

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tracleer 62,5 mg filmtabletta

Tracleer 125 mg filmtabletta

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

Tracleer 62,5 mg filmtabletta

62,5 mg boszentán (monohidrát formában) filmtablettánként.

Tracleer 125 mg filmtabletta

125 mg boszentán (monohidrát formában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta (tabletta):

Tracleer 62,5 mg filmtabletta

Narancs-fehér, kerek, mindkét oldalán domború felületű, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán domború „62,5” jelzéssel.

Tracleer 125 mg filmtabletta

Narancs-fehér, ovális, mindkét oldalán domború felületű, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán domború „125” jelzéssel.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

Pulmonális artériás hipertónia (PAH) kezelésére, a WHO szerinti III. funkcionális stádiumban lévő betegek terhelhetőségének és tüneteinek javítására. Hatékonyak bizonyult:

- Primer (idiopátiás és örökletes) pulmonális artériás hipertónia
- Szkleroderma következtében kialakult, jelentős intersticiális tüdőbetegség nélküli szekunder pulmonális artériás hipertónia
- Veleszületett, a szisztémás keringés felől a pulmonális keringés felé irányuló sönthöz és Eisenmenger szindrómához társuló pulmonális artériás hipertónia

A pulmonális artériás hipertónia WHO szerinti II. funkcionális stádiumban lévő betegek esetében is kimutatható volt némi javulás (lásd 5.1 pont).

A Tracleer szintén javallott az újonnan jelentkező digitalis fekélyek számának csökkentésére szisztémás szklerózisban és fennálló digitalis fekélybetegségben szenvedő betegeknél (lásd 5.1 pont).

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

Az alkalmazás módja

A tablettákat reggel és este, szájon át, étkezés közben vagy attól függetlenül kell bevenni. A filmtablettákat vízzel kell lenyelni.

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy ne nyeljék le a fehér nagy denzitású polietilén gyógyszeres üvegekben található nedvességmegkötő anyagot.

## Adagolás

### Pulmonális artériás hipertónia

A kezelést kizárólag a PAH kezelésében jártas orvos kezdheti el és felügyelheti.

#### Felnőttek

Felnőtt betegeknél a Tracleer-kezelést napi kétszeri 62,5 mg-os adaggal kell kezdeni 4 hétig, majd a napi kétszeri 125 mg-os fenntartó adagra kell növelni. Ugyanezek a javaslatok vonatkoznak arra az esetre is, ha a Tracleer-t a kezelés megszakítása után kezdik újra alkalmazni (lásd 4.4 pont).

#### Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati farmakokinetikai adatok szerint azonban a boszentán plazmakoncentrációja 1 és 15 év közötti PAH-ban szenvedő gyermekeknél általában alacsonyabb volt, mint a felnőtt betegeknél, és a Tracleer adagjának naponta kétszer 2 mg/ttkg fölé történő emelésével, illetve az adagolási gyakoriság napi háromra növelésével nem nőtt (lásd 5.2 pont). Az adagok illetve az adagolási gyakoriság növelése feltehetően nem jár további klinikai előnyökkel.

E farmakokinetikai eredmények alapján a PAH-ban szenvedő 1 éves vagy ennél idősebb gyermekeknél a javasolt kezdeti és fenntartóadag 2 mg/ttkg reggel és este.

Újszülöttkori tartós pulmonális hipertóniában (PPHN) szenvedő újszülötteknél a boszentán előnye nem volt kimutatható a standard terápián belül. Nincs az adagolásra vonatkozó javaslat (lásd 5.1 és 5.2 pont).

#### *Kezelés a PAH klinikai állapotának romlása esetén*

Amennyiben a klinikai állapot a legalább nyolchetes Tracleer-kezelés (vagyis a fenntartó dózis legalább négy hétig tartó szedése) ellenére romlik (pl. a hatperces sétateszt távolságában legalább 10%-os csökkenés mutatkozik a kezelés előtti méréshez viszonyítva), alternatív kezelési mód alkalmazását kell megfontolni. Egyes esetekben, amikor a beteg állapota nem mutat javulást a nyolchetes Tracleer-kezelés után, további 4 vagy 8 hét kezelés után az javulni kezd.

Amennyiben a Tracleer-kezelés ellenére (azaz több hónapi kezelés után) a klinikai állapot romlása figyelhető meg, a kezelés folytatását meg kell fontolni. Egyes betegeknél, akik nem reagálnak kielégítően a napi kétszer 125 mg-os Tracleer-kezelésre, a fizikai terhelhetőség némiképp javítható a gyógyszer adagjának napi kétszer 250 mg-ra történő emelésével. A várható előnyt és kockázatot alaposan mérlegelni kell, különösen annak ismeretében, hogy a májtoxicitás dóziszfüggő (lásd 4.4 és 5.1 pont).

#### *A kezelés felfüggesztése*

A Tracleer-kezelés hirtelen felfüggesztésével kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő információ PAH-ban szenvedő betegek esetében. Akut állapotrosszabbodás nem volt megfigyelhető. A lehetséges rebound-effektus káros klinikai következményeinek elkerülése érdekében azonban az adagot fokozatosan kell csökkenteni (felére csökkentett adag 3–7 napon keresztül). Az adag csökkentésének ideje alatt javasolt a beteg fokozott megfigyelése.

Amennyiben a Tracleer elhagyásáról döntenek, azt fokozatosan, alternatív kezelés bevezetése mellett kell végrehajtani.

### Szisztémás szklerózis fennálló digitális fekélybetegséggel

A kezelést kizárólag a szisztémás szklerózis kezelésében jártas orvos kezdheti el és felügyelheti.

### Felnőttek

A Tracleer-kezelést napi kétszeri 62,5 mg-os adaggal kell kezdeni 4 hétig, majd a napi kétszeri 125 mg-os fenntartó adagra kell növelni. Ugyanezek a javaslatok vonatkoznak arra az esetre is, ha a Tracleer-t a kezelés megszakítása után kezdik újra alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Ezen indikáció tekintetében a kontrollos klinikai vizsgálatok tapasztalatai 6 hónapos időtartamra korlátozottak (lásd 5.1 pont).

Rendszeres időközönként újra kell értékelni a beteg terápiás válaszát és a folytatódó kezelés szükségességét. Gondosan mérlegelni kell a kockázatokat és előnyöket, figyelembe véve a boszentán májtoxicitását (lásd 4.4 és 4.8 pont).

### Gyermekek és serdülők

A 18 év alatti betegeknél nincsenek a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó adatok. Nincsenek a Tracleer-re vonatkozó farmakokinetikai adatok ebben a betegségben szenvedő gyermekeknél.

### Különleges betegcsoportok

#### *Májkárosodás*

A Tracleer alkalmazása a máj közepes és súlyos működési zavaraiiban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont). Enyhe májkárosodás (pl. Child-Pugh A stádium) esetén nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

#### *Vesekárosodás*

A vesekárosodásban szenvedők esetén nincs szükség az adag módosítására. A dialíziskezelést kapó betegek esetén sem kell az adagot módosítani (lásd 5.2 pont).

#### *Idősek*

65 év fölötti betegek esetén nincs szükség az adag módosítására.

### **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- Child-Pugh B vagy C stádiumú, közepes vagy súlyos májelégtelenség (lásd 5.2 pont)
- A kezelés kezdete előtt a máj aminotranszferáz-szintje, vagyis az aszpartát-aminotranszferáz (AST) és/vagy az alanin-aminotranszferáz (ALT) szintje magasabb, mint a normálérték felső határának háromszorosa (NFH; lásd 4.4 pont)
- Ciklosporin A együttes használata (lásd 4.5 pont)
- Terhesség (lásd 4.4 és 4.6 pont)
- A fogamzóképes korú nők, akik nem alkalmaznak megfelelő fogamzásgátló módszereket (lásd 4.4, 4.5 és 4.6 pont)

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A Tracleer hatékonysága súlyos PAH-ban szenvedő betegek esetén nem igazolt. A klinikai állapot romlása esetén meg kell fontolni a betegség súlyos stádiumában javasolt terápiára (pl. epoprosztenol) való áttérést (lásd 4.2 pont).

A PAH-ban szenvedő, I. funkcionális stádiumban (WHO) lévő betegek esetén nincs megállapítva a boszentán alkalmazásának előny-kockázat mérlege.

A Tracleer-kezelést csak akkor szabad elkezdeni, ha a szisztémás szisztolés vérnyomás magasabb, mint 85 Hgmm.

Nem bizonyított, hogy a Tracleernek jótékony hatása van a meglévő digitális fekélyek gyógyulására.

### Májműködés

A máj aminoszferáz-szintjének, azaz az aszpartát- és alanin-aminotranszferáz- (AST és/vagy ALT) szintjének boszentánhoz kapcsolódó növekedése dózisfüggő. A májenzimek változásai rendszerint a kezelés első 26 hetén belül lépnek fel, de a kezelés késői szakaszában is előfordulhatnak (lásd 4.8 pont). A szintnövekedéseket részben az epesók májsejtekből való eliminációjának kompetitív gátlása okozhatja, de feltehetőleg más, egyelőre kellőképpen nem ismert mechanizmusok is szerepet játszanak a máj működési zavaraiiban. Nem zárható ki egy immunreakció aktiválása, továbbá a boszentán citolízishez vezető felhalmozódása a májsejtekben, mely súlyos májkárosodást okozhat. Az epesóexport-pumpa működését gátló gyógyszerek, pl. rifampicin, glibenklamid vagy ciklosporin A boszentánnal együtt történő alkalmazása esetén is növekedhet a máj működési zavarainak kockázata (lásd 4.3 és 4.5 pont), de az erre vonatkozó információk hiányosak.

**A máj aminoszferáz-szintjét a kezelés megkezdése előtt, majd a Tracleer-kezelés időtartama alatt havi rendszerességgel meg kell mérni. Ezenfelül minden dózisznövelés után két héttel újra meg kell mérni a máj aminoszferáz-szintjét.**

#### Javaslatok ALT/AST-szint növekedés esetére

##### **ALT/AST-szintek**

> 3 és ≤ 5 × NFH

##### **Kezelési és megfigyelési javaslatok**

Az eredményt egy második májfunkciós vizsgálattal igazolni kell. Ha ez megerősíti az eredményt, egyéni mérlegelés alapján dönteni kell a Tracleer-kezelés folytatásáról, valószínűleg csökkentett adaggal, vagy meg kell szakítani a Tracleer alkalmazását (lásd 4.2 pont). Legalább kéthetenként továbbra is ellenőrizni kell az aminoszferázok szintjét. Ha az aminoszferáz-szintek visszatérnek a kezelés előtti értékekre, meg kell fontolni a Tracleer további vagy újbóli alkalmazását, a lentebb ismertetett feltételeknek megfelelően.

> 5 és ≤ 8 × NFH

Az eredményt egy második májfunkciós vizsgálattal igazolni kell; ha az eredmény beigazolódik, meg kell szakítani a kezelést, és legalább kéthetenként ellenőrizni kell az aminoszferázok szintjét. Ha az aminoszferáz-szintek visszatérnek a kezelés előtti értékekre, meg kell fontolni a Tracleer újbóli alkalmazását, a lentebb ismertetett feltételeknek megfelelően.

> 8 × NFH

Meg kell szakítani a kezelést. A Tracleer újbóli alkalmazása nem jöhet számításba.

**Ha májkárosodás klinikai tünetei, azaz hányinger, hányás, láz, hasi fájdalom, sárgaság, szokatlan letargia vagy fáradtság, influenzára emlékeztető tünetek (ízületi fájdalom, izomfájás, láz) jelentkeznek, a kezelést fel kell függeszteni; a Tracleer újbóli alkalmazása nem jöhet számításba.**

#### A kezelés újratekzdése

A Tracleer-kezelés újratekzdése csak akkor mérlegelhető, ha a kezelés várható előnyei nagyobbak a potenciális veszélyeknél, és ha a máj aminoszferáz-szintje nem haladja meg a kezelés előtti értékeket. Javasolt kikérni egy hepatológus szakvéleményét. A kezelés újbóli megkezdése során követni kell a 4.2 részben közölt útmutatást. **A kezelés újraindítása után 3 napon belül, majd 2 hét elteltével ismét, a továbbiakban pedig a fenti javaslatoknak megfelelően ellenőrizni kell az aminoszferáz-szinteket.**

NFH = a normálérték felső határa

### Hemoglobinkoncentráció

A boszentánkezelés következményeként dózisfüggő hemoglobinkoncentráció-csökkenés volt tapasztalható (lásd 4.8 pont). Placebo-kontrollos vizsgálatokban a boszentánnal összefüggő

hemoglobinkoncentráció-csökkenés nem volt progresszív, és a kezelés 4–12. hetére stabilizálódott. Javasolt a hemoglobinkoncentrációt a kezelés megkezdése előtt, majd a negyedik hónapig havonta, a továbbiakban pedig negyedévente ellenőrizni. Klinikailag releváns hemoglobinkoncentráció-csökkenés esetén további kiértékeléssel és vizsgálattal meg kell állapítani ennek okát és azt, hogy szükség van-e specifikus kezelésre. A forgalomba hozatalt követő időszakban vörösvértest-transzfúziót indokló anémiás esetekről számoltak be (lásd 4.8 pont).

