden. Als zich een klinisch relevante daling in het hemoglobinegehalte voordoet, dan dient er verder onderzoek plaats te vinden om de oorzaak en de noodzaak van een specifieke behandeling vast te stellen. In de post-marketing-periode zijn casus gerapporteerd met anemie, waarvoor bloedtransfusies nodig waren (zie rubriek 4.8).

Gebruik door vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd mag geen behandeling met Tracleer worden gestart, tenzij zij betrouwbare anticonceptiemiddelen gebruiken (zie rubriek 4.5) en het resultaat van de zwangerschapstest vóór de behandeling negatief is (zie rubriek 4.6).

Voordat met Tracleer wordt gestart, dient bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd te worden vastgesteld dat er geen sprake is van zwangerschap, dient adequate voorlichting te worden gegeven over betrouwbare anticonceptiemethoden en dient betrouwbare anticonceptie te worden gestart. Patiënten en voorschrijvers dienen zich te realiseren dat Tracleer, vanwege farmacokinetische interacties, hormonale anticonceptie ineffectief kan maken (zie rubriek 4.5). Daarom moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd niet slechts hormonale anticonceptie gebruiken (waaronder orale, injecteerbare, transdermale en implementeerbare anticonceptiva), maar dienen zij daarnaast een aanvullende of een alternatieve betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken. Bij enige twijfel over het te geven anticonceptieadvies aan de individuele patiënt wordt aangeraden een gynaecoloog te raadplegen.

Vanwege het risico op falen van hormonale anticonceptie bij behandeling met Tracleer en vanwege het risico op ernstige verergering van de pulmonale hypertensie door zwangerschap wordt aangeraden maandelijkse zwangerschapstesten uit te voeren om zwangerschap vroegtijdig te kunnen vaststellen.

Pulmonale veno-occlusieve aandoeningen

Er zijn gevallen gerapporteerd van longoedeem bij gebruik van vaatverwijders (met name prostacycline) bij patiënten met pulmonale veno-occlusieve aandoeningen. Daarom dient de mogelijkheid van een veno-occlusieve aandoening in aanmerking te worden genomen wanneer symptomen van longoedeem optreden bij patiënten met PAH die worden behandeld met Tracleer. In de post-marketing-periode is in zeldzame gevallen longoedeem gerapporteerd bij met Tracleer behandelde patiënten met een voorlopige diagnose van een pulmonale veno-occlusieve aandoening.

Patiënten met pulmonale arteriële hypertensie en gelijktijdig linkerhartfalen

Er is geen specifieke studie uitgevoerd bij patiënten met pulmonale hypertensie en gelijktijdige linkerventrikeldisfunctie. Echter, 1611 patiënten (804 met Tracleer en 807 met een placebo behandelde patiënten) met ernstig chronisch hartfalen (CHF) werden gedurende gemiddeld 1,5 jaar behandeld in een placebogecontroleerde studie (AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]-studie). In deze studie werd gedurende de eerste 4–8 weken van de behandeling met Tracleer een verhoogd aantal ziekenhuisopnames als gevolg van CHF waargenomen, mogelijk veroorzaakt door vochtretentie. In deze studie uitte vochtretentie zich als een vroege toename van het lichaamsgewicht, een verlaagd hemoglobinegehalte en het vaker optreden van oedeem in de benen. Aan het einde van deze studie was er geen verschil in het totaal aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van hartfalen, noch in mortaliteit, tussen met Tracleer en met placebo behandelde patiënten. Dientengevolge wordt aanbevolen om patiënten te controleren op tekenen van vochtretentie (bijv. gewichtstoename), vooral bij patiënten met een gelijktijdige ernstige systolische disfunctie. Indien deze tekenen zich voordoen, wordt aanbevolen een behandeling met diuretica te starten of de dosering van een bestaande behandeling met diuretica te verhogen. Voordat een behandeling met Tracleer wordt gestart, dient bij patiënten met tekenen van vochtretentie een behandeling met diuretica in overweging te worden genomen.

Pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met een HIV-infectie

Er zijn weinig gegevens uit klinisch onderzoek beschikbaar over het gebruik van Tracleer bij patiënten met PAH geassocieerd met een HIV-infectie die zijn behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 5.1). Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd naar de interactie tussen bosentan en antiretrovirale geneesmiddelen. Gezien de mogelijkheid van dergelijke interacties, die met name zijn gerelateerd aan het inducerende effect van bosentan op CYP450 (zie rubriek 4.5), waardoor de

werkzaamheid van de antiretrovirale therapie kan worden aangetast, moeten deze patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op de beheersing van hun HIV-infectie. Een verhoogd risico op hepatotoxiciteit en hematologische bijwerkingen kan niet worden uitgesloten wanneer bosentan wordt gebruikt in combinatie met antiretrovirale geneesmiddelen.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Glibenclamide: Tracleer dient niet gelijktijdig met glibenclamide te worden gebruikt vanwege een verhoogd risico op een toename van het aantal leveraminotransferasen (zie rubriek 4.5). Een ander bloedglucoseverlagend middel dient te worden gebruikt bij patiënten waarvoor een antidiabetische behandeling noodzakelijk is.

Fluconazol: gelijktijdig gebruik van Tracleer en fluconazol wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Hoewel niet onderzocht, kan deze combinatie leiden tot sterk verhoogde plasmaconcentraties van bosentan.

Rifampicine: gelijktijdig gebruik van Tracleer en rifampicine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Het gelijktijdig gebruik van zowel een CYP3A4-remmer als een CYP2C9-remmer moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bosentan induceert de cytochroom P450 (CYP)-iso-enzymen CYP2C9 en CYP3A4. *In vitro*-gegevens suggereren ook een inductie van CYP2C19. Daarom zullen de plasmaconcentraties van stoffen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd, afnemen bij gelijktijdige toediening van bosentan. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijke verminderde werkzaamheid van geneesmiddelen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd. De dosering van deze geneesmiddelen dient wellicht te worden aangepast bij de start, aanpassing of beëindiging van de gelijktijdige behandeling met Tracleer.

Bosentan wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 en CYP3A4. Remming van deze iso-enzymen kan de plasmaconcentratie van bosentan verhogen (zie ketoconazol). De invloed van CYP2C9-remmers op de bosentan-concentratie is niet onderzocht. De combinatie dient voorzichtig te worden gebruikt. Gelijktijdige toediening van fluconazol, dat vooral CYP2C9 maar tot op zekere hoogte ook CYP3A4 remt, kan tot sterk verhoogde plasmaconcentraties van bosentan leiden. De combinatie is niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Om dezelfde reden wordt de gelijktijdige toediening van Tracleer met zowel een sterke CYP3A4-remmer (zoals ketoconazol, itraconazol en ritonavir) als een CYP2C9-remmer (zoals voriconazol) niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Specifieke interactiestudies hebben het volgende aangetoond:

Hormonale anticonceptiva: gelijktijdige toediening van Tracleer 125 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen met een enkelvoudige dosis van een oraal anticonceptiemiddel dat norethisteron 1 mg + ethinylestradiol 35 mcg bevatte, verminderde de AUC van norethisteron en ethinylestradiol met 14% respectievelijk 31%. Echter, bij enkele vrijwilligers nam de blootstelling met zelfs 56% respectievelijk 66% af. Daarom wordt hormonale anticonceptie alleen, onafhankelijk van de toedieningsmethode (oraal, injectie, transdermaal of implantaat), niet beschouwd als een betrouwbare anticonceptiemethode (zie rubrieken 4.4, 4.6).

Cyclosporine A: de gelijktijdige toediening van Tracleer en cyclosporine A (een calcineurine-remmer) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Na gelijktijdige toediening waren de aanvankelijke dalspiegels van bosentan ongeveer 30 keer hoger dan na toediening van alleen bosentan. In de plateaufase waren de plasmaconcentraties drie- tot viermaal hoger dan na toediening van alleen bosentan. Het mechanisme van deze interactie is onbekend. De bloedconcentraties van cyclosporine A (een CYP3A4-substraat) waren met ongeveer 50% gedaald.

Tacrolimus, sirolimus: er is bij mensen nog geen onderzoek verricht naar gelijktijdige toediening van tacrolimus of sirolimus en Tracleer, maar gelijktijdig gebruik van tacrolimus of sirolimus en Tracleer kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van bosentan, naar analogie van gelijktijdige toediening met cyclosporine A. Gelijktijdig gebruik van Tracleer kan de plasmaconcentraties van tacrolimus en sirolimus verlagen en wordt daarom niet aangeraden. Patiënten waarbij de combinatie noodzakelijk is, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op bijwerkingen geassocieerd met Tracleer en op de concentratie van tacrolimus en sirolimus in het bloed.

Glibenclamide: gelijktijdige toediening van Tracleer 125 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen verminderde de plasmaconcentraties van glibenclamide (een CYP3A4-substraat) met 40%, met een mogelijke significante afname van het hypoglykemisch effect. De plasmaconcentraties van bosentan daalden ook, met 29%. Bovendien is een toegenomen incidentie van verhoogde leveraminotransferasen waargenomen bij patiënten die gelijktijdig met beide geneesmiddelen werden behandeld. Zowel glibenclamide als bosentan remmen de galzuuruitscheidingspomp en dit zou de verhoogde aminotransferasen kunnen verklaren. In verband hiermee dient deze combinatie niet te worden gebruikt (zie rubriek 4.4). Er zijn geen gegevens beschikbaar van interactiestudies met andere sulfonylureum-derivaten.

Warfarine: gelijktijdige toediening van bosentan 500 mg tweemaal daags gedurende zes dagen verminderde de plasmaconcentraties van S-warfarine (een CYP2C9-substraat) en van R-warfarine (een CYP3A4-substraat) met respectievelijk 29% en 38%. Klinische praktijkervaring van gelijktijdige toediening van bosentan en warfarine bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie had geen klinisch relevante veranderingen tot gevolg voor de 'International Normalized Ratio' (INR) of de warfarine-dosering (uitgangswaarde versus einde van de klinische studies). Bovendien was het aantal keren dat de dosering van warfarine tijdens de studie werd aangepast vanwege INR-veranderingen of bijwerkingen gelijk bij patiënten die met bosentan of de placebo werden behandeld. Een dosisaanpassing van warfarine en gelijksoortige orale bloedverdunningsmiddelen bij de start van de behandeling met bosentan is niet noodzakelijk, maar een intensievere controle van de INR wordt aanbevolen, met name bij aanvang van de behandeling en na de verhoging tot de onderhoudsdosis.

Simvastatine: gelijktijdige toediening van Tracleer 125 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen verminderde de plasmaconcentraties van simvastatine (een CYP3A4-substraat) en zijn actieve metaboliet β -hydroxyzuur met respectievelijk 34% en 46%. De plasmaconcentraties van bosentan werden niet beïnvloed door de gelijktijdige toediening van simvastatine. Controle van de cholesterolspiegels en daarna een dosisaanpassing dienen te worden overwogen.

Ketoconazol: gelijktijdige toediening van Tracleer 62,5 mg tweemaal daags gedurende 6 dagen en ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer, veroorzaakte vrijwel een verdubbeling van de plasmaconcentraties van bosentan. Een aanpassing van de dosis Tracleer wordt niet noodzakelijk geacht. Hoewel niet aangetoond in *in vivo*-studies, kunnen vergelijkbare verhogingen in de plasmaconcentraties van bosentan worden verwacht bij andere sterke CYP3A4-remmers (zoals itraconazol en ritonavir). Bij patiënten die trage CYP2C9-metaboliseerders zijn, kan de gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer echter leiden tot een sterkere toename van de bosentan-concentraties, hetgeen mogelijk schadelijke bijwerkingen tot gevolg heeft.

Digoxine: gelijktijdige toediening van bosentan 500 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen verminderde de AUC, C_{\max} en C_{\min} van digoxine met respectievelijk 12%, 9% en 23%. Inductie van P-glycoproteïne is mogelijkere wijs het mechanisme voor deze interactie. Het is onwaarschijnlijk dat deze interactie een klinische relevantie heeft.

Epoprostenol: er is een beperkte hoeveelheid gegevens verkregen tijdens een onderzoek (AC-052-356, BREATHE-3) waarin 10 kinderen een combinatie van Tracleer en epoprostenol kregen toegediend. Deze gegevens lijken aan te tonen dat na zowel enkelvoudige als meervoudige toediening, de C_{\max} - en AUC-

waarden van bosentan gelijk zijn bij patiënten met of zonder continue infusie van epoprostenol (zie rubriek 5.1).

Rifampicine: bij negen gezonde vrijwilligers resulteerde de gelijktijdige toediening van Tracleer 125 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen en rifampicine, een krachtige inductor van CYP2C9 en CYP3A4, in een verlaging van de plasmaconcentraties van bosentan met 58%, en deze daling bedroeg in een enkel geval bijna 90%. Een verder significant verminderd effect van bosentan wordt verwacht indien het middel gelijktijdig met rifampicine wordt toegediend. Gegevens over andere CYP3A4-inductoren (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en sint-janskruid) ontbreken, maar naar verwachting zal gelijktijdige toediening leiden tot een lagere systemische blootstelling aan bosentan. Een klinisch significante afname van de werkzaamheid kan niet worden uitgesloten.

Sildenafil: gelijktijdige toediening gedurende 6 dagen van Tracleer 125 mg tweemaal daags (steady state) en sildenafil 80 mg driemaal daags (in steady state) bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een verlaging met 63% van de AUC van sildenafil en in een verhoging van de AUC van bosentan met 50%. Bij gelijktijdige toediening is voorzichtigheid geboden.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (teratogeniciteit, embryotoxiciteit, zie rubriek 5.3). Er zijn zeer weinig gegevens over het gebruik van Tracleer door zwangere vrouwen. Het potentiële risico voor de mens is nog niet bekend. Tracleer is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Gebruik door vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Voordat met Tracleer wordt gestart, dient bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd te worden vastgesteld dat er geen sprake is van zwangerschap, dient adequate voorlichting te worden gegeven over betrouwbare anticonceptiemethoden en dient betrouwbare anticonceptie te worden gestart. Patiënten en voorschrijvers dienen zich te realiseren dat, vanwege farmacokinetische interacties, Tracleer hormonale anticonceptiva ineffectief kan maken (zie rubriek 4.5). Daarom moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd die hormonale anticonceptiva (waaronder orale, injecteerbare, transdermale en implementeerbare anticonceptiva) als enig anticonceptiemiddel gebruiken een aanvullend of alternatief betrouwbaar anticonceptiemiddel gebruiken. Bij enige twijfel over het te geven anticonceptieadvies aan de individuele patiënt wordt aangeraden een gynaecoloog te raadplegen. Vanwege het risico op falen van hormonale anticonceptie bij behandeling met Tracleer en vanwege het risico op ernstige verergering van de pulmonale hypertensie door zwangerschap wordt aangeraden maandelijkse zwangerschapstesten uit te voeren om zwangerschap vroegtijdig te kunnen vaststellen.

Gebruik tijdens borstvoeding

Het is niet bekend of bosentan in moedermelk wordt uitgescheiden. Borstvoeding wordt niet aangeraden gedurende de behandeling met Tracleer.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tracleer kan duizeligheid veroorzaken en dit kan van invloed zijn op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen

Geïntegreerde bevindingen uit placebogecontroleerde onderzoeken

In acht placebogecontroleerde studies, waarvan zes voor andere indicaties dan pulmonale arteriële hypertensie, werden in totaal 677 patiënten behandeld met dagelijkse doseringen van 100 mg tot 2000 mg bosentan en 288 patiënten met een placebo. De voorziene duur van de behandeling varieerde van 2 weken tot 6 maanden. De bijwerkingen die vaker voorkwamen bij bosentan dan bij de placebo ($\geq 3\%$ van de met bosentan behandelde patiënten met $\geq 2\%$ verschil), waren hoofdpijn (15,8% versus 12,8%), blozen (6,6% versus 1,7%), abnormale leverfunctie (5,9% versus 2,1%), oedeem in de benen (4,7% versus 1,4%) en anemie (3,4% versus 1,0%). Al deze bijwerkingen waren dosisafhankelijk.

Placebogecontroleerde onderzoeken naar primaire (idiopathische/familiaire) PAH en PAH geassocieerd met bindweefselziekten

Onderstaande tabel toont de bijwerkingen van het geneesmiddel die voorkwamen bij $\geq 3\%$ van de patiënten die met Tracleer werden behandeld (125 en 250 mg tweemaal daags) in placebogecontroleerde fase-3-studies met betrekking tot pulmonale arteriële hypertensie, en die zich bij deze patiënten vaker voordeden:

Bijwerkingen van het geneesmiddel die voorkwamen bij $\geq 3\%$ van de patiënten, en vaker bij patiënten die werden behandeld met Tracleer (125 en 250 mg tweemaal daags), in placebogecontroleerde studies met betrekking tot pulmonale arteriële hypertensie.

Organen / Bijwerking	Placebo N = 172		Tracleer (alle) N = 258	
	Nr.	%	Nr.	%
Infecties en parasitaire aandoeningen				
Infectie van de bovenste luchtwegen	11	6,4%	24	9,3%
Nasofaryngitis	14	8,1%	24	9,3%
Luchtweginfectie	5	2,9%	9	3,5%
Sinusitis	4	2,3%	9	3,5%
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				
Anemie		–	8	3,1%
Zenuwstelselaandoeningen				
Hoofdpijn	25	14,5%	39	15,1%
Syncope	7	4,1%	12	4,7%
Hartaandoeningen				
Palpataties	3	1,7%	9	3,5%
Bloedvataandoeningen				
Blozen	5	2,9%	10	3,9%
Hypotensie	3	1,7%	10	3,9%
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen				
Artralgie	3	1,7%	9	3,5%
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
Perifeer oedeem	13	7,6%	20	7,8%
Pijn op de borst	8	4,7%	13	5,0%
Oedeem	4	2,3%	8	3,1%
Onderzoeken				
Abnormale leverfunctie	3	1,7%	9	3,5%

NB: alleen bijwerkingen die zijn begonnen na aanvang tot 1 kalenderdag na beëindiging van de behandeling zijn opgenomen. Een patiënt kan meer dan een bijwerking hebben gehad.

Bij de aanbevolen onderhoudsdosis of dubbele dosis (d.w.z. 125 of 250 mg tweemaal daags) kwamen de volgende bijwerkingen vaker voor bij Tracleer dan bij de placebo (bij $\geq 3\%$ van de met Tracleer behandelde patiënten, met $\geq 2\%$ verschil): infectie van de bovenste luchtwegen, hypotensie en anemie. Bijwerkingen die voorkwamen bij $\geq 1\%$ en $< 3\%$ van deze patiënten en vaker bij gebruik van Tracleer dan van de placebo ($\geq 2\%$ verschil) waren een toename van het aantal leverenzymen (2,7% van de met Tracleer behandelde patiënten versus 0% van de met placebo behandelde patiënten) en blozen (2,7% van de met Tracleer behandelde patiënten versus 0,6% van de met placebo behandelde patiënten).

Onderbreking van de behandeling wegens bijwerkingen, tijdens de klinische studies bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie met een dosering van 125 en 250 mg tweemaal daags, kwam even vaak (5,8%) voor bij patiënten die behandeld werden met bosentan als bij patiënten die met placebo werden behandeld.

Placebogecontroleerd onderzoek naar PAH geassocieerd met een aangeboren hartafwijking (BREATHE-5)

Het veiligheidsprofiel van Tracleer in deze populatie was gelijk aan het profiel dat is waargenomen in de pivotale onderzoeken bij PAH-patiënten. Bijwerkingen die zich vaker voordeden bij patiënten die werden behandeld met 62,5 mg Tracleer tweemaal daags gedurende vier weken gevolgd door 125 mg tweemaal daags (n = 37) dan bij degenen die de placebo ontvingen (n = 17), waren onder andere perifeer oedeem (18,9% versus 5,9%), hoofdpijn (13,5% versus 11,8%), palpitaties (10,8% versus 0%), duizeligheid (8,1% versus 5,9%) en pijn op de borst (8,1% versus 0%). Van vier patiënten werd de deelname beëindigd vanwege bijwerkingen, twee (5,4%) in de bosentan-groep en twee (11,8%) in de placebogroep.

Niet-gecontroleerd onderzoek bij patiënten met PAH geassocieerd met een HIV-infectie (BREATHE-4)

Het veiligheidsprofiel in deze populatie (n = 16) bij behandeling met 62,5 mg Tracleer tweemaal daags gedurende vier weken gevolgd door 125 mg tweemaal daags was gelijk aan het profiel dat is waargenomen in de pivotale onderzoeken bij PAH-patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen waren perifeer oedeem (31%), hoofdpijn (19%), abnormale leverfunctie (13%), spierkrampen (13%), vochtretentie (13%) en overgeven (13%). Bij enkele patiënten werden hematologische afwijkingen (anemie en afname van het aantal neutrofielen) waargenomen (zie rubriek 4.4).

Placebogecontroleerde studies bij digitale ulcera

Onderstaande tabel toont de bijwerkingen die optraden bij $\geq 3\%$ van de met Tracleer behandelde patiënten (tweemaal daags 125 mg) in de twee placebogecontroleerde studies bij digitale ulcera, en die meer frequent voorkwamen bij met Tracleer behandelde patiënten:

Bijwerkingen die voorkwamen bij $\geq 3\%$ van de patiënten, en vaker bij patiënten die werden behandeld met Tracleer (125 mg tweemaal daags), in placebogecontroleerde studies bij digitale ulcera

Organen / Bijwerking	Placebo n = 133		Tracleer (alle) n = 175	
	No.	%	No.	%
Infecties en parasitaire aandoeningen				
Huidinfecties	8	6%	15	9%
Urineweginfecties	3	2%	7	4%
Bloedvataandoeningen				
Blozen	2	2%	6	3%
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				
Dyspneu	3	2%	5	3%

Maagdarmstelselaandoeningen				
Diarree	10	8%	16	9%
Gastrointestinale refluxziekte	2	2%	8	5%
Buikpijn	1	1%	6	3%
Constipatie	1	1%	6	3%
Huid- en onderhuidaandoeningen				
Erythema	2	2%	6	3%
Dermatitis	2	2%	5	3%
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				
Pijn in extremiteit	7	5%	10	6%
Rugpijn	4	3%	7	4%
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				
Perifeer oedeem	6	5%	24	14%
Perifeer oedeemtoename	0	0%	5	3%
Vermoeidheid	3	2%	5	3%
Onderzoeken				
Aspartaat aminotransferase verhoogd	2	2%	11	6%
Alanine aminotransferase verhoogd	1	1%	11	6%
Afwijkende leverfunctie	0	0%	8	5%

NB: alleen bijwerkingen die zijn begonnen na aanvang tot 1 kalenderdag na beëindiging van de behandeling zijn opgenomen. Eén patiënt kan meer dan één bijwerking hebben gehad.