### Fogamzóképes nők

Tekintve, hogy a Tracleer-kezelés során elégtelenné válhat a hormonális fogamzásgátlás, és figyelembe véve az állatokon végzett kísérletekben megfigyelt teratogén hatást, valamint annak kockázatát, hogy a terhesség során nagymértékben súlyosbodik a pulmonális hipertónia:

- Fogamzóképes nők esetén kizárólag akkor kezdhető el a Tracleer-kezelés, ha megbízható fogamzásgátlásról gondoskodnak, és a kezelés előtt elvégzett terhességi teszt eredménye negatív.
- A Tracleer-kezelés ideje alatt a hormonális fogamzásgátlók nem alkalmazhatók egyedüli fogamzásgátló módszerként.
- A terhesség korai kimutatása érdekében a Tracleer-kezelés alatt terhességi teszt havonkénti elvégzése javasolt.

További információkért lásd 4.5 és 4.6 pont.

### Pulmonális vénaelzáródás

Értágító szerek (főként prosztaciklinek) pulmonális vénaelzáródásban szenvedő betegeknél történő alkalmazása esetén ismeretes a tüdővizenyő előfordulása. Ezért amennyiben pulmonális hipertóniában szenvedő betegeknél Tracleer szedése közben tüdővizenyőre utaló tünetek jelentkeznek, számolni kell a kapcsolódó vénaelzáródás lehetőségével. A forgalomba hozatalt követő időszakban beszámoltak tüdővizenyő ritka előfordulásáról olyan, Tracleerrel kezelt betegeknél, akik feltételezett diagnózisa pulmonális vénaelzáródás volt.

### Pulmonális artériás hipertóniás betegek kísérő balkamra-diszfunkciója

Pulmonális hipertóniában és kísérő balkamra-diszfunkcióban szenvedő betegekre vonatkozó specifikus vizsgálat nem készült. 1611 krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegen azonban placebo-kontrollos Tracleer-vizsgálatot végeztek (804 beteg esetén alkalmaztak boszentánt, és 807 esetben placebót), átlagosan másfél évig (AC-052-301/302 vizsgálat [ENABLE 1 & 2]). A vizsgálat tanúsága szerint a boszentán kezelés első 4–8 hetében gyakrabban volt szükség krónikus szívelégtelenség miatti kórházi gondozásra, aminek oka a folyadékretenció lehetett. A vizsgálatban a folyadék-visszatartás korai súlygyarapodásban, a hemoglobinkoncentráció csökkenésében és a lábvizenyő gyakoribb előfordulásában nyilvánult meg. A vizsgálat végén sem a szívelégtelenségek miatti kórházi kezelések teljes számában, sem a vizsgálat alatti mortalitásban nem volt különbség a boszentán- és a placebo-kezelésben részesülő betegek között. Javasolt ezért figyelni a folyadékretencióra utaló jeleket (ilyen pl. a súlygyarapodás), különösen, ha a beteg súlyos kísérő szisztolés diszfunkcióban is szenved. Ilyenek jelentkezése esetén javasolt diuretikus kezelést kezdeni, illetve növelni a már szedett diuretikumok adagját. Folyadékretenció jeleit mutató betegek esetén a diuretikus kezelést már a Tracleer-kezelés megkezdése előtt meg kell fontolni.

### HIV-fertőzéshez társult pulmonális artériás hipertónia

Antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt HIV-fertőzéshez társult PAH-ban szenvedő betegeknél a Tracleer alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő klinikai vizsgálati tapasztalat (lásd 5.1 pont). Egy egészséges egyéneken végzett, a boszentán és lopinavir+ritonavir közötti interakciós vizsgálat a boszentán emelkedett plazma-koncentrációját mutatta, mely maximumát a kezelés első 4 napja alatt érte el (lásd 4.5 pont). Amennyiben Tracleer-kezelést kezdenek egy olyan betegnél, akinek ritonavir-indukálta proteáz-inhibitorra van szüksége, a beteg Tracleerrel szembeni

toleranciáját a hypotensio és a májfunkciós vizsgálatok kockázatára való tekintettel az iniciációs fázis elején gondosan ellenőrizni kell. A boszentán antiretrovirális gyógyszerekkel való kombinált használata esetén a hepatotoxicitás és a hematológiai mellékhatások fokozott hosszútávú kockázata nem zárható ki. Az antiretrovirális kezelés hatásosságát esetlegesen befolyásoló, a boszentánnak a CYP450-enzimekre kifejtett serkentő hatásával kapcsolatos kölcsönhatások lehetősége miatt (lásd 4.5 pont) az ilyen betegeket a HIV-fertőzésüket illetően is gondosan figyelemmel kell kísérni.

#### Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) következtében kialakult pulmonális hipertónia

A boszentán biztonságosságát és tolerabilitását GOLD szerinti III. súlyossági csoportú COPD következtében kialakult pulmonális hipertóniában szenvedő 11 betegen végeztek, nem kontrollált, 12 hetes feltáró vizsgálatban tanulmányozták. Nőtt a percventiláció és csökkent az oxigéntelítettség, és leggyakoribb mellékhatásként nehézlégzés jelentkezett, amely a kezelés felfüggesztése nyomán megszűnt.

#### Együttes alkalmazás egyéb gyógyszerekkel

A Tracleer és a ciklosporin A együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A Tracleer és a glibenklamid, flukonazol és rifampicin együttes alkalmazása nem javasolt. További részletek: lásd 4.5 pont.

A CYP3A4- és CYP2C9-inhibitorok Tracleerrel való együttes alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont).

### **4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

A boszentán a CYP2C9 és CYP3A4 citokróm P450 (CYP) izoenzimek induktora. Az *in vitro* adatok arra utalnak, hogy a CYP2C19 izoenzim esetén is ilyen hatása van. Ez azt jelenti, hogy a Tracleer szedésével csökken a fenti izoenzimek által metabolizált anyagok koncentrációja a plazmában. Ezért számolni kell az ezen izoenzimek által metabolizált gyógyszerek hatásosságának lehetséges megváltozásával. Az ilyen készítmények adagolását az együttes Tracleer-kezelés megkezdése, dózisának módosítása vagy felfüggesztése után felül kell vizsgálni.

A boszentánt a CYP2C9 és a CYP3A4 bontja el. Ezen izoenzimek gátlása a boszentán plazmakoncentrációjának növekedésével járhat (lásd: ketokonazol). A CYP2C9-inhibitorok hatását a boszentánkoncentrációra nem vizsgálták. Ezt a kombinációt elővigyázatosan kell alkalmazni.

*Flukonazol és egyéb CYP2C9- és CYP3A4-inhibitorok:* Az elsősorban a CYP2C9 izoenzimet, de bizonyos mértékben a CYP3A4-et is gátló flukonazol együttes szedése a plazma boszentánkoncentrációjának jelentős növekedéséhez vezethet. Ez a kombináció ellenjavallt. Ugyanezen oknál fogva nem javallt erős CYP3A4-inhibitor (pl. ketokonazol, itrakonazol vagy ritonavir) és valamilyen CYP2C9-inhibitor (pl. vorikonazol) együttes adagolása a Tracleerrel.

*Ciklosporin A:* A Tracleer és a ciklosporin A (kalcineurin gátló) együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Együttes alkalmazás esetén a boszentán kezdeti minimális koncentrációja körülbelül harmincszorosa volt a boszentán önálló alkalmazása esetén mértnek. Egyensúlyi állapotban a boszentán plazmakoncentrációja 3-4-szer nagyobb volt, mint az önmagában adott boszentánkezelés esetén. E kölcsönhatás mechanizmusa legnagyobb valószínűséggel az, hogy a ciklosporin gátolja a boszentánnak a májsejtekbe történő transzport-fehérje által mediált felvételét. A ciklosporin A (CYP3A4 szubsztrát) vérkoncentrációja kb. 50%-kal csökkent. Ennek legvalószínűbb oka, hogy a boszentán indukálja a CYP3A4-et.

*Takrolimusz, szirolimusz:* Takrolimusz vagy szirolimusz és Tracleer együttes használatát még nem tanulmányozták embereken, de a takrolimusz vagy szirolimusz és Tracleer megnövekedett boszentán plazmakoncentrációt okozhat a ciklosporinhoz hasonlóan. A Tracleerrel történő használat csökkentheti a takrolimusz és szirolimusz plazmakoncentrációját. Emiatt a Tracleer és takrolimusz vagy szirolimusz együttes használata nem javasolt. Azokat a betegeket, akiknél ezt a kombinációt kell használni, alapos

megfigyelés alatt kell tartani a Tracleer mellékhatásai és a takrolimusz és szirolimusz vérkoncentrációja miatt.

*Glibenklamid:* A glibenklamid (CYP3A4 szubsztrát) plazmakoncentrációja napi kétszer 125 mg boszentán 5 napon keresztül történő együttes alkalmazása mellett 40%-kal csökkent, a hipoglikémiás hatás potenciálisan jelentős csökkenésével. A boszentán plazmakoncentrációja is csökkent, 29%-kal. Ezenfelül a magas aminosztransferáz-szint gyakoribb előfordulása volt megfigyelhető a kombinált kezelést kapó betegeknél. A glibenklamid és a boszentán egyaránt gátolja az epesóexport-pumpa működését, ami magyarázhatja a megnövekedett aminosztransferáz-szintet. Ez a kombináció kerülendő. Egyéb szulfonilureákkal kapcsolatban nem áll rendelkezésre gyógyszer-kölcsönhatási adat.

*Rifampicin:* 9 egészséges személynél 7 napon át, naponta kétszer adott 125 mg boszentán, valamint az erős CYP2C9- és CYP3A4-induktor rifampicin együttes alkalmazása a boszentán plazmakoncentrációját 58%-kal csökkentette, és ez a csökkenés egy esetben majdnem 90%-os volt. Ezért a rifampicinnel történő együttes alkalmazást követően a boszentán hatásának jelentős csökkenése várható. A rifampicin és a Tracleer együttes alkalmazása nem javallott. Egyéb CYP3A4-induktorokra, pl. karbamazepinre, fenobarbitálra, fenitoinra és lyukaslevelű orbáncfűre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok, egyidejű alkalmazásuk azonban várhatóan a szisztémás boszentánexpozíció csökkenéséhez vezet. Nem zárható ki a hatásosság klinikailag jelentős csökkenése.

*Lopinavir + ritonavir (és egyéb, ritonavirrel támogatott proteázinhibitorok):* 125 mg boszentán napi kétszeri adása 400 + 100 mg lopinavir + ritonavir napi kétszeri adásával kombinálva 9,5 napon keresztül egészséges önkénteseknél a boszentán plazmakoncentrációjának kezdeti megemelkedését eredményezte, amely körülbelül 48-szor volt magasabb, mint amit a boszentán önmagában történt adagolása után mértek. A 9. napon a boszentán plazmakoncentrációja körülbelül 5-ször magasabb volt, mint a boszentán önmagában történt adagolásakor. Ezt a kölcsönhatást legnagyobb valószínűséggel az okozza, hogy a ritonavir gátolja a májsejtekbe történő transzportfehérjék által mediált felvételt és a CYP3A4-et, ami csökkenti a boszentán clearance-ét. Ha egyidejűleg adják lopinavirral + ritonavirral vagy más ritonavirrel támogatott proteázinhibitorral, a beteg Tracleer-rel szembeni toleranciáját monitorozni kell.