Laboratoriumafwijkingen

Afwijkingen bij leverfunctieonderzoek

Bosentan werd geassocieerd met dosisafhankelijke verhogingen in leveraminotransferasen, d.w.z. aspartaat- en alanine-aminotransferasen. Veranderingen in leverenzymen deden zich tijdens het klinische programma in het algemeen voor gedurende de eerste 26 weken van de behandeling, ontwikkelden zich geleidelijk en waren meestal zonder symptomen. In alle gevallen tijdens het klinische programma keerden zij binnen een paar dagen tot 9 weken terug naar niveaus van voor de behandeling, zonder gevolgen, ofwel spontaan of na dosisvermindering of beëindiging. In de post-marketing-periode zijn zeldzame gevallen van levercirrose en leverfalen gerapporteerd (zie het einde van rubriek 4.8).

Het mechanisme van deze bijwerking is onduidelijk. Deze verhogingen in aminotransferasen kunnen spontaan verdwijnen bij voortzetting van de behandeling met de onderhoudsdosis van Tracleer of na een dosisverlaging, maar onderbreking of beëindiging van de behandeling kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).

In de acht geïntegreerde placebogecontroleerde studies, waarvan zes voor andere indicaties dan pulmonale arteriële hypertensie, werden verhogingen in leveraminotransferasen van meer dan driemaal de bovengrens van normaal waargenomen bij 11,2% van de met bosentan behandelde patiënten vergeleken met 1,8% van de met placebo behandelde patiënten. Bij 2 van de 658 (0,3%) met bosentan behandelde patiënten werd een verhoging van het bilirubinegehalte tot meer dan driemaal de bovengrens van normaal geassocieerd met verhoogde aminotransferasen (> driemaal de bovengrens van normaal). Negen van de 74 met bosentan behandelde patiënten met verhoogde leveraminotransferasen (> driemaal de bovengrens van normaal) hadden ook symptomen als buikpijn, misselijkheid/braken en koorts.

In studies bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie was de incidentie van verhoogde leveraminotransferasen (> driemaal de bovengrens van normaal) 12,8% bij de met bosentan behandelde patiënten (n = 257), 12,3% bij patiënten behandeld met 125 mg tweemaal daags en 14,3% bij patiënten behandeld met 250 mg tweemaal daags. Verhogingen van achtmaal de bovengrens van normaal kwamen

voor bij 3,7% van de patiënten met pulmonale arteriële hypertensie die waren behandeld met 125 mg tweemaal daags en bij 7,1% van de patiënten met pulmonale arteriële hypertensie die waren behandeld met 250 mg tweemaal daags.

In de twee studies bij patiënten met digitale ulcera was de incidentie van verhoogde leveraminotransferasen (> driemaal de bovengrens van normaal) 11,3% bij de met bosentan behandelde patiënten (n = 168), vergeleken met 0,8% bij placebobehandelde patiënten (n = 129). Verhogingen van meer dan achtmaal de bovengrens van normaal kwamen voor bij 2,4% van de bosentan-behandelde patiënten met digitale ulcera.

Hemoglobine

De gemiddelde afname van het hemoglobinegehalte vanaf de uitgangswaarde tot voltooiing van de studie bedroeg voor de met bosentan behandelde patiënten 0,9 g/dl en voor de met placebo behandelde patiënten 0,1 g/dl.

In acht placebogecontroleerde studies werden klinisch relevante afnames in het hemoglobinegehalte (> 15% afname vanaf de uitgangswaarde resulterend in waarden van < 11 g/dl) waargenomen bij 5,6% van de met bosentan behandelde patiënten, vergeleken met 2,6% van de met placebo behandelde patiënten. Bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie die behandeld werden met doseringen van 125 en 250 mg tweemaal daags, bedroeg de klinisch relevante afname van het hemoglobinegehalte 3,0% respectievelijk 1,3% bij de met bosentan en placebo behandelde patiënten.

In de twee studies bij patiënten met digitale ulcera werden klinische relevante dalingen van het hemoglobine (daling versus uitgangswaarden resulterend in hemoglobinegehalte < 10 g/dl) waargenomen bij 4,2% van de met bosentan behandelde patiënten (n=167), vergeleken met 3,1% van de met placebo behandelde patiënten.

In de post-marketing-periode zijn casus gerapporteerd met anemie, waarvoor bloedtransfusies nodig waren (zie rubriek 4.8).

Post-marketing-ervaringen

Het merendeel van de bijwerkingen die zijn gerapporteerd in de post-marketing-periode was vergelijkbaar met de bijwerkingen gemeld in klinische studies.

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, waarbij gebruik wordt gemaakt van de volgende regel: zeer vaak (>1/10); vaak (>1/100, <1/10); soms (>1/1.000, <1/100); zelden (>1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000).

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: misselijkheid.

Soms: overgeven, buikpijn, diarree.

Lever- en galaandoeningen:

Soms: verhogingen van aminotransferasen geassocieerd met hepatitis en/of geelzucht.

Zelden: levercirrose, leverfalen.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: overgevoelighedsreacties, waaronder huidontstekingen, pruritus en uitslag.

Immuunsysteemaandoeningen:

Zelden: anafylaxie en/of angioneurotisch oedeem.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Vaak: anemie en hemoglobinedalingen, waarvoor soms een bloedtransfusie nodig is (zie rubriek 4.4).

Soms: trombocytopenie.

In de post-marketing-periode werden zeldzame gevallen van onverklaarbare levercirrose gerapporteerd na een langdurige behandeling met Tracleer bij patiënten met meerdere comorbiditeiten en medicijnbehandelingen. Er zijn tevens zeldzame meldingen van leverfalen geweest. Deze gevallen tonen aan dat de maandelijkse controle van de leverfunctie gedurende de behandeling met Tracleer uitermate belangrijk is (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Bosentan werd toegediend als enkelvoudige dosis tot 2400 mg bij gezonde vrijwilligers en tot 2000 mg/dag gedurende 2 maanden bij patiënten met een andere ziekte dan pulmonale arteriële hypertensie. De meest voorkomende bijwerking was lichte tot matige hoofdpijn.

Een zeer grote overdosering zou kunnen resulteren in duidelijke hypotensie waarvoor actieve cardiovasculaire ondersteuning nodig is. In de post-marketing-periode is één casus gerapporteerd van een mannelijke adolescent met een overdosis van 10.000 mg bosentan. Hij had symptomen van misselijkheid, braken, hypotensie, duizeligheid, zweten en troebele visus. Zonder bloeddruk ondersteunende maatregelen herstelde hij volledig binnen 24 uur.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antihypertensiva, ATC-code: C02KX01

Werkingsmechanisme

Bosentan is een dubbele endotheline-receptorantagonist (ERA) met affiniteit voor zowel endotheline A- als B- (ET_A - en ET_B -) receptoren. Bosentan vermindert zowel de pulmonale als de systemische vaatweerstand en dit resulteert in een verhoogd hartminuutvolume zonder de hartslag te versnellen.

Het neurohormoon endotheline-1 (ET-1) is een van de krachtigste bekende vasoconstrictoren en kan fibrose, celproliferatie, hypertrofie van het hart en remodelering bevorderen en is pro-inflammatoir. Deze effecten worden gemedieerd door de binding van endotheline aan ET_A - en ET_B -receptoren die zich bevinden in het endothelium en vasculaire gladde spiercellen. ET-1-concentraties in weefsels en plasma zijn verhoogd in een aantal aandoeningen van het hart en vaatstelsel en aandoeningen van het steunweefsel, waaronder pulmonale arteriële hypertensie, scleroderma, acuut en chronisch hartfalen, myocardiale ischemie, systemische hypertensie en atherosclerose. Dit suggereert een rol van ET-1 in de pathologie van deze aandoeningen. In pulmonale arteriële hypertensie en hartfalen, in de afwezigheid van blokkade van endothelinereceptoren, zijn verhoogde ET-1-concentraties sterk gecorreleerd met de ernst en prognose van deze ziekten.

Bosentan wedijvert met het binden van ET-1- en andere ET-peptiden aan zowel ET_A - als ET_B -receptoren, met een iets hogere affiniteit voor ET_A -receptoren ($K_i = 4,1\text{--}43\text{ nM}$) dan voor ET_B -receptoren ($K_i = 38\text{--}730\text{ nM}$). Bosentan blokkeert specifiek ET-receptoren en bindt niet aan andere receptoren.

Werkzaamheid

Diermodellen

In diermodellen van pulmonale hypertensie werd door de chronische orale toediening van bosentan de pulmonale vasculaire weerstand verminderd en de hypertrofie van de longvaten en het rechterhartventrikel tegengegaan. In een diermodel van longfibrose verminderde bosentan de afzet van collageen in de longen.

Werkzaamheid bij volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie

Twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, placebogecontroleerde studies zijn uitgevoerd bij 32 (studie AC-052-351) en 213 (studie AC-052-352, BREATHE-1) volwassen patiënten met ernstige (WHO-klasse III–IV) pulmonale arteriële hypertensie (primaire pulmonale hypertensie of pulmonale hypertensie secundair aan voornamelijk scleroderma). Na 4 weken behandeling met Tracleer 62,5 mg tweemaal daags waren de onderzochte onderhoudsdoses in deze studies 125 mg tweemaal daags in AC-052-351 en 125 mg tweemaal daags en 250 mg tweemaal daags in AC-052-352.

Tracleer werd toegevoegd aan de behandeling die patiënten op dat moment ontvingen, welke kon bestaan uit een combinatie van anticoagulantia, vaatverwijders (bijv. calciumantagonisten), diuretica, zuurstof en digoxine, maar niet epoprostenol. De controle was placebo plus de behandeling op dat moment.

Het primaire eindpunt voor elke studie was de verandering in de gelopen afstand in 6 minuten na 12 weken in de eerste studie en na 16 weken in de tweede studie. In beide studies resulteerde de behandeling met Tracleer in een significante toename van de inspanningscapaciteit. De placebogecorrigeerde toename van de gelopen afstand vergeleken met de uitgangswaarde bedroeg respectievelijk 76 meter ($p = 0,02$; t-test) en 44 meter ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U-test) bij het primaire eindpunt van elke studie. De verschillen tussen de groepen die 125 mg tweemaal daags en 250 mg tweemaal daags ontvingen, waren niet statistisch significant, maar er was een trend zichtbaar dat de inspanningscapaciteit in de groep behandeld met 250 mg tweemaal daags verbeterde.

De verbetering in gelopen afstand werd zichtbaar na 4 weken behandeling, was duidelijk aantoonbaar na 8 weken behandeling en bleef behouden gedurende 28 weken dubbelblinde behandeling in een subpopulatie van patiënten.

In een retrospectieve analyse op basis van verandering in de gelopen afstand, WHO functionele klasse en kortademigheid van de 95 patiënten gerandomiseerd op Tracleer 125 mg tweemaal daags in de placebogecontroleerde studies, bleek na 8 weken dat 66 patiënten er baat bij hadden, 22 stabiel waren en 7 verslechterd waren. Ten opzichte van de uitgangswaarde hadden 6 van de 22 patiënten die na 8 weken stabiel waren er baat bij na 12/16 weken behandeling en 4 verslechterden. Ten opzichte van de uitgangswaarde hadden 3 van de 7 patiënten die verslechterden na 8 weken er baat bij na 12/16 weken behandeling en 4 verslechterden.

Invasieve hemodynamische parameters werden alleen in de eerste studie gemeten. Behandeling met Tracleer leidde tot een significante toename van de cardiale index, geassocieerd met een significante afname van de longslagaderdruk, pulmonale vaatweerstand en gemiddelde rechterkamerdruk.

Een vermindering van symptomen van pulmonale arteriële hypertensie werd waargenomen na behandeling met Tracleer. Patiënten die met Tracleer werden behandeld, waren minder kortademig tijdens het lopen. In de AC-052-352-studie werd 92% van de 213 patiënten voorafgaand aan de behandeling geclassificeerd als WHO-klasse III en 8% als klasse IV. Behandeling met Tracleer leidde in 42,4% van de patiënten (placebo 30,4%) tot een verbetering in de WHO functionele klasse. De verandering in de WHO functionele klasse tijdens beide studies was significant beter voor patiënten die met Tracleer werden behandeld dan voor patiënten die met de placebo werden behandeld. De behandeling met Tracleer liet na 28 weken een significante vertraging van de klinische achteruitgang zien ten opzichte van de placebo (respectievelijk 10,7% en 37,1%; $p = 0,0015$).

In een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, placebogecontroleerd onderzoek (AC-052-364; EARLY) werden 185 patiënten met PAH WHO functionele klasse II (gemiddelde afgelegde afstand bij de 6-minutenlooptest was 435 meter) gedurende 4 weken behandeld met bosentan 62,5 mg tweemaal daags gevolgd door een behandeling van 6 maanden met bosentan 125 mg tweemaal daags ($n = 93$) of placebo ($n = 92$). De deelnemende patiënten waren ofwel nog niet eerder voor PAH behandeld ($n = 156$) ofwel volgden een behandeling met een stabiele dosis sildenafil ($n = 29$). De co-primaire eindpunten waren de procentuele verandering in de pulmonale vaatweerstand ten opzichte van de uitgangssituatie en de verandering in de

afgelegde afstand bij de 6-minutenlooptest van de uitgangssituatie tot maand 6 ten opzichte van de met placebo behandelde patiënten. In de onderstaande tabel zijn de vooraf gespecificeerde protocolanalyses weergegeven.

	Pulmonale vaatweerstand (dyn.sec/cm ⁵)		Afgelegde afstand bij 6-minutenlooptest (m)	
	Placebo (n = 88)	Bosentan (n = 80)	Placebo (n = 91)	Bosentan (n = 86)
Uitgangssituatie; gemiddelde (standaarddeviatie)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Veranderingen ten opzichte van de uitgangssituatie; gemiddelde (standaarddeviatie)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Effect van de behandeling	-22,6%		19	
95% CL	-34, -10		-4, 42	
p-waarde	< 0,0001		0,0758	

Een mindere mate van klinische verslechtering, bepaald aan de hand van de symptomatische progressie, ziekenhuisopname voor PAH en overlijden, ten opzichte van de placebogroep (proportionele risicoverlaging van 77%, 95%, CI 20-94%, p = 0,0114), werd in verband gebracht met de behandeling met bosentan. Het effect van de behandeling kwam voort uit een verbetering van de symptomatische progressie. In de bosentan-groep moest één patiënt in het ziekenhuis worden opgenomen als gevolg van een verslechtering van PAH en in de placebogroep gold dit voor 3 patiënten. In elke behandelingsgroep overleed slechts één patiënt tijdens de 6 maanden durende, dubbelblinde onderzoeksperiode en daarom kunnen er geen conclusies worden getrokken met betrekking tot de overleving.

In een prospectief, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (BREATHE-5) kregen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse III en Eisenmenger-fysiologie geassocieerd met een aangeboren hartafwijking gedurende 4 weken tweemaal daags 62,5 mg Tracleer toegediend, gevolgd door tweemaal daags 125 mg gedurende 12 weken (n = 37), dan wel een placebo (n = 17). Het primaire doel was om aan te tonen dat Tracleer niet leidde tot verergering van hypoxemie. Na 16 weken was de gemiddelde zuurstofsaturatie in de bosentan-groep gestegen met 1,0% (95% CI -0,7; 2,8%) ten opzichte van de placebogroep, waarmee werd aangetoond dat bosentan niet leidde tot verergering van hypoxemie. De gemiddelde pulmonale vaatweerstand was in de bosentan-groep significant afgenomen (waarbij met name een effect werd waargenomen bij de subgroep van patiënten met een tweerichting intracardiale shunt). Na 16 weken bedroeg de gemiddelde placeboge corrigeerde toename van de tijdens de 6-minuten looptest afgelegde afstand 53 meter (p = 0,0079), hetgeen de verbetering van de inspanningscapaciteit weergeeft.

Een open-label, niet-vergelijkend onderzoek (AC-052-362; BREATHE-4) is uitgevoerd bij 16 patiënten met PAH (WHO-klasse III) geassocieerd met een HIV-infectie. Deze patiënten werden gedurende vier weken behandeld met Tracleer 62,5 mg tweemaal daags gevolgd door 125 mg tweemaal daags gedurende 12 weken. Na 16 weken behandeling waren er ten opzichte van de uitgangssituatie significante verbeteringen opgetreden in de inspanningscapaciteit: de gemiddelde toename van de tijdens de 6-minuten looptest afgelegde afstand bedroeg +91,4 meter ten opzichte van gemiddeld 332,6 meter in de uitgangssituatie (p < 0,001). In het kader van de veiligheidsbeoordeling werd het effect van bosentan op de antiretrovirale therapie (d.w.z. verminderde systemische concentraties van de eveneens toegediende antiretrovirale middelen met een mogelijk negatief effect op de werkzaamheid van de antiretrovirale therapie) bepaald via CD4-celtellingen en HIV-1 RNA-titers. Gezien de beperkingen van het onderzoek (klein aantal patiënten, niet-gestandaardiseerd farmacokinetisch onderzoek naar antiretrovirale geneesmiddelen, heterogeniteit van behandelingschema's) kan er geen formele conclusie worden getrokken ten aanzien van de effecten van bosentan op de werkzaamheid van antiretrovirale geneesmiddelen. Bij 5 patiënten werd een toename van de

HIV viral load geconstateerd (zie ook rubriek 4.4). Van dit onderzoek zijn geen klinische gegevens beschikbaar na 16 weken.

Er zijn geen studies uitgevoerd die gunstige effecten op overleving bij behandeling met Tracleer aantonen. De gezondheidstoestand op de lange termijn werd echter wel geregistreerd voor alle 235 patiënten die werden behandeld met bosentan in de twee centrale placebogecontroleerde studies (AC-052-351 en AC-052-352) en/of hun twee ongecontroleerde, open-label extensies. De gemiddelde behandelingsduur met bosentan was 1,9 jaar \pm 0,7 jaar; [min: 0,1; max: 3,3 jaar] en de patiënten werden gedurende een gemiddelde periode van 2,0 \pm 0,6 jaar geobserveerd. De meerderheid van de patiënten werd gediagnosticeerd met PPH (72%) en was ingedeeld in WHO functionele klasse III (84%). In deze totale populatie waren de Kaplan-Meier-schattingen van overleving respectievelijk 93% en 84% na 1 en 2 jaar na start van de behandeling met Tracleer. De overlevingsschatting was lager in de subgroep van patiënten met PAH secundair aan systemische sclerose. Deze schatting zou kunnen zijn beïnvloed door de start met een epoprostenol-behandeling bij 43 van de 235 patiënten.

Studie bij kinderen met pulmonale arteriële hypertensie

Er is één studie uitgevoerd bij kinderen met pulmonale hypertensie. Tracleer is geëvalueerd tijdens een niet-gecontroleerde open-label studie bij 19 kinderen met pulmonale arteriële hypertensie (AC-052-356, BREATHE-3: 10 patiënten met primaire pulmonale hypertensie en 9 patiënten met pulmonale hypertensie gerelateerd aan aangeboren hartafwijkingen). Deze studie werd primair opgezet als farmacokinetische studie (zie rubriek 5.2). Patiënten werden naar lichaamsgewicht verdeeld over drie groepen met hieraan aangepaste doseringen (zie rubriek 4.2) en werden gedurende 12 weken behandeld. De helft van de patiënten in iedere groep werd al behandeld met intraveneus epoprostenol; de epoprostenol-dosering werd constant gehouden gedurende de studie. De leeftijden liepen uiteen van 3 tot 15 jaar. Patiënten werden bij aanvang van de studie beoordeeld als WHO functionele klasse II (n = 15 patiënten, 79%) of klasse III (n = 4 patiënten, 21%).

Hemodynamische gegevens werden verzameld van 17 patiënten. De gemiddelde toename van de cardiale index ten opzichte van de uitgangswaarde bedroeg 0,5 l/min/m², de gemiddelde daling van de gemiddelde longslagaderdruk bedroeg 8 mmHg en de gemiddelde daling van de pulmonale arteriële vaatweerstand bedroeg 389 dyn·sec·cm⁻⁵. Deze hemodynamische verbeteringen ten opzichte van de uitgangswaarden waren gelijk in de groepen met of zonder gelijktijdig gebruik van epoprostenol. De veranderingen van de parameters van de inspanningstests 12 weken na de uitgangsmetingen waren zeer variabel en niet significant.

Werkzaamheid in combinatie met epoprostenol

De combinatie van Tracleer en epoprostenol is onderzocht in twee studies: AC-052-355 (BREATHE-2) en AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 was een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde studie in parallelle groepen met Tracleer versus placebo bij 33 patiënten met ernstige pulmonale arteriële hypertensie die werden behandeld met epoprostenol. AC-052-356 was een open-label, niet-gecontroleerde studie; 10 van de 19 kinderen gebruikten tegelijkertijd Tracleer en epoprostenol gedurende de 12 weken durende studie. Het veiligheidsprofiel van deze combinatie was niet anders dan viel te verwachten voor elk component afzonderlijk en de combinatie werd goed verdragen door kinderen én volwassenen. Een klinisch voordeel van de combinatie werd niet gevonden.