A boszentánnal való, 9,5 napig tartó együttes adagolást követően a lopinavir és a ritonavir plazmakoncentráció-csökkenésének mértéke klinikailag nem volt jelentős (körülbelül 14, illetve 17%). Ugyanakkor lehetséges, hogy a boszentánnal nem érték el a teljes indukciót, és a proteázinhibitorok szintjének további csökkenése nem zárható ki. A HIV-kezelés megfelelő monitorozása javasolt. Más, ritonavirrel támogatott proteázinhibitorokkal hasonló hatások várhatók (lásd 4.4 pont).

*Egyéb antiretrovirális szerek:* Adatok hiányában más, forgalomban lévő antiretrovirális szerekkel kapcsolatosan nem tehető specifikus javaslat. A nevirapin kifejezett májkárosító hatása miatt, amely összeadódhat a boszentán májkárosító hatásával, ez a kombináció nem javasolt.

*Hormonális fogamzásgátlók:* 7 napon át naponta kétszer adott 125 mg boszentán, valamint egyszer adott, 1 mg noretiszteront és 35 µg etinil-ösztadiolt tartalmazó orális fogamzásgátló együttes alkalmazása a noretiszteron AUC-értékét 14%-kal, az etinil-ösztadiol AUC-értékét 31%-kal csökkentette. Az expozíció maximális csökkenése azonban egyes betegeknél elérte az 56%-ot, ill. a 66%-ot. Ezért függetlenül az alkalmazás módjától (pl. orális, injekciós, transzdermalis vagy implantátum), az önmagukban alkalmazott hormon-alapú fogamzásgátlók nem minősülnek megbízható fogamzásgátló módszernek (lásd 4.4 és 4.6 pont).

*Warfarin:* Napi kétszer 500 mg boszentán 6 napon keresztül történő együttes alkalmazása mind az S-warfarin (CYP2C9 szubsztrát), mind pedig az R-warfarin (CYP3A4 szubsztrát) plazmakoncentrációját csökkentette (29%-kal, illetve 38%-kal). A PAH-ban szenvedő betegek esetén a boszentán és a warfarin együttes alkalmazására vonatkozó klinikai adatok szerint nem történt klinikailag releváns változás sem az INR-ben (International Normalized Ratio), sem a warfarindózisban (a klinikai vizsgálatok kezdeti és záróértékeinek összehasonlítása alapján). Továbbá a vizsgálat során a warfarinadag-módosítások gyakorisága (melyek oka az INR változása vagy mellékhatások



jelentkezése volt) hasonló volt a boszentánnal és a placebóval kezelt betegek esetén. A warfarin és hasonló, szájon át alkalmazott alvadásgátló szerek adagját nem kell módosítani a boszentánkezelés megkezdésekor, de – különösen a kezdeti szakaszban és a dózis fokozatos emelésekor – javasolt az INR fokozott figyelése.

*Szimvasztatin:* A szimvasztatin (CYP3A4 szubsztrát) és aktív  $\beta$ -hidroxisav-metabolitjának plazmakoncentrációja napi kétszer 125 mg boszentán 5 napon keresztül történő együttes alkalmazása mellett 34%-kal, illetve 46%-kal csökkent. A boszentán plazmakoncentrációja a szimvasztatin együttes alkalmazásának hatására nem változott. Meg kell fontolni a koleszterinszint figyelését és az ennek megfelelő dózismódosítást.

*Ketokonazol:* Az erős CYP3A4-inhibitornak számító ketokonazol és napi kétszer 62,5 mg boszentán 6 napon keresztül történő alkalmazása hatására a boszentán plazmakoncentrációja hozzávetőleg megkétszereződött. A Tracleer adagolását nem szükséges módosítani. Bár ezt *in vivo* vizsgálatokkal nem igazolták, más erős CYP3A4-inhibitorok (pl. itraconazol vagy ritonavir) esetén is a boszentán plazmakoncentrációjának hasonló növekedése várható. CYP3A4-inhibitorral kombinálva azonban a lassú CYP2C9-metabolizáló betegek esetén a boszentán nagyobb mértékű plazmakoncentráció-növekedésére lehet számítani, ami potenciálisan káros mellékhatásokat okozhat.

*Epoprosztenol:* A 10 gyermekkorú, kombinált boszentán- és epoprosztenolkezelésben részesülő beteggel végzett vizsgálat (AC-052-356 [BREATHE-3]) korlátozott mennyiségű adatának tanúsága szerint a boszentán  $C_{max}$  és AUC értékei (egyszeres és többszörös adag alkalmazása esetén egyaránt) azonos szinten voltak a folyamatos epoprosztenol infúziót kapó és nem kapó betegekénél (lásd 5.1 pont).

*Szildenafil:* Egészséges önkénteseknek 6 napon át, naponta kétszer adott 125 mg boszentán és naponta háromszor adott 80 mg sildenafil együttes alkalmazása állandó plazmakoncentrációk mellett a sildenafil AUC-értékének 63%-os csökkenéséhez és a boszentán AUC-értékének 50%-os emelkedéséhez vezetett. Együttes alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

*Tadalafil:* A boszentán (125 mg naponta kétszer adagolva) a tadalafil (40 mg naponta egyszer adagolva) szisztémás expozícióját 42%-kal és a  $C_{max}$ -értékét 27%-kal csökkentette több adag együttes adását követően. A tadalafil nem befolyásolta a boszentán vagy metabolitjai expozícióját (az AUC- és  $C_{max}$ -értékeket).

*Digoxin:* Napi kétszer 500 mg boszentán 7 napon keresztül digoxinnal történő együttes alkalmazása a digoxin AUC-,  $C_{max}$ - és  $C_{min}$ -értékeinek sorrendben 12, 9, illetve 23%-os csökkenésével járt. Az interakció hatásmechanizmusának alapja a P-glikoprotein indukciója lehet. Ennek a kölcsönhatásnak feltehetőleg klinikailag nincs jelentősége.

#### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást (teratogenitást, embriotoxicitást) igazoltak (lásd 5.3 pont). A Tracleer alkalmazásáról nem áll rendelkezésre megbízható adat a terhes nőkre vonatkozóan. Emberben a potenciális veszély nem ismert. A Tracleer a terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

#### Fogamzóképes nők

Mielőtt elkezdenék a fogamzóképes korú nők Tracleer-kezelését, ki kell zárni a terhesség lehetőségét, szakszerű útmutatást kell adni a megbízható fogamzásgátló módszerekről és el kell kezdeni a megbízható fogamzásgátlást. A betegeknek és orvosaiknak tudniuk kell, hogy lehetséges farmakokinetikai kölcsönhatások folytán, Tracleer hatására a hormonális fogamzásgátló szerek hatásukat veszthetik (lásd 4.5 pont). A fogamzóképes nők ezért nem hagyatkozhatnak kizárólag a

hormonális fogamzásgátlásra (ideértve ezek szájon át, injekcióval, beültetéssel vagy bőrön át bejuttatott változatait), hanem megbízható alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. Ha bármilyen kétség merül fel az adott beteg számára megfelelő fogamzásgátlással kapcsolatban, ajánlatos nőgyógyász szakorvos tanácsát kérni. Tekintve, hogy a Tracleer-kezelés során elégtelenné válhat a hormonális fogamzásgátlás, és figyelembe véve azt is, hogy a terhesség során nagymértékben súlyosbodik a pulmonális hipertónia, a Tracleer-kezelés alatt havonkénti terhességi teszt elvégzése javasolt, a terhesség korai kimutatása érdekében.

#### Szoptatás

Nincs adat arra vonatkozóan, hogy a boszentán kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. A Tracleer-kezelés alatt a szoptatás nem javasolt.

#### Termékenység

Állatkísérletek testicularis hatásokat mutattak ki (lásd 5.3 pont). Egy, a boszentán testicularis funkcióra gyakorolt hatásait PAH-ban szenvedő férfi betegeknél értékelő vizsgálat 24 beteg közül 8-nál a spermakonzentráció kiindulási értékhez viszonyított, legalább 42%-os mértékű csökkenését mutatta 3 vagy 6 hónapos boszentán kezelés után. Ezen eredmények és preklinikai adatok alapján nem zárható ki, hogy a boszentán férfiaknál káros hatással lehet a spermatogenezisre. Fiú gyermekeknél a boszentán kezelés következtében kialakult termékenységre gyakorolt hosszú távú hatás nem zárható ki.

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Tracleer kifejezetten a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt közvetlen hatását nem vizsgálták. Azonban a Tracleer hipotóniát okozhat, ami szédüléssel, homályos látással vagy ájulással járhat, ezáltal befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

20 placebo-kontrollos vizsgálatban, amelyet számos terápiás javallat alapján végeztek, összesen 2486 beteg kapott napi 100–2000 mg közötti adagban boszentánt, 1838 beteg pedig placebo-kezelésben részesült. A kezelés átlagos hossza 45 hét volt. A mellékhatásokat úgy határozták meg, mint a boszentánt kapó betegek legalább 1%-ánál, és a placebokezelésben részesülő betegekkel összehasonlítva legalább 0,5%-kal nagyobb gyakorisággal előforduló események. A leggyakrabban előforduló mellékhatások a következők voltak: fejfájás (11,5%), ödéma / folyadék-visszatartás (13,2%), májműködési zavarok (10,9%) és vérszegénység / hemoglobincsökkenés (9,9%).

A boszentánkezelés hatására dóziszfüggő módon nőtt a májeredetű aminoszferázok szintje és csökkent a hemoglobin koncentrációja (lásd 4.4 pont).

A boszentán 20 placebo-kontrollos vizsgálatában megfigyelt, és a forgalomba hozatal után tapasztalt mellékhatások gyakoriság alapján kerülnek besorolásra, a következő megállapodás szerint: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A mellékhatások tekintetében nem lehetett klinikailag releváns különbséget kimutatni a teljes adathalmaz és a jóváhagyott javallatok között.

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Anaemia, hemoglobincsökkenés (lásd 4.4 pont)

	Nem ismert	Anaemia vagy hemoglobincsökkenés, amely vérátömlesztést tesz szükségessé <sup>1</sup>
	Nem gyakori	Thrombocytopenia <sup>1</sup>
	Nem gyakori	Neutropenia, leukopenia <sup>1</sup>
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Túlérzékenységi reakciók (köztük dermatitisz, pruritusz és bőrküetés) <sup>2</sup>
	Ritka	Anafilaxis és/vagy angioödéma <sup>1</sup>
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás <sup>3</sup>
	Gyakori	Ájulás <sup>1, 4</sup>
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem ismert	Homályos látás <sup>1</sup>
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Palpitáció <sup>1, 4</sup>
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Arcpír
	Gyakori	Hypotensio <sup>1, 4</sup>
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Orrdugulás <sup>1</sup>
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Gastroözfógaális reflux betegség Hasmenés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (lásd 4.4 pont)
	Nem gyakori	Az aminotranszferáz-szint növekedése, ami hepatitisz (beleértve a mögöttes hepatitis lehetséges fellángolását) és/vagy sárgasággal jár <sup>1</sup> (lásd 4.4 pont)
	Ritka	Májcirrhosis, májelégtelenség <sup>1</sup>
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Erythema
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Ödéma, folyadék-visszatartás <sup>5</sup>

<sup>1</sup> A forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból gyűjtött adatok, a gyakoriságok a placebo-kontrollos klinikai adatok statisztikai modellezésén alapulnak.

<sup>2</sup> Túlérzékenységi reakciók a boszentánt szedő betegek 9,9%-ánál, míg a placebót szedő betegek 9,1%-ánál jelentkeztek.

<sup>3</sup> A fejfájás a boszentánt szedő betegek 11,5%-ánál, míg a placebót szedő betegek 9,8%-ánál jelentkezett.

<sup>4</sup> Ezek a típusú reakciók az alapterettséggel is összefüggésbe hozhatók.

<sup>5</sup> Az ödéma vagy folyadék-visszatartás a boszentánt szedő betegek 13,2%-ánál, míg a placebót szedő betegek 10,9%-ánál jelentkezett.

A gyógyszer forgalomba hozatala utáni időszakban a több társbetegségben szenvedő és többféle gyógyszeres kezelésben részesülő betegeknél hosszan tartó Tracleer-kezelés után ritkán tisztázatlan eredetű májcirrhosisról, továbbá májelégtelenségről is beszámoltak. Ezek az esetek kiemelik annak fontosságát, hogy a májfunkció megfigyelése a Tracleer-kezelés időtartama alatt az előírt havi menetrend szigorú betartásával történjék (lásd 4.4 pont).

### Gyermekek és serdülők

*Nem kontrollált klinikai vizsgálatok gyermekkorú betegeknél*

A filmbevonatú tablettával végzett első, nem kontrollált gyermekgyógyászati vizsgálat biztonságossági profilja (BREATHE-3: n = 19, átlagéletkor 10 év [3–15 éves tartományban], nyílt vizsgálat, naponta kétszer 2 mg/kg boszentán; a kezelés időtartama 12 hét) hasonló volt a PAH-ban szenvedő betegekkel végzett pivotális vizsgálatokban megfigyelthez. A BREATHE-3 vizsgálatban a leggyakrabban előforduló mellékhatás az arcpír (21%), a fejfájás és a kóros májfunkció (mindkettő 16%) volt.

A 32 mg-os diszpergálódó boszentán tablettával (FUTURE 1/2, FUTURE 3/kiterjesztés) PAH-ban folytatott, nem kontrollált gyermekgyógyászati vizsgálatok összesített elemzésében összesen 100 gyermeket kezeltek naponta kétszer 2 mg/kg (33 fő), naponta háromszor 2 mg/kg (31 fő) illetve naponta kétszer 4 mg/kg (36 fő) boszentánnal. A beválogatáskor hat beteg volt 3 hónapos és 1 éves kor között, 15 gyermek volt 1 és 2 éves kor között, és 79 volt 2 és 12 éves kor között. Az átlagos kezelési időtartam 71,8 hét volt (0,4–258 hetes tartományban).

E nem kontrollált gyermekgyógyászati vizsgálatok összesített elemzésében a biztonságossági profil hasonló volt a PAH-ban szenvedő betegekkel végzett pivotális vizsgálatokban megfigyeltekhez, a fertőzések kivételével, melyeket a felnőttekhez képest gyakrabban jelentettek (69,0% szemben a 41,3%-al). A fertőzések gyakoriságában mutatkozó különbség részben a gyermekgyógyászati környezetben a hosszabb medián terápiás expozíciónak tulajdonítható (medián 71,8 hét) a felnőtteken végzett vizsgálatokhoz képest (medián 17,4 hét). A leggyakoribb nemkívánatos események a felső légúti fertőzések (25%), pulmonális (artériás) hipertónia (20%), megfázás (17%), láz (15%), hányás (13%), hörghurut (10%), hasi fájdalom (10%), hasmenés (10%) voltak. Nem volt lényeges különbség a nemkívánatos események gyakoriságában a 2 éves kor alatti és feletti betegek között; bár az eredmények mindössze 21, 2 éves kor alatti gyermekeken alapulnak, akik közül 6 beteg 3 hónapos és 1 éves kor közötti volt. Májelváltozással valamint anaemiával/hemoglobin csökkenéssel járó nemkívánatos események a betegek 9%-ánál, illetve 5%-ánál fordultak elő.

Egy PPHN betegeken folytatott randomizált placebo-kontrollos vizsgálatban (FUTURE-4) összesen 13 újszülöttet kezeltek boszentán diszpergálódó tablettával, naponta kétszer 2 mg/kg dózisban (8 beteg placebót kapott). A boszentán és placebo kezelés medián időtartama 4,5 (0,5–10,0 napos tartományban) illetve 4,0 (2,5–6,5 napos tartományban) nap volt. A leggyakoribb nemkívánatos események a boszentánnal illetve placebóval kezelt betegcsoportokban rendre az anaemia vagy hemoglobin csökkenés (7 illetve 2 beteg), generalizált ödéma (3 illetve 0 beteg) és hányás (2 illetve 0 beteg) voltak.

## Laboratóriumi eltérések

### *Májfunkciós eltérések*

A klinikai program során a máj aminoszferáz-szintjének dóziszfüggő változásai rendszerint a kezelés első 26 hetében történtek, általában fokozatosan alakultak ki, és többnyire nem okoztak tünetet. A gyógyszer forgalomba hozatala utáni időszakban ritkán májcirrhosisról és májelégtelenségről számoltak be.

E mellékhatás mechanizmusa nem tisztázott. Az emelkedett aminoszferáz-szint normalizálódása spontán is bekövetkezhet a fenntartó dózis további alkalmazása mellett vagy a Tracleer dózisának csökkentése után, de szükséges lehet a kezelés megszakítása, illetve felfüggesztése (lásd 4.4 pont).

A 20 integrált placebo-kontrollos vizsgálat keretében a máj-aminoszferázok szintje a boszentánnal kezelt betegek 11,2%-ánál, illetve a placebo-kezelésben részesülő betegek 2,4%-ánál emelkedett az NFH háromszorosát meghaladó mértékben. Az NFH  $\geq 8$  emelkedését a boszentánnal kezelt betegek 3,6%-ánál és a placebóval kezelt betegek 0,4%-ánál tapasztalták. Az aminoszferáz-szint emelkedését a bilirubinszint emelkedése kísérte ( $\geq 2 \times$  NFH), epevezeték-elzáródás nélkül, a boszentánnal kezelt betegek 0,2%-ánál (5 beteg) és a placebóval kezelt 0,3%-ánál (6 beteg).

A 100, PAH gyermekeken folytatott nem kontrollált gyermekgyógyászati FUTURE 1/2 és FUTURE 3/kiterjesztés vizsgálatok összesített elemzésében a máj aminoszferáz  $\geq 3 \times$  NFH emelkedését

figyelték meg a betegek 2%-ánál.

A 13, PPHN-ben szenvedő újszülöttel folytatott FUTURE-4 vizsgálatban a boszentánnal naponta kétszer 2 mg/kg dózissal 10 napnál rövidebb ideig (0,5–10,0 nap tartományban) kezelt betegeknél nem tapasztaltak máj aminoszferáz  $\geq 3 \times$  NFH emelkedést a kezelés időtartama alatt, de egy esetben hepatitis alakult ki 3 nappal a boszentán kezelés befejezését követően.

### *Hemoglobin*

A felnőtt placebo-kontrollos vizsgálatokban a kezdeti értékhez viszonyítva, 10 g/dl érték alá való hemoglobinkoncentráció-csökkenés a vizsgálat végén a boszentánt kapó betegek 8%-ánál, a placebót kapók 3,9%-ánál jelentkezett (lásd 4.4 pont).

A 100 PAH gyermekekkel folytatott nem kontrollált gyermekgyógyászati FUTURE 1/2 és FUTURE 3/kiterjesztés vizsgálatok összesített elemzésében a kiindulási értékhez viszonyítva, 10 g/dl érték alá való hemoglobinkoncentráció-csökkenést jelentettek a betegek 10,0%-ánál. 8 g/dl érték alá való csökkenés nem történt.

A FUTURE-4 vizsgálatban, 13-ból 6 PPHN-ben szenvedő, boszentánnal kezelt újszülöttnél észleltek a kezelés alatt a kezelés kezdetén a referencia tartományban lévő értékről a normálérték alsó határa alá történő hemoglobinszint-csökkenést.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

Egészséges vizsgálati alanyok egyszeri, max. 2400 mg-os boszentándózist kaptak, míg a pulmonális hipertóniától eltérő betegségben szenvedőknél két hónapon keresztül napi max. 2000 mg boszentánt alkalmaztak. A leggyakoribb mellékhatás enyhe és közepes erősségű fejfájás volt.

A nagymértékű túladagolás aktív kardiovaszkuláris beavatkozást igénylő alacsony vérnyomáshoz vezethet. A gyógyszer forgalomba hozatalát követő időszakban egy serdülőkorú férfibetegnél jelentettek túladagolást, aki 10 000 mg Tracleert vett be. A páciensnél hányinger, hányás, hipotenzio, szédülés, izzadás és homályos látás jelentkezett. A beteg a vérnyomása rendezése mellett 24 órán belül teljesen tünetmentessé vált. Megjegyzés: a boszentán nem üríthető ki a szervezetből dialízissel.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: egyéb antihipertenzívumok, ATC-kód: C02KX01

#### Hatásmechanizmus

A boszentán kettős endothelinreceptor-antagonista (ERA), affinitással mind endothelin-A, mind endothelin-B (ET<sub>A</sub> és ET<sub>B</sub>) receptorokhoz. Csökkenti a pulmonális és a szisztémás vaszkuláris rezisztenciát, s így a pulzusszám emelkedése nélkül nő a perctérfogat.

A legerősebb ismert érszűkítők egyike, az endothelin-1 neurohormon (ET-1) elősegítheti a fibrózist, a sejtburjánzást, a kardiális hipertrófiát és a remodelinget. Pro-inflammatórikus tulajdonságú. Ezeket a hatásokat az endothelinnek az endotheliumban és az érfal simaizomsejtjeiben található ET<sub>A</sub> és ET<sub>B</sub> receptorokhoz való kapcsolódása közvetíti. Az ET-1 koncentrációja a szövetekben és a plazmában számos kardiovaszkuláris és kötőszöveti betegség (például PAH, szkleroderma, akut és krónikus

szívelégtelenség, myocardialis ischaemia, szisztémás hipertenzió és ateroszklerózis) esetén magas, ami arra utal, hogy az ET-1 patogén szerepet játszhat e betegségek kialakulásában. PAH és szívelégtelenség esetén endothelinreceptor-antagonizmus hiányában jelentős a korreláció a megnövekedett ET-1 koncentráció és a fenti betegségek súlyossága, illetve prognózisa között.

A boszentán az ET-1-gyel és más ET-peptidekkel versengve kötődik az ET<sub>A</sub> és ET<sub>B</sub> receptorokhoz; affinitása az előbbihez kissé nagyobb ( $K_i = 4,1\text{--}43\text{ nM}$ ), mint az utóbbihoz ( $K_i = 38\text{--}730\text{ nM}$ ). A boszentán specifikusan az ET-receptorokat gátolja, nem kötődik más receptorokhoz.

### Hatásosság

#### *Állatmodellek*

A pulmonális hipertónia állatmodelljeiben a boszentán hosszú távú, szájon át történő alkalmazása csökkentette a pulmonális vaszkuláris rezisztenciát, s visszafordította a pulmonális vaszkuláris- és a jobbkamra-hipertrofiát. A pulmonális fibrózis állatmodelljében a boszentán csökkentette a kollagénlerakódást a tüdőben.

#### *Hatásosság a pulmonális artériás hipertóniában szenvedő felnőtt betegek esetén*

Két randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebo-kontrollos vizsgálat során 32 (AC-052-351 vizsgálat), illetve 213 (AC-052-352 [BREATHE-1] vizsgálat) felnőtt beteget vizsgáltak a PAH-nak a WHO osztályozás szerinti III.–IV. funkcionális stádiumban (primer pulmonális hipertónia vagy szekunder pulmonális hipertónia, elsősorban szklerodermához kapcsolódva). Négyhetes kezdeti szakasz után, melynek során a betegek napi kétszer 62,5 mg boszentánt kaptak, a vizsgálatokban alkalmazott fenntartó adag napi kétszer 125 mg (AC-052-351), illetve napi kétszeri 125 mg vagy 250 mg (AC-052-352) volt.

A boszentán a betegek aktuális kezelését egészítette ki, mely alvadásgátlók, értágító szerek (pl. kalciumcsatorna-blokkolók), diuretikumok, oxigén és digoxin kombinációjára épülhetett, epoprosztenol nélkül. A kontrollcsoport jelenlegi terápiája mellé placebót kapott.

A vizsgálatok primer végpontja a hatperces sétateszt eredményének változása volt az első vizsgálatban 12, a másodikban 16 hét után. Mindkét vizsgálat során bebizonyosodott, hogy a boszentán hatására szignifikáns mértékben növekszik a fizikai teljesítőképesség. A placebo-korrigált távolságnövekmény a vizsgálat előtti értékhez képest 76 méter ( $p = 0,02$ ; t-teszt), illetve 44 méter ( $p = 0,0002$ ; Mann-Whitney U teszt) volt a vizsgálatok primer végpontján. A napi kétszer 125 mg-os és a napi kétszer 250 mg-os dózist kapó csoport közötti különbség nem volt statisztikailag szignifikáns, de a napi kétszer 250 mg-os adaggal kezelt csoportban javuló tendencia volt megfigyelhető a fizikai teljesítőképességben.