Systemische sclerose met digitale ulcera

Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebogecontroleerde studies uitgevoerd in 122 (Studie AC-052-401, RAPIDS-1) en 190 (Studie AC-052-331, RAPIDS-2) volwassen patiënten met systemische sclerose en digitale ulcera (ofwel aanhoudende digitale ulcera ofwel een voorgeschiedenis van digitale ulcera in het voorafgaande jaar). In studie AC-052-331 moesten patiënten minimaal één recent opgetreden digitale ulcus hebben terwijl in de twee studies samen 85% van de patiënten aanhoudende digitale ulcera hadden bij de start van de studie. Na vier weken behandeling met Tracleer 62,5 mg tweemaal daags was de onderhoudsdosering in beide studies 125 mg tweemaal daags. De dubbelblinde behandelingsduur was 16 weken in studie AC-052-401 en 24 weken in studie AC-052-331. Ondersteunende behandeling voor systemische sclerose en voor digitale ulcera was toegestaan als deze constant bleef

gedurende minimaal één maand voor de start van de behandeling en gedurende de dubbelblinde studieperiode.

Het aantal nieuwe digitale ulcera, waarbij de uitgangswaarde werd vergeleken met het eindpunt, was het primaire eindpunt in beide studies. Behandeling met Tracleer resulteerde in een vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera gedurende de behandelingsperiode, vergeleken met placebo. In studie AC-052-401 ontwikkelden, gedurende de 16 weken dubbelblinde behandeling, patiënten in de bosentangroep gemiddeld 1,4 nieuwe digitale ulcera versus 2,7 nieuwe digitale ulcera in de placebogroep ($p = 0,0042$). In studie AC-052-331, gedurende de 24 weken dubbelblinde behandeling, waren de vergelijkbare getallen respectievelijk 1,9 versus 2,7 nieuwe digitale ulcera ($p = 0,0351$). In beide studies hadden met bosentan behandelde patiënten minder de neiging om meerdere nieuwe digitale ulcera te ontwikkelen gedurende de studie en duurde het ook langer voor iedere digitale ulcus om te ontwikkelen dan bij patiënten met placebo. Het effect van bosentan op de vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera was meer uitgesproken in patiënten met meerdere digitale ulcera.

In geen van beide studies werd een effect van bosentan waargenomen op de helingstijd van digitale ulcera.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van bosentan is met name onderzocht bij gezonde personen. Beperkte gegevens tonen aan dat de blootstelling aan bosentan bij volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie ongeveer tweemaal groter is dan bij gezonde volwassen vrijwilligers.

Bij gezonde vrijwilligers vertoont bosentan een dosis- en tijdsafhankelijke farmacokinetiek. Klaring en verdelingsvolume verminderen naarmate de intraveneuze doses toenemen en stijgen met het verstrijken van de tijd. Na orale toediening is de systemische blootstelling bij doses tot 500 mg evenredig met de dosis. Bij hogere doses stijgen de C_{max} en AUC minder dan evenredig met de dosis.

Resorptie

Bij gezonde vrijwilligers is de absolute biologische beschikbaarheid van bosentan ongeveer 50% en deze wordt niet beïnvloed door voedsel. De piekplasmawaarden worden binnen 3–5 uur bereikt.

Distributie

Bosentan is sterk gebonden (> 98%) aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine. Bosentan wordt niet door erythrocyten opgenomen.

Het distributievolume (V_{ss}) van ongeveer 18 liter werd bepaald na een intraveneuze dosis van 250 mg.

Biotransformatie en eliminatie

Na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 250 mg was de klaring 8,2 l/uur. De terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is 5,4 uur.

Bij meervoudige toediening nemen plasmaconcentraties van bosentan geleidelijk af tot 50%–65% van de waarden na toediening van een enkelvoudige dosis. Deze afname wordt waarschijnlijk veroorzaakt door auto-inductie van metaboliserende leverenzymen. Na 3–5 dagen wordt een evenwichtssituatie bereikt.

Bosentan wordt uitgescheiden via de gal na metabolisme in de lever door de cytochroom P450-iso-enzymen CYP2C9 en CYP3A4. Minder dan 3% van een toegediende orale dosis wordt uitgescheiden via de urine.

Bosentan wordt omgezet in drie metabolieten en slechts één daarvan is farmacologisch actief. Deze metaboliet wordt voornamelijk onveranderd via de gal uitgescheiden. Bij volwassen patiënten is de blootstelling aan de actieve metaboliet groter dan bij gezonde vrijwilligers. Bij patiënten met bewezen cholestasis kan de blootstelling aan de actieve metaboliet verhoogd zijn.

Bosentan induceert CYP2C9 en CYP3A4 en mogelijk ook CYP2C19 en P-glycoproteïne. *In vitro* in levercelculturen remt bosentan de galzuuruitscheidingspomp.

In vitro had bosentan geen relevante remmende invloed op de geteste CYP-iso-enzymen (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 en 3A4). Daarom wordt niet verwacht dat bosentan de plasmaconcentraties verhoogt van geneesmiddelen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd.

Farmacokinetische parameters in bijzondere populaties

Gebaseerd op het onderzochte bereik van elke variabele is niet te verwachten dat de farmacokinetiek van bosentan in enig relevant opzicht beïnvloed wordt door geslacht, lichaamsgewicht, ras of leeftijd in de volwassen populatie. Er zijn geen kinetische gegevens beschikbaar met betrekking tot kinderen jonger dan 3 jaar.

Kinderen

De farmacokinetiek van enkelvoudige en meervoudige orale toedieningen werd bestudeerd bij kinderen met pulmonale arteriële hypertensie met doseringen die waren aangepast aan hun lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2 en 5.1). De blootstelling aan bosentan verminderde in de tijd op een manier die consistent is met de van bosentan bekende autoinductie. De gemiddelde AUC (CV%)-waarden van bosentan bij kinderen behandeld met 31,25, 62,5 of 125 mg tweemaal daags waren respectievelijk 3496 (49), 5428 (79) en 6124 (27) ng·h/ml en waren lager dan de waarde van 8149 (47) ng·h/ml die werd gezien bij volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie die tweemaal daags 125 mg gebruikten. In de evenwichtssituatie bedroeg de systemische blootstelling van kinderen van 10–20 kg, 20–40 kg en > 40 kg respectievelijk 43%, 67% en 75% van de systemische waarde bij volwassenen. De oorzaak van dit verschil is onduidelijk en is mogelijk gerelateerd aan een hoger levermetabolisme en hogere uitscheiding. De gevolgen van deze bevindingen met betrekking tot hepatotoxiciteit zijn onbekend. Geslacht of het gelijktijdige gebruik van intraveneus epoprostenol hadden geen significant effect op de farmacokinetiek van bosentan.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A) zijn geen relevante veranderingen in de farmacokinetiek waargenomen. Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis waren de AUC van bosentan in de evenwichtssituatie en de AUC van de actieve metaboliet (Ro 48-5033) 9% respectievelijk 33% hoger dan bij gezonde vrijwilligers. De farmacokinetiek van bosentan is niet onderzocht bij patiënten met Child-Pugh klasse B en C leverfunctiestoornis. Tracleer is gecontra-indiceerd bij deze patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 15–30 ml/min) namen de plasmaconcentraties van bosentan met ongeveer 10% af. De plasmaconcentraties van de metabolieten van bosentan verdubbelden ongeveer bij deze patiënten vergeleken met vrijwilligers met een normale nierfunctie. Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk voor patiënten met nierfunctiestoornissen. Er is geen specifieke klinische ervaring met dialysepatiënten. Gezien de fysisch-chemische eigenschappen en de hoge mate van eiwitbinding van bosentan wordt niet verwacht dat bosentan tijdens dialyse in significante hoeveelheden uit de bloedsomloop wordt verwijderd (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een twee jaar durend onderzoek naar carcinogeniciteit in muizen werd een verhoogde gecombineerde incidentie waargenomen van hepatocellulaire adenomen en carcinomen in mannetjes, maar niet in vrouwtjes, bij plasmaconcentraties die ongeveer twee- tot viermaal hoger waren dan die bereikt worden bij de therapeutische dosering bij mensen. Bij ratten leidde de orale toediening van bosentan gedurende twee jaar tot een kleine, significante toename van de gecombineerde incidentie van folliculaire celadenomen en -carcinomen in de schildklier bij mannetjes, maar niet bij vrouwtjes, bij plasmaconcentraties die ongeveer negen- tot veertienmaal hoger waren dan die bereikt worden bij de therapeutische dosering bij mensen. Bosentan had geen effect in tests voor genotoxiciteit. Bij ratten werd een licht verstoorde balans waargenomen voor schildklierhormonen, die werd veroorzaakt door bosentan. Er zijn echter geen gegevens die aantonen dat bosentan de schildklierfunctie (thyroxine, TSH) van mensen beïnvloedt.

Het effect van bosentan op de mitochondriale functie is onbekend.

Er is aangetoond dat bosentan teratogeen is in ratten bij plasmaconcentraties die 1,5 keer hoger waren dan de concentraties die bereikt worden na therapeutische dosering bij mensen. De teratogene effecten, waaronder misvorming van het hoofd, het gezicht en de belangrijke bloedvaten, waren dosisafhankelijk. Een gelijksoortig patroon van misvormingen waargenomen bij andere ET-receptorantagonisten en bij ET-knock-out-muizen wijst erop dat dit een klasseneffect is. Adequate voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd (zie rubriek 4.3, 4.4 en 4.6).

In vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke ratten met bosentan bij plasmaconcentraties die respectievelijk 21 en 43 keer hoger waren dan de verwachte therapeutische concentratie bij mensen, werden geen effecten op het aantal, de motiliteit en de levensvatbaarheid van spermatozoïden of op het paargedrag en de vruchtbaarheid waargenomen. Evenmin was er een ongunstig effect op de ontwikkeling van het pre-implantatie embryo of op de implantatie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Maïszetmeel
Voorverstijfseld zetmeel
Natriumzetmeelglycolaat
Povidon
Glyceroldibehenaat
Magnesiumstearaat

Film:

Hypromellose
Glyceroltriacetaat
Talk
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxidegeel (E172)
IJzeroxiderood (E172)
Ethylcellulose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC/aluminiumdoordrukstrips met 14 filmomhulde tabletten.

125 mg: Dozen bevatten 56 of 112 filmomhulde tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/220/004

EU/1/02/220/005

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van verlening van eerste vergunning: 15 mei 2002

Datum van vernieuwing: 15 mei 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van de European Medicines Evaluation Agency (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN**

A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Basler Strasse 63-65
79100 Freiburg
Duitsland

B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

De Houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal met de Nationale Competente Autoriteiten een systeem voor gecontroleerde distributie overeenkomen en zal dit systeem landelijk invoeren om te waarborgen dat alle zorgaanbieders die Tracleer willen voorschrijven en/of verstrekken worden voorzien van een Voorschrijvermap met de volgende informatie:

- Informatie over Tracleer
- Patiënteninformatieboekje / herinneringskaart

De Houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal een surveillanceprogramma / database opzetten om demografische gegevens, en gegevens over veiligheid en effectiviteit te verzamelen van patiënten met systemische sclerose en aanhoudende digitale ulcera bij wie Tracleer is voorgeschreven om het aantal nieuwe digitale ulcera te verminderen. De te verzamelen gegevens zullen worden overeengekomen met de CHMP. Details van het surveillanceprogramma / de database zullen worden overeengekomen met de Nationale Competente Autoriteit in iedere lidstaat.

De informatie die wordt verstrekt over Tracleer zal de volgende elementen bevatten:

- Dat Tracleer teratogeen is bij dieren
 - Gebruik door zwangere vrouwen is gecontraïndiceerd
 - De noodzaak voor effectieve anticonceptie
 - Dat er een interactie is met hormonale anticonceptiva
 - Maandelijkse zwangerschapstesten bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden aanbevolen
- Dat Tracleer hepatotoxisch is
 - Tracleer dient niet te worden gebruikt bij Child Pugh klasse B of C, d.w.z. matige tot ernstige leverfunctiestoornissen
 - De noodzaak om leverfunctie te testen:
 - Vóór aanvang van de behandeling
 - Maandelijks gedurende de behandeling
 - Twee weken na een dosisverhoging

- De noodzaak van zorgvuldige monitoring en dosisaanpassing als de spiegels boven de driemaal de bovengrens van normaal (ULN) komen:
 - >3 en $\leq 5x$ ULN: bevestig bevinding en indien bevestigd, verlaag de dagelijkse dosering of stop behandeling en monitor de leverfuncties minimaal iedere twee weken.
 - >5 en $\leq 8x$ ULN: bevestig bevinding en indien bevestigd, staak behandeling en monitor de leverfuncties minimaal iedere twee weken.
Onder bovenstaande omstandigheden kan worden overwogen, zodra de spiegels zijn gedaald naar waarden als vóór de behandeling, om Tracleer voort te zetten of opnieuw te introduceren.
 - $> 8x$ ULN of iedere voornoemde omstandigheid in combinatie met klinische symptomen van leverbeschadiging: Behandeling moet worden gestaakt en herintroductie van Tracleer mag niet worden overwogen.
- Dat behandeling met Tracleer is geassocieerd met hemoglobinedalingen.
 - Noodzaak voor bloedonderzoek
 - Vóór aanvang van de behandeling
 - Maandelijks gedurende de eerste vier maanden behandeling
 - Ieder kwartaal hierna.
- Dat gelijktijdige toediening van cyclosporine is gecontraïndiceerd
- Dat de veiligheidsgegevens van Tracleer bij de indicatie vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera in patiënten met systemische sclerose beperkt zijn en dat artsen worden aangemoedigd om hun patiënten op te nemen in het surveillanceprogramma / de database om het inzicht over het product te vergroten. Het surveillanceprogramma / de database dient artsen er op te wijzen dat ze bijwerkingen moeten rapporteren.

De patiënteninformatie dient de volgende informatie te bevatten:

- Dat Tracleer teratogeen is bij dieren
- Dat zwangere vrouwen geen Tracleer dienen te nemen
- Dat vrouwen in de vruchtbare leeftijd effectieve anticonceptie moeten gebruiken
- Dat hormonale anticonceptiva op zich niet afdoende zijn
- De noodzaak voor regelmatige zwangerschapstesten
- Dat Tracleer een hemoglobinedaling veroorzaakt en de noodzaak voor regelmatig bloedonderzoek
- Dat Tracleer hepatotoxisch is en de noodzaak voor regelmatig leverfunctieonderzoek

De MAH zal met iedere Nationale Competente Autoriteit de inhoud van een "Herinneringsbrief" aan alle Tracleer-voorschrijvers afstemmen, om ze te herinneren aan de veiligheidsrisico's van Tracleer bij gebruik tijdens de zwangerschap.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Risicomanagementplan

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verplicht zich om de onderzoeken en aanvullende activiteiten op het gebied van farmacovigilantie, zoals uiteengezet in het Farmacovigilantieplan, uit te voeren. Dit is overeengekomen in het Risicomanagementplan (RMP) d.d. 23 mei 2008, beschreven in module 1.8.2 van de aanvraag voor het in de handel brengen en eventuele volgende bijgewerkte versies van het RMP die zijn goedgekeurd door de CHMP.

Conform de CHMP-richtlijn over risicomanagementsystemen voor geneesmiddelen voor gebruik bij mensen, dient het bijgewerkte RMP tegelijk met het volgende PSUR (Periodic Safety Update Report) te worden ingediend.

Daarnaast dient er een bijgewerkt RMP te worden ingediend:

- als er informatie vrijkomt die van invloed zou kunnen zijn op de huidige veiligheidsspecificatie, het Farmacovigilantieplan of activiteiten voor risicobeperking
- binnen 60 dagen na een belangrijke (met betrekking tot farmacovigilantie of risicobeperking) gebeurtenis
- als het EMEA dit verzoekt

PSUR's

De Houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal iedere zes maanden een PSUR indienen, inclusief leverfunctierapportages, tenzij anders gespecificeerd door de CHMP.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

[62,5 mg: dozen met 14, 56 en 112 tabletten]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tracleer 62,5 mg filmomhulde tabletten

bosentan

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Een filmomhulde tablet bevat 62,5 mg bosentan (als monohydraat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
112 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

[125 mg: dozen met 56 en 112 tabletten]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tracleer 125 mg filmomhulde tabletten

bosentan

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Een filmomhulde tablet bevat 125 mg bosentan (als monohydraat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

56 filmomhulde tabletten

112 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Charge {nummer}

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD [62,5 mg]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tracleer 62,5 mg tabletten

bosentan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Actelion

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJJ}

4. PARTIJNUMMER

Charge {nummer}

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD [125 mg]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tracleer 125 mg tabletten

bosentan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Actelion

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {MM/JJJ}

4. PARTIJNUMMER

Charge {nummer}

5. OVERIGE

HERINNERINGSKAART VOOR PATIËNTEN

((Voorkant))

Belangrijke veiligheidsherinneringen voor patiënten die Tracleer (bosentan) gebruiken

Deze kaart bevat belangrijke informatie over Tracleer. Leest u deze kaart zorgvuldig vóór u begint met uw behandeling met Tracleer.

Uw naam: _____

Behandelend arts: _____

Neem bij vragen over Tracleer contact op met uw arts.

Actelion Registration Ltd.

((Achterkant))

Anticonceptie

Anticonceptie

Gebruikt u momenteel voorbehoedsmiddelen?

Ja

Nee

Indien ja, noteer dan hier de namen van deze middelen:

Neem deze kaart mee naar uw arts of gynaecoloog bij uw volgende bezoek en hij/zij zal u adviseren over de noodzaak om aanvullende of alternatieve anticonceptiemethoden te gebruiken.

((Binnenkant 1))

Indien u een vrouw bent in de vruchtbare leeftijd, lees dan deze pagina zorgvuldig

Zwangerschap

Tracleer kan schade toebrengen aan de ontwikkeling van de foetus. Daarom dient u geen Tracleer te gebruiken als u zwanger bent en dient u niet zwanger te worden als u Tracleer gebruikt.

Bovendien, indien u wordt behandeld met Tracleer voor pulmonale hypertensie, kan zwangerschap de symptomen van uw ziekte ernstig versterken. Indien u vermoedt dat u zwanger bent, vertel dit aan uw arts of aan uw gynaecoloog.

Anticonceptie

Hormonale voorbehoedsmiddelen - zoals orale anticonceptiva, de pil, hormooninjecties, implantaten of anticonceptiepleisters - zijn niet betrouwbaar bij het voorkomen van een zwangerschap bij vrouwen die Tracleer gebruiken. U dient tevens een barrièremethode te gebruiken - zoals condoom, pessarium of vaginale spons - naast de genoemde vormen van hormonale voorbehoedsmiddelen. Bespreek iedere eventuele vraag met uw arts of uw gynaecoloog – vul de achterzijde van deze kaart in en geef deze aan uw arts of gynaecoloog bij de volgende afspraak.

U dient een zwangerschapstest te doen vóór u met Tracleer begint en vervolgens iedere maand van de behandeling, zelfs als u denkt dat u niet zwanger bent.

Datum van de eerste maandelijkse test: _____

((Binnenkant 2))

Bloedtest voor leverfunctie bepaling

Bij sommige patiënten die Tracleer innamen, werd een abnormale leverfunctie waargenomen. Tijdens de behandeling met Tracleer zal uw arts zorgen voor regelmatige controles van uw bloed om uw leverfunctie te controleren.

⇒ **Denk er aan om iedere maand een bloedtest voor de leverfunctie te laten uitvoeren. Twee weken na een verhoging van de dosering moet een extra test worden uitgevoerd.**

Datum van de eerste maandelijkse test: _____

Uw schema voor maandelijkse leverfunctietests:

- | | | |
|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> _____ jan | <input type="checkbox"/> _____ mei | <input type="checkbox"/> _____ sep |
| <input type="checkbox"/> _____ feb | <input type="checkbox"/> _____ jun | <input type="checkbox"/> _____ okt |
| <input type="checkbox"/> _____ mrt | <input type="checkbox"/> _____ jul | <input type="checkbox"/> _____ nov |
| <input type="checkbox"/> _____ apr | <input type="checkbox"/> _____ aug | <input type="checkbox"/> _____ dec |

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Tracleer 62,5 mg filmomhulde tabletten Bosentan

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Tracleer en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Tracleer inneemt
3. Hoe wordt Tracleer ingenomen
4. Tests tijdens de behandeling
5. Mogelijke bijwerkingen
6. Hoe bewaart u Tracleer
7. Aanvullende informatie

1. WAT IS TRACLEER EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Tracleertabletten worden voorgeschreven voor de behandeling van **pulmonale arteriële hypertensie** (hoge bloeddruk in de bloedvaten in de longen). Door deze bloedvaten te verwijden, verlaagt Tracleer de bloeddruk. Tracleer-tabletten horen bij de soort geneesmiddelen die bekend staan als endotheline-receptorantagonisten.

Tracleertabletten worden ook voorgeschreven voor de behandeling van digitale ulcera (zweertjes aan de vingers) bij mensen met een aandoening die systemische sclerose heet. Tracleer vermindert het aantal nieuwe ulcera dat ontstaat.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U TRACLEER INNEEMT

Neem Tracleer niet in ...

- **als u allergisch** (overgevoelig) **bent voor bosentan** of één van de andere bestanddelen van het tablet
- **als u problemen heeft met uw lever** (raadpleeg uw arts)
- **als u zwanger bent of zwanger zou kunnen worden** omdat u geen betrouwbare voorbehoedsmiddelen gebruikt (hormonale voorbehoedsmiddelen alleen zijn niet effectief wanneer u Tracleer gebruikt)
- **als u behandeld wordt met cyclosporine A** (een geneesmiddel dat wordt gebruikt na een orgaantransplantatie of voor de behandeling van psoriasis)

Tests die uw arts zal doen vóór de behandeling

- een bloedtest voor het bepalen van de leverfunctie
- een bloedtest voor controle op bloedarmoede
- een zwangerschapstest

Inname met andere geneesmiddelen

Voordat u met de behandeling begint, moet u aan uw arts vertellen of u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt. Dit geldt ook voor medicijnen die u zelf heeft gekocht (zonder voorschrift), aangezien sommige daarvan kunnen reageren met Tracleer. Het is vooral belangrijk dat u aan uw arts vertelt of u het volgende gebruikt:

- hormonale voorbehoedsmiddelen (omdat deze niet effectief zijn als u alleen deze anticonceptiemethode gebruikt wanneer u Tracleer gebruikt). In uw verpakking Tracleer vindt u een herinneringskaart die u goed dient te lezen. Uw arts en/of gynaecoloog zal vaststellen welke anticonceptie voor u het beste is.
- glibenclamide (voor suikerziekte)
- cyclosporine A (een geneesmiddel dat wordt gebruikt na orgaantransplantaties en voor de behandeling van psoriasis) of andere geneesmiddelen tegen afstoting van getransplanteerde organen
- fluconazol (voor de behandeling van schimmelinfecties)
- rifampicine (voor de behandeling van tuberculose)

Inname van Tracleer met voedsel en drank

U kunt Tracleer met of zonder voedsel innemen. Slik de tablet door met een glas water.