A távolság növekedése a kezelés 4. hete után megállapítható volt, s a 8. hét után egyértelművé vált. A betegek egy alcsoportjában ez az eredmény a kettős vak vizsgálat 28. hetéig megmaradt.

A sétatávolság változásán, a WHO funkcionális osztályozásán és a nehézlégzésen alapuló retrospektív, kérdőíves felmérés szerint a napi kétszer 125 mg-os dózisu randomizált, placebo-kontrollos boszentánvizsgálatban részt vevő 95 beteg esetén a 8. hét után 66 betegnél javulás, 22-nél stagnálás, 7-nél pedig romlás volt tapasztalható. A 8. héten változatlan állapotú 22 beteg közül a 12/16. hétre a kezdeti állapothoz képest 6 állapot javult, 4-é romlott. A 8. héten romlást mutató 7 beteg közül a 12/16. hétre a kezdeti állapothoz képest 3 állapot javult, 4-é romlott.

Az invazív hemodinamikai paramétereket csak az első vizsgálat értékelte. A boszentánkezelés a kardiális index jelentős növekedéséhez vezetett a tüdőartéria-nyomás, a pulmonális vaszkuláris rezisztencia és az átlagos jobb pitvari nyomás lényeges csökkenése mellett.

A boszentánkezelés során a PAH tüneteinek enyhülése volt megfigyelhető. A sétatesztek során mért nehézlégzés a boszentánkezelést kapott betegeknél javulást mutatott. Az AC-052-352 vizsgálatban részt vevő 213 beteg 92%-a kezdetben a WHO III., 8%-a pedig a IV. funkcionális stádiumába tartozott. A boszentánkezelés a betegek 42,4%-ánál vezetett a WHO-besorolás szerinti funkcionális stádium javulásához (placebo esetén ez az érték 30,4%). A WHO-besorolás szerinti összjavulás

mindkét vizsgálatban szignifikánsan jobb volt a boszentánkezelésben részesült betegek között, mint a placebo kapók esetén. A boszentánkezeléshez a klinikai állapotromlás szignifikáns lassulása kapcsolódott a 28. héten (10,7%, szemben a placebo 37,1%-ával,  $p = 0,0015$ ).

Egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebo-kontrollos vizsgálatban (AC-052-364 [EARLY]) 185, PAH-ban szenvedő, a WHO szerinti II. funkcionális stádiumban (kezdeti átlagos 6 perces séta távolsága 435 m) lévő beteg részesült naponta 2-szer 62,5 mg boszentánkezelésben 4 héten keresztül, amit 6 hónapon át tartó, 125 mg boszentán 2-szer naponta ( $n = 93$ ) vagy placebo-kezelés ( $n = 92$ ) követett. A vizsgálatba bevont betegek vagy nem részesültek még PAH kezelésben ( $n = 156$ ), vagy állandó dózisu szildenafil-kezelésben részesültek ( $n = 29$ ). Az összetett elsődleges végpont a pulmonális vaszkuláris rezisztencia (PVR) kiindulási értékhez viszonyított százalékos változása, valamint a 6. hónapban mért 6 perces séta távolságának a kiindulási értékhez viszonyított változása és a placebo-kezelés közötti különbség volt. Az alábbi táblázat a fent említett vizsgálati protokoll elemzésének adatait tartalmazza.

	PVR (dyn.sec/cm <sup>5</sup> )		6 perces séta távolsága (m)	
	Placebo (n=88)	Boszentán (n=80)	Placebo (n=91)	Boszentán (n=86)
Kiindulási érték, átlag (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Kiindulási értékhez viszonyított változás, átlag (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Kezelés hatásossága	-22,6%		19	
95% CL	-34, -10		-4, 42	
p-érték	<0,0001		0,0758	

CL = konfidencia limit; PVR = pulmonális vaszkuláris rezisztencia; SD = standard deviáció.

A placebo-kezeléshez képest a boszentán terápia a klinikai rosszabbodás ütemének csökkenésével járt, amit a tüneti súlyosbodás, a PAH miatti hospitalizáció és a halálozás együttesen határozott meg (proporcionális kockázatcsökkenés 77%, 95%-os konfidencia intervallum [CI] 20–94%,  $p = 0,0114$ ). A kezelési effektust a tüneti súlyosbodás komponensben bekövetkező javulás határozta meg. A boszentán-csoportban egy, a PAH súlyosbodása miatti hospitalizáció következett be, míg a placebo-csoportban három hospitalizáció volt. A 6-hónapos, kettős vak vizsgálati időszakban kezelési csoportonként csupán egy haláleset következett be, ezért nem lehet a túlélésre vonatkozó következtetéseket levonni.

Hosszútávú adatokat generáltak mind a 173 olyan beteg esetén, akik a kontrollos fázisban boszentán terápiában részesültek, és/vagy akiket az EARLY-vizsgálat nyílt, kiterjesztéses fázisában placebóról boszentánra állítottak át. A boszentán-expozíció átlagos időtartama  $3,6 \pm 1,8$  év volt (maximum 6,1 év), ahol a betegek 73%-át legalább 3 évig, 62%-át pedig legalább 4 évig kezelték. A betegek további PAH kezelésben részesülhettek, ha az a nyílt kiterjesztett vizsgálat során szükséges volt. A betegek nagy részénél idiopátiás vagy örökletes PAH-t diagnosztizáltak (61%). Összességében a betegek 78%-a maradt a WHO II-es funkcionális csoportjában. A Kaplan-Meier túlélési arány a kezelés kezdetétől számított 3. és 4. évben, sorrendben 90% és 85% volt. Ugyanekkor a betegek 88%-ánál és 79%-ánál a PAH nem progrediált (összhalálozás, tüdő traszplantáció, pitvari septostomia vagy intravénás vagy szubkután prosztanoid kezelés megkezdése). A kettős-vak fázisban a megelőző placebo-kezelés és a nyílt kiterjesztési időszak során megkezdett egyéb gyógyszerek relatív hatása nem ismert.

Egy prospektív, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (AC-052-405 [BREATHE-5]) örökletes szívbetegséghez társult, WHO III. funkcionális stádiumba tartozó PAH-ban és Eisenmenger-szindrómában szenvedő betegeket 4 héten át naponta kétszer 62,5 mg, majd további 12 héten át naponta kétszer 125 mg boszentánnal ( $n = 37$ , akik közül 31, jobb-bal túlsúlyú, kétirányú sönttel rendelkezett) kezelték. A vizsgálat elsődleges célja annak kimutatása volt, hogy a boszentán nem fokozza a hipoxémiát. 16 hét elteltével a boszentán a placebohoz képest ( $n = 17$ ) 1,0%-kal növelte az átlagos oxigéntelítettséget (95%-os CI -0,7%–2,8%), bizonyítva, hogy a boszentán nem fokozza a hipoxémiát. A boszentán-csoportban szignifikáns módon csökkent a pulmonális vaszkuláris rezisztencia (leginkább a kétirányú intrakardiális sönttel bíró betegek alcsoportjában). 16 hét elteltével

a hatperces sétatávolság placebo-korrigált átlagnövekménye 53 méter volt ( $p = 0,0079$ ), ami a terhelhetőség javulására utal. A BREATHE-5 vizsgálat 24 hetes, nyílt kiterjesztési időszakában (AC-052-409) 26 beteg továbbra is kapta a boszentán-kezelést (a kezelés átlagos tartama  $24,4 \pm 2,0$  hét volt), és a hatásosság többnyire nem változott.

Egy nyílt, nem összehasonlító vizsgálatban (AC-052-362 [BREATHE-4]) 4 héten át naponta kétszer 62,5 mg, majd további 12 héten át naponta kétszer 125 mg boszentánnal kezeltek tizenhat HIV-fertőzéshez társult PAH-ban (WHO III. funkcionális stádium) szenvedő beteget. 16 hét múlva a terhelhetőség szignifikáns javulása volt tapasztalható a kezdeti értékekhez képest: a hatperces sétatávolság átlagos növekménye 91,4 méter volt az átlagban 332,6 méteres kezdeti értékhez képest ( $p < 0,001$ ). A boszentánnak az antiretrovirális gyógyszerek hatékonyságára vonatkozó hatásával kapcsolatban nem vonható le határozott következtetés (lásd még 4.4 pont).

A Tracleer-kezelés túlélésre gyakorolt előnyös hatásainak bizonyítására nem áll rendelkezésre klinikai tanulmány. Ugyanakkor a 2 placebo-kontrollos pivotális vizsgálatban (AC-052-351 és AC-052-352) és/vagy azok nem kontrollált, nyílt kiterjesztett fázisaiban boszentánnal kezelt 235 beteg túlélését hosszú távon rögzítették. A boszentán-expozíció átlagos időtartama  $1,9 \text{ év} \pm 0,7 \text{ év}$  volt (min.: 0,1 év; max.: 3,3 év) és a betegek megfigyelésének időtartama átlagosan  $2,0 \pm 0,6 \text{ év}$  volt. A betegek többségének diagnózisa primer pulmonális hipertónia volt (72%), és a WHO III. funkcionális stádiumba tartoztak (84%). Ezen teljes betegmintában a túlélésre vonatkozó Kaplan-Meier becslés a boszentánkezelés megkezdése után 1, illetve 2 évvel 93%, illetve 84% volt. A túlélésre vonatkozó becslések alacsonyabbak voltak a szisztémás szklerózis okozta szekunder PAH-ban szenvedő betegekben. A becsléseket befolyásolhatta az epoprosztenol-kezelés megindítása 43/235 betegben.

#### *Pulmonális artériás hipertóniában szenvedő gyermekekkel végzett vizsgálatok*

##### **BREATHE-3 (AC-052-356)**

A boszentán filmtabletta hatását nyílt, nem kontrollált vizsgálatnál mérték fel 19, PAH-ban szenvedő 3-15 éves betegen. A vizsgálat elsődleges célja a farmakokinetika vizsgálata volt (lásd 5.2 pont). A betegek vagy pulmonális hipertóniában (10 beteg) vagy veleszületett szívelégtelenséghez kapcsolódó PAH-ban (9 beteg) szenvedtek, és a kezelés előtt a WHO-besorolás szerinti II. ( $n = 15$ , 79%) és III. ( $n = 4$ , 21%) osztályba tartoztak. A 12 hetes kezeléshez a betegeket testsúlyuk alapján három csoportba osztották, és megközelítőleg 2 mg/kg boszentánnal kezelték naponta kétszer. A betegek fele mindhárom csoportban intravénás epoprosztenol-kezelés alatt állt már; az epoprosztenoldózist a vizsgálat során nem módosították.

17 beteg esetén végeztek hemodinamikai mérést. A kardiális index kezdeti értékhez képest történő átlagos emelkedése  $0,5 \text{ l/perc/m}^2$ , az átlagos pulmonális nyomás átlagos csökkenése 8 Hgmm, a PVR átlagos csökkenése pedig  $389 \text{ dyn}\cdot\text{s/cm}^5$  volt. Ezek a kezdeti értéktől számított hemodinamikai javulások az epoprosztenol együttes alkalmazása mellett és a nélkül is hasonlóak voltak. A 12. héten a terheléses tesztek paramétereinek a kezdeti értékekhez viszonyított eltérései nagy változatosságot mutattak, és egyik paraméter változása sem volt szignifikáns.

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

A FUTURE 1 egy nyílt, nem kontrollált vizsgálat volt melyet a boszentán diszpergálódó tablettá gyógyszerformával végeztek naponta kétszer 4 mg/kg fenntartó dózisban adagolva 36, 2 és 11 éves kor közötti betegen. A vizsgálat elsődleges célja a farmakokinetika vizsgálata volt (lásd 5.2 pont). Indulásakor a betegek vagy idiopátiás (31 beteg [86%]) vagy familiáris (5 beteg [14%]) PAH-ban szenvedtek és a WHO-besorolás szerinti II. ( $n = 23$ , 64%) és III. ( $n = 13$ , 36%) osztályba tartoztak. A FUTURE 1 vizsgálatban a vizsgált kezelés medián expozíciója 13,1 hét volt (tartomány: 8,4–21,1). A betegek közül 33 kapott további kezelést a boszentán diszpergálódó tablettával naponta kétszer 4 mg/kg dózisban a FUTURE 2 nem kontrollált kiterjesztett fázisban 2,3 éves átlagos teljes kezelési időtartamban (tartomány: 0,2–5 év). A FUTURE 1 indulásakor 9 beteg szedett epoprosztenolt. A vizsgálat során 9 beteg részesült újonnan megkezdett PAH-specifikus gyógyszerelésben. A PAH súlyosbodására (halál, tüdőtranszplantáció, PAH súlyosbodás miatti kórházi ellátás) vonatkozó Kaplan-Meier-féle eseménymentes becslés 2 év után 78,9% volt. A Kaplan-Meier-féle becslött teljes túlélési arány a második évben 91,2% volt.