Zwangerschap

Informeer uw arts onmiddellijk als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden in de nabije toekomst. U mag geen Tracleer gebruiken als u zwanger bent en u mag ook niet zwanger worden zolang u Tracleer gebruikt, omdat niet kan worden uitgesloten dat Tracleer schadelijk kan zijn voor de foetus.

Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, zal uw arts of gynaecoloog u advies geven over betrouwbare voorbehoedsmiddelen tijdens de behandeling met Tracleer. Omdat Tracleer de werking van hormonale anticonceptiemiddelen (bijv. oraal, injecteerbaar, implanteerbaar of pleister) negatief kan beïnvloeden, is hormonale anticonceptie op zichzelf niet voldoende. Daarom dient u naast hormonale voorbehoedsmiddelen ook een barrièremethode te gebruiken (bijv. vrouwencondoom, pessarium, anticonceptiespons of uw partner moet een condoom gebruiken). In uw verpakking Tracleer vindt u een herinneringskaart voor de patiënt. U dient deze in te vullen en mee te nemen naar de arts bij de volgende afspraak, zodat uw arts en/of gynaecoloog kan vaststellen of u aanvullende of andere betrouwbare voorbehoedsmiddelen nodig hebt. Een maandelijkse zwangerschapstest wordt aanbevolen gedurende de periode dat u met Tracleer wordt behandeld als u in de vruchtbare leeftijd bent.

Borstvoeding

Informeer uw arts onmiddellijk als u borstvoeding geeft. U wordt aangeraden om te stoppen met de borstvoeding als Tracleer aan u wordt voorgeschreven, omdat niet bekend is of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden bij vrouwen die Tracleer gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich duizelig voelt bij het gebruik van Tracleer moet u geen auto rijden en geen gereedschap gebruiken of machines bedienen.

3. HOE WORDT TRACLEER INGENOMEN

Volg bij het innemen van Tracleer nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Als u de indruk heeft dat de werking van Tracleer te sterk of te zwak is, licht dan uw arts in zodat kan worden bekeken of de dosering moet worden aangepast.

Gebruikelijke dosering

De gebruikelijke dosering is één tablet, die tweemaal daags ('s ochtends en 's avonds) ingenomen moet worden, met of zonder voedsel. De eerste 4 weken moet u tweemaal daags een tablet van 62,5 mg innemen, daarna raadt uw arts u gewoonlijk aan om tweemaal daags een tablet van 125 mg in te nemen, afhankelijk van hoe u reageert op Tracleer.

Wat u moet doen als u meer van Tracleer heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u meer tabletten heeft ingenomen dan is voorgeschreven, moet u onmiddellijk contact met uw arts opnemen.

Kinderen

De optimale dosering bij kinderen onder de 12 jaar met pulmonale arteriële hypertensie is niet vastgesteld; raadpleeg de behandelend arts.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Tracleer in te nemen

Als u vergeet om Tracleer in te nemen, neem dan een dosis zodra u eraan denkt. Ga daarna door met het innemen van uw tabletten op de gebruikelijke tijden. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het innemen van Tracleer

Als u plotseling stopt met het gebruik van Tracleer kan dit leiden tot verslechtering van uw symptomen. U moet niet stoppen met het gebruik van Tracleer tenzij uw arts dat tegen u zegt. De arts kan voorschrijven dat u de dosering gedurende een paar dagen vermindert voordat u volledig stopt.

Als u nog vragen hebt over het gebruik van dit geneesmiddel, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

4. TESTS TIJDENS DE BEHANDELING

Tests die uw arts zal uitvoeren tijdens de behandeling

Bij sommige patiënten die Tracleer innamen, werd een abnormale leverfunctie en bloedarmoede (laag hemoglobinegehalte) gevonden. Tijdens de behandeling met Tracleer zal uw arts zorgen voor regelmatige bloedtests om uw leverfunctie en hemoglobinegehalte te controleren.

- **Bloedtests voor het bepalen van de leverfunctie**

Deze zullen maandelijks worden uitgevoerd gedurende de behandeling met Tracleer. Twee weken na een dosisverhoging zal een extra test worden gedaan.

- **Bloedtests voor controle op bloedarmoede**

Deze zullen maandelijks worden uitgevoerd gedurende de eerste 4 maanden van de behandeling en daarna om de drie maanden.

Als de resultaten abnormaal zijn, kan uw arts besluiten om de dosis te verminderen of de behandeling met Tracleer te beëindigen of om verdere tests uit te voeren om te onderzoeken wat de oorzaak is.

Voor uw eigen veiligheid is het zeer belangrijk dat u regelmatig deze tests voor zowel leverfunctie als bloedarmoede laat doen. Wij raden u aan om de datum van uw meest recente test en ook die van uw volgende test (vraag uw arts om de datum) op de herinneringskaart voor patiënten te noteren, zodat u niet vergeet wanneer de volgende test moet worden gedaan. U krijgt deze kaart van uw arts voordat de behandeling met Tracleer begint.

- **Zwangerschapstests voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd**

Vanwege het risico dat hormonale voorbehoedsmiddelen falen bij gebruik van Tracleer en vanwege het risico dat de pulmonale hypertensie snel en ernstig kan verslechteren, **worden maandelijkse zwangerschapstesten aanbevolen vóór en gedurende het gebruik van Tracleer.**

5. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Tracleer bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Als u merkt dat uw **huid of ogen geel worden (geelzucht), of als u koorts heeft en moet overgeven of misselijk bent**, moet u onmiddellijk naar uw arts gaan want dit kan verband houden met een abnormale leverfunctie.

Als u in de eerste weken na het begin van de behandeling met Tracleer of na een dosisverhoging merkt dat uw ademhaling plotseling verslechtert, moet u onmiddellijk uw arts raadplegen omdat het noodzakelijk kan zijn om uw behandeling aan te passen.

- De meest voorkomende bijwerking in klinische onderzoeken was hoofdpijn.

Ook zou u een van de volgende bijwerkingen kunnen ondervinden:

- blozend gezicht, ontsteking van de keel en de neuswegen, opgezette benen en enkels of andere tekenen van vochtretentie, lage bloeddruk, palpitations, brandend maagzuur, vermoeidheid, jeuk, misselijkheid, anemie (te weinig rode bloedcellen).

Andere bijwerkingen die u zou kunnen ondervinden, maar die minder vaak voorkomen, zijn onder meer:

- overgeven, buikpijn, diarree, huiduitslag, verminderd aantal bloedplaatjes.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, of als u allergische reacties constateert (bijv. een opgezwollen gezicht of tong, uitslag, pruritus) wanneer u Tracleer gebruikt, of als u bezorgd bent over een van de bovengenoemde bijwerkingen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

6. HOE BEWAART U TRACLEER

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Tracleer niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos.

Bewaren beneden 30°C.

7. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Tracleer

- **Het werkzame bestanddeel** is bosentan.
- **De andere bestanddelen** van de tabletkern zijn maïszetmeel, voorverstijfseld zetmeel, natriumzetmeelglycolaat, povidon, glyceroldibehenaat en magnesiumstearaat. **De filmomhulling** bevat hypromellose, glyceroltriacetaat, talk, titaniumdioxide (E171), ijzeroxidegeel (E172), ijzeroxidrood (E172) en ethylcellulose.

Hoe ziet Tracleer er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Tracleer 62,5 mg filmomhulde tabletten. Oranjewitte, ronde, filmomhulde tabletten met “62,5” aan één zijde.

Dozen bevatten 14 (alleen 62,5 mg), 56 of 112 filmomhulde tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Basler Strasse 63-65
79100 Freiburg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

Luxembourg/Luxemburg

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2 709 2160

България

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Тел.: +43-(0)1 505 4527

Magyarország

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

Česká republika

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +420 2 3413 8150

Malta

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 845 075 0555

Danmark

Swedish Orphan A/S
Tlf: +45 3296 6869

Nederland

Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.
Tel: +31 (0)348 435950

Deutschland

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Tel: +49 761 45 64 0

Norge

Swedish Orphan AS
Tlf: +47 6682 3400

Eesti

Nycomed SEFA AS
Tel: +372 6112 569

Österreich

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

Ελλάδα

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 675 25 00

Polska

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

España

Actelion Pharmaceuticals España S.L.
Tel: +34 93 253 10 64

Portugal

Actelion Pharmaceuticals Portugal Lda.
Tel: +351 21 358 6120

France

Actelion Pharmaceuticals France SAS
Tél: +33 1 58 62 32 32

Ireland

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +353 1890 771 648

Ísland

Swedish Orphan A/S
Sími: +45 32 96 68 69

Italia

Actelion Pharmaceuticals Italia S.r.l.
Tel: +39 0542 64 87 40

Κύπρος

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 675 25 00

Latvija

Nycomed Latvija
Tel: +371 784 0082

Lietuva

Nycomed atstovybė
Tel: +370 5210 9070

România

Geneva Romfarm Internacional
Tel: + 40 (021) 231 3561

Slovenija

Medis d.o.o.
Tel: +386-(0)1 589 69 00

Slovenská republika

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +420 2 3413 8150

Suomi/Finland

Oy Swedish Orphan Ab
Puh/Tel: +358 9 85202150

Sverige

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Tel: +46 8 544 982 50

United Kingdom

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 845 075 0555

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

<Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Tracleer 125 mg filmomhulde tabletten Bosentan

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Tracleer en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Tracleer inneemt
3. Hoe wordt Tracleer ingenomen
4. Tests tijdens de behandeling
5. Mogelijke bijwerkingen
6. Hoe bewaart u Tracleer
7. Aanvullende informatie

1. WAT IS TRACLEER EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Tracleer-tabletten worden voorgeschreven voor de behandeling van **pulmonale arteriële hypertensie** (hoge bloeddruk in de bloedvaten in de longen). Door deze bloedvaten te verwijden, verlaagt Tracleer de bloeddruk. Tracleer-tabletten horen bij de soort geneesmiddelen die bekend staan als endotheline-receptorantagonisten.

Tracleertabletten worden ook voorgeschreven voor de behandeling van digitale ulcera (zweertjes aan de vingers) bij mensen met een aandoening die systemische sclerose heet. Tracleer vermindert het aantal nieuwe ulcera dat ontstaat.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U TRACLEER INNEEMT

Neem Tracleer niet in ...

- **als u allergisch** (overgevoelig) **bent voor bosentan** of één van de andere bestanddelen van het tablet
- **als u problemen heeft met uw lever** (raadpleeg uw arts)
- **als u zwanger bent of zwanger zou kunnen worden** omdat u geen betrouwbare voorbehoedsmiddelen gebruikt (hormonale voorbehoedsmiddelen alleen zijn niet effectief wanneer u Tracleer gebruikt)
- **als u behandeld wordt met cyclosporine A** (een geneesmiddel dat wordt gebruikt na een orgaantransplantatie of voor de behandeling van psoriasis)

Tests die uw arts zal doen vóór de behandeling

- een bloedtest voor het bepalen van de leverfunctie
- een bloedtest voor controle op bloedarmoede
- een zwangerschapstest

Inname met andere geneesmiddelen

Voordat u met de behandeling begint, moet u aan uw arts vertellen of u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt. Dit geldt ook voor medicijnen die u zelf heeft gekocht (zonder voorschrift), aangezien sommige daarvan kunnen reageren met Tracleer. Het is vooral belangrijk dat u aan uw arts vertelt of u het volgende gebruikt:

- hormonale voorbehoedsmiddelen (omdat deze niet effectief zijn als u alleen deze anticonceptiemethode gebruikt wanneer u Tracleer gebruikt). In uw verpakking Tracleer vindt u een herinneringskaart die u goed dient te lezen. Uw arts en/of gynaecoloog zal vaststellen welke anticonceptie voor u het beste is.
- glibenclamide (voor suikerziekte)
- cyclosporine A (een geneesmiddel dat wordt gebruikt na orgaantransplantaties en voor de behandeling van psoriasis) of andere geneesmiddelen tegen afstoting van getransplanteerde organen
- fluconazol (voor de behandeling van schimmelinfecties)
- rifampicine (voor de behandeling van tuberculose)

Inname van Tracleer met voedsel en drank

U kunt Tracleer met of zonder voedsel innemen. Slik de tablet door met een glas water.

Zwangerschap

Informeer uw arts onmiddellijk als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden in de nabije toekomst. U mag geen Tracleer gebruiken als u zwanger bent en u mag ook niet zwanger worden zolang u Tracleer gebruikt, omdat niet kan worden uitgesloten dat Tracleer schadelijk kan zijn voor de foetus.

Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, zal uw arts of gynaecoloog u advies geven over betrouwbare voorbehoedsmiddelen tijdens de behandeling met Tracleer. Omdat Tracleer de werking van hormonale anticonceptiemiddelen (bijv. oraal, injecteerbaar, implanteerbaar of pleister) negatief kan beïnvloeden, is hormonale anticonceptie op zichzelf niet voldoende. Daarom dient u naast hormonale voorbehoedsmiddelen ook een barrièremethode te gebruiken (bijv. vrouwencondoom, pessarium, anticonceptiespons of uw partner moet een condoom gebruiken). In uw verpakking Tracleer vindt u een herinneringskaart voor de patiënt. U dient deze in te vullen en mee te nemen naar de arts bij de volgende afspraak zodat uw arts en/of gynaecoloog kan vaststellen of u aanvullende of andere betrouwbare voorbehoedsmiddelen nodig hebt.

Een maandelijks zwangerschapstest wordt aanbevolen gedurende de periode dat u met Tracleer wordt behandeld als u in de vruchtbare leeftijd bent.

Borstvoeding

Informeer uw arts onmiddellijk als u borstvoeding geeft. U wordt aangeraden om te stoppen met de borstvoeding als Tracleer aan u wordt voorgeschreven, omdat niet bekend is of dit geneesmiddel in de melk wordt uitgescheiden bij vrouwen die Tracleer gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich duizelig voelt bij het gebruik van Tracleer moet u geen auto rijden en geen gereedschap gebruiken of machines bedienen.

3. HOE WORDT TRACLEER INGENOMEN

Volg bij het innemen van Tracleer nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Als u de indruk heeft dat de werking van Tracleer te sterk of te zwak is, licht dan uw arts in zodat kan worden bekeken of de dosering moet worden aangepast.

Gebruikelijke dosering

De gebruikelijke dosering is één tablet, die tweemaal daags ('s ochtends en 's avonds) ingeslikt moet worden, met of zonder voedsel. De eerste 4 weken moet u tweemaal daags een tablet van 62,5 mg innemen, daarna raadt uw arts u gewoonlijk aan om tweemaal daags een tablet van 125 mg in te nemen, afhankelijk van hoe u reageert op Tracleer.

Wat u moet doen als u meer van Tracleer heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u meer tabletten heeft ingenomen dan is voorgeschreven, moet u onmiddellijk contact met uw arts opnemen.

Kinderen

De optimale dosering bij kinderen onder de 12 jaar met pulmonale arteriële hypertensie is niet vastgesteld; raadpleeg de behandelend arts.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Tracleer in te nemen

Als u vergeet om Tracleer in te nemen, neem dan een dosis zodra u eraan denkt. Ga daarna door met het innemen van uw tabletten op de gebruikelijke tijden. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het innemen van Tracleer

Als u plotseling stopt met het gebruik van Tracleer kan dit leiden tot verslechtering van uw symptomen. U moet niet stoppen met het gebruik van Tracleer tenzij uw arts dat tegen u zegt. De arts kan voorschrijven dat u de dosering gedurende een paar dagen vermindert voordat u volledig stopt.

Als u nog vragen hebt over het gebruik van dit geneesmiddel, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

4. TESTS TIJDENS DE BEHANDELING

Tests die uw arts zal uitvoeren tijdens de behandeling

Bij sommige patiënten die Tracleer innamen, werd een abnormale leverfunctie en bloedarmoede (laag hemoglobinegehalte) gevonden. Tijdens de behandeling met Tracleer zal uw arts zorgen voor regelmatige bloedtests om uw leverfunctie en hemoglobinegehalte te controleren.

- **Bloedtests voor het bepalen van de leverfunctie**

Deze zullen maandelijks worden uitgevoerd gedurende de behandeling met Tracleer. Twee weken na een dosisverhoging zal een extra test worden gedaan.

- **Bloedtests voor controle op bloedarmoede**

Deze zullen maandelijks worden uitgevoerd gedurende de eerste 4 maanden van de behandeling en daarna om de drie maanden.

Als de resultaten abnormaal zijn, kan uw arts besluiten om de dosis te verminderen of de behandeling met Tracleer te beëindigen of om verdere tests uit te voeren om te onderzoeken wat de oorzaak is.

Voor uw eigen veiligheid is het zeer belangrijk dat u regelmatig deze tests voor zowel leverfunctie als bloedarmoede laat doen. Wij raden u aan om de datum van uw meest recente test en ook die van uw volgende test (vraag uw arts om de datum) op de herinneringskaart voor patiënten te noteren, zodat u niet vergeet wanneer de volgende test moet worden gedaan. U krijgt deze kaart van uw arts voordat de behandeling met Tracleer begint.

- **Zwangerschapstests voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd**

Vanwege het risico dat hormonale voorbehoedsmiddelen falen bij gebruik van Tracleer and vanwege het risico dat de pulmonale hypertensie snel en ernstig kan verslechteren, **worden maandelijkse zwangerschapstesten aanbevolen vóór en gedurende het gebruik van Tracleer.**

5. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Tracleer bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Als u merkt dat uw **huid of ogen geel worden (geelzucht), of als u koorts heeft en moet overgeven of misselijk bent**, moet u onmiddellijk naar uw arts gaan want dit kan verband houden met een abnormale leverfunctie.

Als u in de eerste weken na het begin van de behandeling met Tracleer of na een dosisverhoging merkt dat uw ademhaling plotseling verslechtert, moet u onmiddellijk uw arts raadplegen omdat het noodzakelijk kan zijn om uw behandeling aan te passen.

- De meest voorkomende bijwerking in klinische onderzoeken was hoofdpijn.

Ook zou u een van de volgende bijwerkingen kunnen ondervinden:

- blozend gezicht, ontsteking van de keel en de neuswegen, opgezette benen en enkels of andere tekenen van vochtretentie, lage bloeddruk, palpitations, brandend maagzuur, vermoeidheid, jeuk, misselijkheid, anemie (te weinig rode bloedcellen).

Andere bijwerkingen die u zou kunnen ondervinden, maar die minder vaak voorkomen, zijn onder meer:

- overgeven, buikpijn, diarree, huiduitslag, verminderd aantal bloedplaatjes.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, of als u allergische reacties constateert (bijv. een opgezwollen gezicht of tong, uitslag, pruritus) wanneer u Tracleer gebruikt, of als u bezorgd bent over een van de bovengenoemde bijwerkingen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

6. HOE BEWAART U TRACLEER

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Tracleer niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos.

Bewaren beneden 30°C.

7. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Tracleer

- **Het werkzame bestanddeel** is bosentan.
- **De andere bestanddelen** van de tabletkern zijn maïszetmeel, voorverstijfseld zetmeel, natriumzetmeelglycolaat, povidon, glyceroldibehenaat en magnesiumstearaat. **De filmomhulling** bevat hypromellose, glyceroltriacetaat, talk, titaniumdioxide (E171), ijzeroxidegeel (E172), ijzeroxidrood (E172) en ethylcellulose.

Hoe ziet Tracleer er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Tracleer 125 mg filmomhulde tabletten. Oranjewitte, ovale, filmomhulde tabletten met “125” aan één zijde.

Dozen bevatten 56 of 112 filmomhulde tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Actelion Registration Ltd
BSI Building 13th Floor
389 Chiswick High Road
London W4 4AL
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Basler Strasse 63-65
79100 Freiburg
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)15 284 777

Luxembourg/Luxemburg

Actelion Pharmaceuticals Belgium N.V.
Tél/Tel: +32-(0)2 709 2160

България

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Тел.: +43-(0)1 505 4527

Magyarország

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

Česká republika

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +420 2 3413 8150

Malta

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 845 075 0555

Danmark

Swedish Orphan A/S
Tlf: +45 3296 6869

Nederland

Actelion Pharmaceuticals Nederland B.V.
Tel: +31 (0)348 435950

Deutschland

Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH
Tel: +49 761 45 64 0

Norge

Swedish Orphan AS
Tlf: +47 6682 3400

Eesti

Nycomed SEFA AS
Tel: +372 6112 569

Österreich

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

Ελλάδα

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 675 25 00

Polska

Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH
Tel: +43 1 505 4527

España

Actelion Pharmaceuticals España S.L.
Tel: +34 93 253 10 64

Portugal

Actelion Pharmaceuticals Portugal Lda.
Tel: +351 21 358 6120

France

Actelion Pharmaceuticals France SAS
Tél: +33 1 58 62 32 32

Ireland

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +353 1890 771 648

Ísland

Swedish Orphan A/S
Sími: +45 32 96 68 69

Italia

Actelion Pharmaceuticals Italia S.r.l.
Tel: +39 0542 64 87 40

Κύπρος

Actelion Pharmaceuticals Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 675 25 00

Latvija

Nycomed Latvija
Tel: +371 784 0082

Lietuva

Nycomed atstovybė
Tel: +370 5210 9070

România

Geneva Romfarm Internacional
Tel: + 40 (021) 231 3561

Slovenija

Medis d.o.o.
Tel: +386-(0)1 589 69 00

Slovenská republika

Actelion Pharmaceuticals Ltd
Tel: +420 2 3413 8150

Suomi/Finland

Oy Swedish Orphan Ab
Puh/Tel: +358 9 85202150

Sverige

Actelion Pharmaceuticals Sverige AB
Tel: +46 8 544 982 50

United Kingdom

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 845 075 0555

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in

<Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau(EMEA) <http://www.emea.europa.eu/>.