### FUTURE 3 (AC-052-373)

Ebben a nyílt, randomizált, a boszentán 32 mg-os diszpergálódó tablettá gyógyszerformával végzett vizsgálatban 64, stabil PAH-ban szenvedő 3 hónap és 11 éves kor közötti gyermeket randomizáltak 24 hetes, naponta kétszer 2 mg/kg (n = 33) vagy naponta háromszor 2 mg/kg (n = 31) boszentán kezelésre. Negyvenhárom életkora (67,2%)  $\geq$  2 és 11 év közé, tizenöt (23,4%) 1 és 2 év közé és hat (9,4%) 3 hónap és 1 év közé esett. A vizsgálat elsődleges célja a farmakokinetika vizsgálata volt (lásd 5.2 pont) és a hatásossági végpontok meghatározása csak felderítő jellegű volt. A PAH etiológiája Dana Point osztályozása szerint magában foglalja az idiopátiás PAH-t (46%), örökletes PAH-t (3%), korrekciós szívműtét utáni kapcsolt PAH-t (38%), a szisztémás-pulmonális sönttel kapcsolatban álló, veleszületett szívelégtelenséghez kapcsolódó PAH-t, mely magában foglalja az Eisenmenger szindrómát is (13%). A kezelés kezdetekor a betegek a WHO funkcionális besorolás szerinti I. (n = 19, 29%) II. (n = 27, 42%) és III. (n = 18, 28%) osztályba tartoztak. A vizsgálat kezdetekor a betegeket PAH gyógyszerekkel kezelték (leggyakrabban az 5-ös típusú foszfodiészteráz-gátló szildenafil önmagában [35,9%], boszentánnal önmagában [10,9%] valamint boszentán, iloproszt és szildenafil együttes alkalmazásával [10,9%] és a vizsgálat alatt folytatták is PAH kezelésüket.

A vizsgálat kezdetekor a résztvevő betegek kevesebb mint fele (45,3% [29/64]) részesült kizárólag boszentán kezelésben, nem kombinálva semmilyen más PAH gyógyszerrel. 40,6%-uk (26/64) maradt boszentán monoterápián a vizsgált kezelés 24 hete alatt anélkül, hogy PAH betegségük súlyosbodását észlelték volna. A résztvevő globális populáció (64 beteg) elemzése megmutatta, hogy többségük legalább stabil maradt (azaz romlás nem történt) a nem gyermekgyógyászat specifikus WHO funkcionális besorolás szerinti értékelés (97% naponta kétszer, 100% naponta háromszor) és az orvosok globális klinikai benyomása alapján (94% naponta kétszer, 93% naponta háromszor) a kezelési periódus alatt. A PAH súlyosbodására (halál, tüdőtranszplantáció, PAH súlyosbodás miatti kórházi ellátás) vonatkozó Kaplan-Meier eseménymentes becslés 24 hét után rendre 96,9% és 96,7% volt a naponta kétszer és a naponta háromszor kezelt betegcsoportokban.

Nem volt semmilyen bizonyíték a naponta háromszor 2 mg/kg-os adagolás klinikai előnyeire, a naponta kétszer 2 mg/kg-os adagolással szemben.

*Újszülöttkori tartós pulmonális hipertóniában (PPHN) szenvedő újszülöttekkel végzett vizsgálat:*

### FUTURE 4 (AC-052-391)

Ez egy kettős vak, placebo-kontrollos randomizált vizsgálat volt, melyet PPHN-ben szenvedő koraszülött és időre született (36–42 hetes gesztációs korú) csecsemőkön végeztek. Azokat a betegeket, akik a legalább 4 órán át tartó folyamatos kezelés ellenére is szuboptimális válaszreakciót adtak az inhalált nitrogén-oxidra (iNO), naponta kétszer 2 mg/kg boszentán diszpergálódó tablettával (N = 13), illetve placebóval (N = 8) kezelték nazogasztrikus szondán keresztül, kiegészítő terápiaként az iNO mellett, az iNO teljes elhagyásáig vagy a terápia sikertelenségéig (meghatározása szerint az extrakorporális membrán oxigenizáció [ECMO] szükségessége, vagy alternatív pulmonális értágító alkalmazásának kezdete), és maximum 14 napig.

A medián expozíció 4,5 nap (tartomány: 0,5–10,0) volt a boszentán és 4,0 nap (tartomány: 2,5–6,5) a placebo csoportban.

Ebben a populációban, az eredmények nem mutatták ki a boszentán további előnyét:

- Az iNO teljes elhagyásának átlagos időtartama 3,7 nap (95%-os konfidencia limitek [CL] 1,17, 6,95) a boszentánnal és 2,9 nap (95%-os CL 1,26, 4,23) a placebóval kezelt csoportban (p = 0,34).
- A gépi lélegeztetéstől való teljes elválasztás átlagos időtartama 10,8 nap (95%-os CL 3,21, 11,21 nap) a boszentánnal és 8,6 nap (95%-os CL 3,71, 9,66 nap) a placebóval kezelt csoportban (p = 0,24).
- A boszentán csoportban egy betegnél volt sikertelen a terápia (ECMO per protokoll szerinti szükségessége), melyet az Oxigenizációs Index első vizsgált gyógyszeradag alkalmazását követő 8 órán belüli emelkedése alapján jelentettek ki. Ez a beteg a 60 napos követési időszakon belül felgyógyult.

### *Epoprosztenollal való együttes alkalmazás*

A boszentán és az epoprosztenol együttes alkalmazására vonatkozóan két vizsgálatot (AC-052-355 [BREATHE-2] és AC-052-356 [BREATHE-3]) végeztek. Az AC-052-355 multicentrikus, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportú boszentán/placebo-vizsgálat volt 33, súlyos PAH-ban szenvedő, egyidejű epoprosztenol-kezelésben részesülő beteg részvételével. Az AC-052-356 nyílt, nem kontrollált, 12 hetes vizsgálat volt, melynek során a 19 gyermekkorú beteg közül 10 részesült egyidejűleg boszentán- és epoprosztenol-kezelésben. A kombináció biztonságossági profilja nem tért el attól, ami egyes elemei alapján elvárható volt; a kezelést mind a gyermekek, mind a felnőttek jól tolerálták. A kombináció klinikailag előnyös volta nem igazolódott be.

### *Szisztémás szklerózis digitalis fekélybetegséggel*

Két randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek 122 (AC-052-401 [RAPIDS-1]), illetve 190 (AC-052-331 [RAPIDS-2]) felnőtt, szisztémás szklerózisban és digitalis fekélybetegségben (fennálló digitalis fekélyek vagy pedig az előző egy évben a kórelőzményben szereplő digitalis fekélyek) szenvedő betegeknek. Az AC-052-331 vizsgálatban a betegeknek legalább egy, nemrégiben kialakult digitalis fekélye kellett, hogy legyen, és mindkét vizsgálatban egyformán a betegek 85%-ának volt digitalis fekélybetegsége a vizsgálat megkezdésekor. Négyhetes, naponta kétszeri 62,5 mg-os boszentánadaggal történő kezelést követően mindkét vizsgálatban a naponta kétszeri 125 mg-os fenntartó adagokat tanulmányozták. A kettős vak kezelés időtartama az AC-052-401 vizsgálatban 16 hét, az AC-052-331 vizsgálatban pedig 24 hét volt.

A szisztémás szklerózis és digitalis fekélyek egyidejű, egyéb gyógyszerekkel történő háttérkezelését engedélyezték, ha a kezelés a vizsgálat kezdetét megelőző legalább 1 hónap alatt és a kettős vak vizsgálat alatt is változatlan volt.

Mindkét vizsgálat primer végpontja a vizsgálat megkezdése és végpontja között kialakult új digitalis fekélyek száma volt. A boszentánkezelés következtében a kezelés időtartama alatt kevesebb digitalis fekély alakult ki, mint a placebo esetén. Az AC-052-401 vizsgálatban 16-hetes kettős vak kezelés alatt a boszentánnal kezelt csoport betegeinél átlagosan 1,4, míg a placebo-csoportnál átlagosan 2,7 új digitalis fekély jelentkezett ( $p = 0,0042$ ). Az AC-052-331 vizsgálatban 24-hetes kettős vak kezelés alatt a megfelelő csoportokban 1,9, illetve 2,7 új digitalis fekély jelentkezett ( $p = 0,0351$ ). A boszentánnal kezelt betegeknek, a placebóval kezelt betegekhez képest, mindkét vizsgálatban kisebb valószínűséggel jelentkeztek új digitalis fekélyek, és az egyes, egymás után kialakuló új digitalis fekélyek hosszabb idő múltán jelentkeztek. A boszentánnak az új digitalis fekélyek számának csökkenésére gyakorolt hatása kifejezettebb volt azoknál a betegeknek, akiknek egyidejűleg több digitalis fekélyük volt.

A boszentán digitalis fekélyek gyógyulási időtartamára gyakorolt hatását egyik vizsgálatban sem észlelték.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A boszentán farmakokinetikáját elsősorban egészséges alanyokon dokumentálták. A betegekre vonatkozó, korlátozott mennyiségű adat azt mutatja, hogy a PAH-ban szenvedő felnőttek esetén a boszentán-expozíció az egészséges alanyokénak hozzávetőleg kétszerese.

Egészséges alanyok esetén a boszentán farmakokinetikája dózis- és időfüggőnek bizonyult. A clearance és az eloszlási térfogat az intravénás dózis emelésével csökken, az idővel pedig növekszik. Szájon át történő alkalmazás esetén a szisztémás gyógyszerexpozíció 500 mg-os adagig dózisarányos. Az orális dózis további emelése esetén a  $C_{max}$  és az AUC az alkalmazott dózissal arányosnál kisebb mértékben növekszik.

### Felszívódás

Egészséges alanyok esetén a boszentán abszolút biohasznosulása kb. 50%, étkezéstől függetlenül. Plazmakoncentrációja kb. 3–5 óra után éri el a legmagasabb szintet.

## Eloszlás

A boszentán nagymértékben (> 98%) kötődik a plazmafahérjékhez, elsősorban az albuminhoz. A boszentán nem jut be a vörösvértetekbe.

250 mg-os intravénás dózis esetén kb. 18 literes eloszlási térfogat ( $V_{ss}$ ) volt megállapítható.

## Biotranszformáció és elimináció

Egyszeri, 250 mg-os intravénás dózis után a clearance 8,2 l/óra. A végső eliminációs felezési idő ( $t_{1/2}$ ) 5,4 óra.

Többszörös dózis esetén a boszentán plazmakoncentrációja fokozatosan az egyszeri adag alkalmazása utáni érték 50–65%-ára csökken. Ez valószínűleg a metabolizációt végző májenzimek autoindukciójának tudható be. Az egyensúlyi állapot 3–5 napon belül következik be.

A boszentán kiválasztása a májban a CYP2C9 és CYP3A4 citokróm P450 izoenzimek által végzett metabolizáció után az epén keresztül történik. A vizeletben a szájon át alkalmazott adag kevesebb, mint 3%-a jelenik meg.

A boszentánból három metabolit képződik, melyek közül csak egy farmakológiailag aktív. Ez a metabolit jórészt változatlan formában, az epével ürül. Felnőtt betegek esetén az aktív metabolittal szembeni expozíció magasabb, mint egészséges alanyoknál. A kolesztázis jeleit mutató betegeknél az aktív metabolittal szembeni expozíció magasabb lehet.

A boszentán indukálja a CYP2C9 és a CYP3A4, valamint feltehetőleg a CYP219 izoenzimet és a P-glikoproteint. *In vitro* májsejtkultúrákban a boszentán gátolja az epesóexport-pumpa működését.

Az *in vitro* adatok tanúsága szerint a boszentánnak a vizsgált CYP izoenzimek (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4) esetén nincs jelentős gátló hatása. A boszentán ezért várhatóan nem növeli a felsorolt izoenzimek által metabolizált gyógyszerek plazmakoncentrációját.

## Farmakokinetika speciális populációkban

Az egyes változók vizsgált tartományában kapott eredmények alapján a felnőtt populációban a nem, a testsúly, az etnikai hovatartozás és a kor függvényében várhatóan nem változik jelentős mértékben a boszentán farmakokinetikája.

### *Gyermekek*

A farmakokinetikai vizsgálatokat 4 klinikai vizsgálatban (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 és FUTURE-4; lásd 5.1 pont) végezték gyermekkorú begeteken. A 2 éves kor alatti gyermekek esetében korlátozottan rendelkezésre álló adatok következtében, ebben a korcsoportban a farmakokinetika nem kellően jellemzett.

A boszentán filmtabletta gyógyszerforma szájon át alkalmazott egyszeres és többszörös dózisainak az AC-052-356 (BREATHE-3) vizsgálatban értékelt farmakokinetikáját PAH-ban szenvedő 19, 3 és 15 év közötti gyermekek a testsúlynak megfelelő naponta kétszer 2 mg/kg dózissal vizsgálták. Ebben a vizsgálatban, a boszentán-expozíció a boszentán ismert autoinduktív tulajdonságainak megfelelő módon az idővel csökkent. A naponta kétszer 31,25 mg-os, 62,5 mg-os és 125 mg-os dózist kapó, gyermekkorú betegek esetén a boszentán átlagos AUC (CV%) értéke 3496 (49), 5428 (79), illetve 6124 (27) ng·h/ml volt. Ezek alacsonyabbak a naponta kétszer 125 mg-os adagot kapó, PAH-ban szenvedő felnőtt betegek esetén mért 8149 (47) ng·h/ml értéknél. A szisztémás boszentán-expozíció egyensúlyi állapotban a 10–20 kg-os, 20–40 kg-os és > 40 kg-os gyermekcsoportokban a felnőtteknél mért expozíció 43, 67 illetve 75%-át érte el.

Az AC-052-365 (FUTURE 1) vizsgálatban 36, 2-11 év közötti, PAH-ban szenvedő gyermeket

diszpergálódo tablettával kezeltek. Semmilyen dózisarányosságot nem figyeltek meg. Egyensúlyi állapotban a boszentán plazmakoncentrációja és AUC értéke a szájon át adott 2 és a 4 mg/kg-os adagok esetén hasonló volt (AUC<sub>τ</sub>: 3577 ng·h/ml és 3371 ng·h/ml rendre a naponta kétszer 2 mg/kg és a naponta kétszer 4 mg/kg csoportokban). Ezeknél a gyermekkorú betegeknél a boszentán-expozíció átlagosan fele volt a felnőttek expozíciós idejéhez képest naponta kétszer 125 mg-os fenntartó dózis esetében, habár nagy átfedést mutatott a felnőttek expozíciós idejével.

A diszpergálódo tablettákat alkalmazó AC-052-373 (FUTURE 3) vizsgálatban a naponta kétszer 2 mg/kg-al kezelt betegek esetében a boszentán-expozíció összemérhető volt a FUTURE 1 vizsgálatbelivel. A teljes populációban (n = 31) a naponta kétszer 2 mg/kg 8535 ng·h/ml napi boszentán-expozíciót és 4268 ng·h/ml (CV: 61%) AUC<sub>τ</sub> értéket eredményezett. A 3 hónapos és 2 éves kor közötti betegeknél a napi boszentán-expozíció 7879 ng·h/ml, míg az AUC<sub>τ</sub> érték 3939 ng·h/ml (CV: 72%) volt. A 3 hónapos és 1 éves kor közötti betegeknél (n = 2) az AUC<sub>τ</sub> érték 5914 ng·h/ml (CV: 85%), míg az 1 és 2 éves kor közötti betegeknél (n = 7) 3507 ng·h/ml (CV: 70%) érték volt. A 2 évesnél idősebb betegeknél (n = 22) a napi boszentán-expozíció 8820 ng·h/ml, míg az AUC<sub>τ</sub> érték 4410 ng·h/ml (CV: 58%) volt. A naponta háromszor 2 mg/kg-os boszentán dózis nem emelte az expozíciót; a napi boszentán-expozíció 7275 ng·h/ml (CV: 83%, n = 27) volt.

A BREATHE-3, FUTURE 1 és FUTURE 3 vizsgálatok eredményei alapján úgy tűnik, hogy a boszentán-expozíció gyermekkorú betegeknél alacsonyabb adagoknál éri el az egyensúlyi állapotot, mint a felnőtt betegeknél, és a gyermekkorú betegeknél a naponta kétszer adott 2 mg/kg-os dózissal magasabb adagok (naponta kétszer 4 mg/kg vagy naponta háromszor 2 mg/kg) nem eredményeznek nagyobb mértékű boszentán-expozíciót.

Az újszülötteken folytatott AC-052-391 (FUTURE 4) vizsgálatban a boszentán koncentráció lassan és folyamatosan emelkedett az első adagolási periódus alatt, alacsony expozíciót eredményezve (AUC<sub>0-12</sub> teljes vérben: 164 ng·h/ml, n = 11). Dinamikus egyensúlyi állapotban az AUC<sub>τ</sub> érték 6165 ng·h/ml (CV: 133%, n = 7) volt, amely hasonló a felnőtt PAH-ban szenvedő betegek esetében naponta kétszer 125 mg-os adag mellett megfigyelt expozícióhoz 0,6-es vér/plazma megoszlási hányadost figyelembe véve.

Ezeknek az eredményeknek a hepatotoxicitásra vonatkozó következményei nem ismertek. A beteg neme és intravénás epoprosztenol együttes alkalmazása nem volt lényeges hatással a boszentán farmakokinetikájára.

#### *Májkárosodás*

Enyhe májműködési zavar (Child-Pugh A stádium) esetén nem figyeltek meg releváns változást a farmakokinetikában. Egyensúlyi állapotban a boszentán AUC értéke 9%-kal, a Ro 48-5033 aktív metabolit AUC értéke 33%-kal volt magasabb az enyhe májelégtelenségben szenvedők esetén, mint az egészséges önkéntesek szervezetében.

A májműködés közepes fokú (Child-Pugh B stádiumú) károsodásának a boszentán és legfőbb, Ro 48-5033 metabolitjának farmakokinetikájára gyakorolt hatását 5, portális hipertenzióval és Child-Pugh B stádiumú májkárosodással társult pulmonális hipertóniában szenvedő, továbbá 3, egyéb okból kialakult PAH-ban szenvedő, ép májműködésű betegen elvégzett vizsgálatban értékelték. A Child-Pugh B-stádiumú májkárosodásban szenvedő betegeknél a boszentán AUC-értékének átlaga (95% CI) dinamikus egyensúlyi állapotban 360 (212–613) ng·h/ml – vagyis 4,7-szer magasabb, míg az aktív, Ro 48-5033 metabolit AUC-értékének átlaga (95% CI) 106 (58,4–192) ng·h/ml – vagyis 12,4-szer magasabb volt, mint az ép májműködésű betegeknél (akiknél a boszentán AUC-értékének átlaga [95% CI] 76,1 [9,07–638] ng·h/ml; a Ro 48-5033 AUC átlagértéke [95% CI] 8,57 [1,28–57,2] ng·h/ml). Bár a beválasztott betegek száma korlátozott volt és nagyfokú variabilitást mutattak, ezek az adatok azt jelzik, hogy a májműködés közepes fokú (Child-Pugh B stádiumú) károsodásában szenvedő betegeknél jelentősen nő a boszentán- és legfőbb, Ro 48-5033 metabolitja expozíciója.

A boszentán farmakokinetikáját Child-Pugh C stádiumú májelégtelenségben szenvedő betegek esetén nem vizsgálták. A Tracleer alkalmazása közepes vagy súlyos (Child-Pugh B vagy C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

### *Vesekárosodás*

A súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 15–30 ml/perc) szenvedő betegek esetén kb. 10%-kal csökkent a boszentán plazmakoncentrációja. E betegek esetén a boszentánmetabolitok plazmakoncentrációja kb. kétszerese volt a normál veseműködéssel rendelkező alanyokénak. A veseelégtelenségben szenvedők esetén nincs szükség az adag módosítására. Dialíziskezelésben részesülő betegekre vonatkozó specifikus klinikai adatok nem állnak rendelkezésre. A fizikokémiai tulajdonságokat és a nagyfokú fehérjekötődést figyelembe véve nem várható, hogy a dialízis jelentős boszentánmennyiséget távolít el a keringésből (lásd 4.2 pont).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Egy, a karcinogenitást vizsgáló, két évig tartó, egereken végzett kísérlet során az embereknél a terápiás dózissal elért plazmakoncentráció 2-4-szerese mellett a hímek esetén megnövekedett a hepatocelluláris adenómák és karcinómák jelentkezésének összesített gyakorisága, a nőstényeknél azonban nem mutatkozott ilyen hatás. Patkányok esetén a boszentán 2 éven keresztül, szájon át történő alkalmazása az embereknél a terápiás dózissal elért plazmakoncentráció kb. 9-14-szerese mellett kismértékű, de szignifikáns növekedést hozott a pajzsmirigy follikuláris adenómák és -karcinómák jelentkezésének összesített gyakoriságában a hímek esetén, de nőstényeknél nem. A boszentán genotoxicitási vizsgálatai negatív eredménnyel zárultak. A boszentán a patkányoknál a pajzsmirigyhormon-egyensúly enyhe zavarát okozta. Emberek esetén azonban semmi sem utal arra, hogy a boszentán hatással lenne a pajzsmirigy működésére (tiroxin, TSH).

A boszentán hatása a mitokondriális funkcióra nem ismert.

A terápiás dózissal embereknél elért plazmakoncentráció másfélszeresét meghaladó szinten a boszentán a patkányok esetén teratogénnek bizonyult. A teratogén hatások, köztük a fej, a pofa és a nagyerek fejlődési rendellenességei dózisfüggőek voltak. A más ET-receptorantagonisták hatására és az ET-kiütött (knock-out) egereken megfigyelhető fejlődési rendellenességekkel való hasonlatosság gyógyszercsoport-hatást jelez. Fogamzóképes nők esetén meg kell tenni a megfelelő óvintézkedéseket (lásd 4.3, 4.4 és 4.6 pont).

Rágcsálóknál kapcsolatot mutattak ki endothelin receptor antagonisták krónikus alkalmazása és testicularis tubularis atrophia, valamint csökkent termékenység között.

Hím és nőstény patkányokon végzett termékenységi vizsgálatok során nem gyakorolt kimutatható hatást a spermaszámra, azok motilitására és életképességére, illetve a párzási teljesítményre és a termékenységre a várható terápiás szint 21-szeresének (hímek), illetve 43-szorosának (nőstények) megfelelő expozíció során. Nem tapasztaltak továbbá sem a beágyazódás előtti, sem a beágyazódott embrió fejlődésére gyakorolt mellékhatásokat.

A testicularis tubularis atrophia előfordulásának enyhe emelkedését tapasztalták már 125 mg/kg/nap alacsony dózis mellett (hózzávetőleg 4-szerese a maximális ajánlott humán adagnak [MRHD] és a legalacsonyabb tesztelt dózis) 2 éven keresztül szájon át boszentánt kapó patkányok esetében, de nem észlelték az olyan magas dózisokban, mint 1500 mg/kg/nap (hózzávetőleg 50-szerese az MRHD-nek) 6 hónapon keresztül. Egy fiatal patkányokon végzett toxicitási vizsgálatban, melyben a patkányokat a születés utáni 4. naptól felnőttkorig kezelték, a herék és mellékherék abszolút tömegének csökkenését, valamint a mellékherékben a spermaszám csökkenését figyelték meg a terápia elhagyása után. A mellékhatást még nem okozó szint 21-szeres (születés utáni 21. napon), illetve 2,3-szeres (születés utáni 69. napon) volt a humán terápiás expozícióhoz képest.

Mindazonáltal, nem volt kimutatható hatással az általános fejlődésre, növekedésre, szenzoros és kognitív funkciókra, valamint a reprodukciós teljesítményre a humán terápiás dózis 7-szerese (hímek) és 19-szerese (nőstények) sem a születést követő 21. napon. Felnőtt korban (születést követő 69. nap) sem tapasztalták a boszentán káros hatását a PAH-ban szenvedő utódok terápiás expozícióját 1,3-szeresen (hímek) és 2,6-szeresen (nőstények) meghaladó esetekben.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag:

Kukoricakeményítő  
Hidegen duzzadó keményítő  
Karboximetil-keményítő-nátrium (A típusú)  
Povidon  
Glicerín-dibehenát  
Magnézium-sztearát

#### Filmbevonat:

Hipromellóz  
Glicerín-triacetát  
Talkum  
Titán-dioxid (E171)  
Sárga vas-oxid (E172)  
Vörös vas-oxid (E172)  
Etilcellulóz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

4 év

Fehér nagy denzitású polietilén gyógyszeres üvegek esetén az első felbontást követő 30 napon belül fel kell használni.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

PVC/PE/PVDC/alumínium buboréksomagolás esetén:  
Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Fehér nagy denzitású polietilén gyógyszeres üvegek esetén:  
Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.  
A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

#### Tracleer 62,5 mg filmtabletta

14 filmtablettát tartalmazó PVC/PE/PVDC/alumínium buboréksomagolás.  
14, 56 vagy 112 filmtablettát tartalmazó dobozok.

56 filmtablettát tartalmazó fehér nagy denzitású polietilén gyógyszeres üvegek szilikagél nedvességmegkötő anyaggal.  
56 filmtablettát tartalmazó dobozok.

#### Tracleer 125 mg filmtabletta

14 filmtablettát tartalmazó PVC/PE/PVDC/alumínium buboréksomagolás.  
56 vagy 112 filmtablettát tartalmazó dobozok.

56 filmtablettát tartalmazó fehér nagy denzitású polietilén gyógyszeres üvegek szilikagél nedvességmegkötő anyaggal.

56 filmtablettát tartalmazó dobozok.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

Tracleer 62,5 mg filmtabletta  
EU/1/02/220/001  
EU/1/02/220/002  
EU/1/02/220/003  
EU/1/02/220/007

Tracleer 125 mg filmtabletta  
EU/1/02/220/004  
EU/1/02/220/005  
EU/1/02/220/008

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. május 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. április 20.

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Tracleer 32 mg diszpergálódó tabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

32 mg boszentán (monohidrát formában) diszpergálódó tablettánként.  
Segédanyag: 3,7 mg aszpartám (E951) diszpergálódó tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Diszpergálódó tabletta.

Halványsárgától a törtfehér színig változó, lóhere alakú tabletta, egyik oldalán négyosztatú bemetszéssel, a másik oldalon mélynyomású „32” jelzéssel. A tabletta négy egyenlő részre osztható.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Pulmonális artériás hipertónia (PAH) kezelésére, a WHO szerinti III. funkcionális stádiumban lévő betegek terhelhetőségének és tüneteinek javítására. Hatékonyak bizonyult:

- Primer (idiopátiás és örökletes) pulmonális artériás hipertónia
- Szkleroderma következtében kialakult, jelentős intersticiális tüdőbetegség nélküli szekunder pulmonális artériás hipertónia
- Veleszületett, a szisztémás keringés felől a pulmonális keringés felé irányuló sönthöz és Eisenmenger szindrómához társuló pulmonális artériás hipertónia

A pulmonális artériás hipertónia WHO szerinti II. funkcionális stádiumban lévő betegek esetében is kimutatható volt némi javulás (lásd 5.1 pont).

A Tracleer szintén javallott az újonnan jelentkező digitalis fekélyek számának csökkentésére szisztémás szklerózisban és fennálló digitalis fekélybetegségben szenvedő betegeknél (lásd 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Az alkalmazás módja

A tablettákat reggel és este, szájon át, étkezés közben vagy attól függetlenül kell bevenni.

A diszpergálódó tablettákat lenyelés előtt egy kanálban lévő kevés vízhez kell adni, majd a folyadékot megkeverni az oldódás elősegítése céljából. Még egy kevés vizet hozzáadva nyelje le a beteg, hogy megbizonyosodjon a gyógyszer teljes mennyiségének beviteléről. Lehetőség szerint egy pohár vizet kell inni, hogy a beteg a gyógyszer teljes mennyiségét biztosan lenyelje. Amennyiben szükséges, a diszpergálódó tablettát el lehet törni a bevágások mentén (lásd 6.6 pont).

A diszpergálódó tablettákat csak gyermekkorú betegeknél vizsgálták. Egy felnőtt alanyokon végzett, a diszpergálódó és a filmtabletták közötti biohasznosulási összehasonlításban a boszentán-expozíció kisebb volt a diszpergálódó tablettánál (lásd 5.2 pont). Ennélfogva alkalmazását felnőtteknél olyan betegek számára kell fenntartani, akik a filmtablettát nem tudják bevenni.



## Adagolás

### Pulmonális artériás hipertónia

A kezelést kizárólag a PAH kezelésében jártas orvos kezdheti el és felügyelheti.

#### Felnőttek

Felnőtt betegeknél a Tracleer-kezelést napi kétszeri 62,5 mg-os adaggal kell kezdeni 4 hétig, majd a napi kétszeri 125 mg-os fenntartó adagra kell növelni. Ugyanezek a javaslatok vonatkoznak arra az esetre is, ha a Tracleer-t a kezelés megszakítása után kezdik újra alkalmazni (lásd 4.4 pont).

#### Gyermekek és serdülők

Gyermekgyógyászati farmakokinetikai adatok szerint azonban a boszentán plazmakoncentrációi 1 és 15 év közötti PAH-ban szenvedő gyermekeknél általában alacsonyabb volt mint a felnőtt betegeknél, és a Tracleer adagjának naponta kétszer 2 mg/ttkg fölé történő emelésével, illetve az adagolási gyakoriság napi háromra növelésével nem nőtt (lásd 5.2 pont). Az adagok illetve az adagolási gyakoriság növelése feltehetően nem jár további klinikai előnyökkel.

E farmakokinetikai eredmények alapján a PAH-ban szenvedő 1 éves vagy ennél idősebb gyermekeknél a javasolt kezdeti és fenntartó adag 2 mg/ttkg reggel és este.

Újszülöttkori tartós pulmonális hipertóniában (PPHN) szenvedő újszülötteknél a boszentán előnye nem volt kimutatható a standard terápián belül. Nincs az adagolásra vonatkozó javaslat (lásd 5.1 és 5.2 pont).

#### *Kezelés a PAH klinikai állapotának romlása esetén*

Amennyiben a klinikai állapot a legalább nyolchetes Tracleer-kezelés (vagyis a fenntartó dózis legalább négy hétig tartó szedése) ellenére romlik (pl. a hatperces sétateszt távolságában legalább 10%-os csökkenés mutatkozik a kezelés előtti méréshez viszonyítva), alternatív kezelési mód alkalmazását kell megfontolni. Egyes esetekben, amikor a beteg állapota nem mutat javulást a nyolchetes Tracleer-kezelés után, további 4 vagy 8 hét kezelés után az javulni kezd.

Amennyiben a Tracleer-kezelés ellenére (azaz több hónapi kezelés után) a klinikai állapot romlása figyelhető meg, a kezelés folytatását meg kell fontolni. Egyes betegeknél, akik nem reagálnak kielégítően a napi kétszer 125 mg-os Tracleer-kezelésre, a fizikai terhelhetőség némiképp javítható a gyógyszer adagjának napi kétszer 250 mg-ra történő emelésével. A várható előnyt és kockázatot alaposan mérlegelni kell, különösen annak ismeretében, hogy a májtoxicitás dóziszfüggő (lásd 4.4 és 5.1 pont).

#### *A kezelés felfüggesztése*

A Tracleer-kezelés hirtelen felfüggesztésével kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő információ PAH-ban szenvedő betegek esetében. Akut állapotrosszabbodás nem volt megfigyelhető. A lehetséges rebound-effektus káros klinikai következményeinek elkerülése érdekében azonban az adagot fokozatosan kell csökkenteni (felére csökkentett adag 3–7 napon keresztül). Az adag csökkentésének ideje alatt javasolt a beteg fokozott megfigyelése.

Amennyiben a Tracleer elhagyásáról döntenek, azt fokozatosan, alternatív kezelés bevezetése mellett kell végrehajtani.

### Szisztémás szklerózis fennálló digitalis fekélybetegséggel

A kezelést kizárólag a szisztémás szklerózis kezelésében jártas orvos kezdheti el és felügyelheti.

### Felnőttek

A Tracleer-kezelést napi kétszeri 62,5 mg-os adaggal kell kezdeni 4 hétig, majd a napi kétszeri 125 mg-os fenntartó adagra kell növelni. Ugyanezek a javaslatok vonatkoznak arra az esetre is, ha a Tracleer-t a kezelés megszakítása után kezdik újra alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Ezen indikáció tekintetében a kontrollos klinikai vizsgálatok tapasztalatai 6 hónapos időtartamra korlátozottak (lásd 5.1 pont).

Rendszeres időközönként újra kell értékelni a beteg terápiás válaszát és a folytatódó kezelés szükségességét. Gondosan mérlegelni kell a kockázatokat és előnyöket, figyelembe véve a boszentán májtoxicitását (lásd 4.4 és 4.8 pont).

### Gyermekek és serdülők

18 év alatti betegeknél nem rendelkeznek adatokkal a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozóan. A Tracleer-re vonatkozóan nem áll rendelkezésre farmakokinetikai adat e betegségben szenvedő fiatal gyermekeknél.

### Különleges betegcsoportok

#### *Májkárosodás*

A Tracleer alkalmazása a máj közepes és súlyos működési zavaraiiban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont). Enyhe májkárosodás (pl. Child-Pugh A stádium) esetén nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

#### *Vesekárosodás*

A vesekárosodásban szenvedők esetén nincs szükség az adag módosítására. A dialíziskezelést kapó betegek esetén sem kell az adagot módosítani (lásd 5.2 pont).

#### *Idősek*

65 év fölötti betegek esetén nincs szükség az adag módosítására.

## **4.3 Ellenjavallatok**

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység
- Child-Pugh B vagy C stádiumú, közepes vagy súlyos májelégtelenség (lásd 5.2 pont)
- A kezelés kezdete előtt a máj aminoszferáz-szintje, vagyis az aszpartát-aminotranszferáz (AST) és/vagy az alanin-aminotranszferáz (ALT) szintje magasabb, mint a normálérték felső határának háromszorosa (NFH; lásd 4.4 pont)
- Ciklosporin A együttes használata (lásd 4.5 pont)
- Terhesség (lásd 4.4 és 4.6 pont)
- A fogamzóképes korú nők, akik nem alkalmaznak megfelelő fogamzásgátló módszereket (lásd 4.4, 4.5 és 4.6 pont)

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A Tracleer hatékonysága súlyos PAH-ban szenvedő betegek esetén nem igazolt. A klinikai állapot romlása esetén meg kell fontolni a betegség súlyos stádiumában javasolt terápiára (pl. epoprosztenol) való áttérést (lásd 4.2 pont).

A PAH-ban szenvedő, I. funkcionális stádiumban (WHO) lévő betegek esetén nincs megállapítva a boszentán alkalmazásának előny-kockázat mérlege.

A Tracleer-kezelést csak akkor szabad elkezdni, ha a szisztémás szisztolés vérnyomás magasabb, mint 85 Hgmm.

Nem bizonyított, hogy a Tracleernek jótékony hatása van a meglévő digitális fekélyek gyógyulására.

### Májműködés

A máj aminoszferáz-szintjének, azaz az aszpartát- és alanin-aminotranszferáz- (AST és/vagy ALT) szintjének boszentánhoz kapcsolódó növekedése dózisfüggő. A májenzimek változásai rendszerint a kezelés első 26 hetén belül lépnek fel, de a kezelés kései szakaszában is előfordulhatnak (lásd 4.8 pont). A szintnövekedéseket részben az epesók májsejtekből való eliminációjának kompetitív gátlása okozhatja, de feltehetőleg más, egyelőre kellőképpen nem ismert mechanizmusok is szerepet játszanak a máj működési zavaraiiban. Nem zárható ki egy immunreakció aktiválása, továbbá a boszentán citolízishez vezető felhalmozódása a májsejtekből, mely súlyos májkárosodást okozhat. Az epesóexport-pumpa működését gátló gyógyszerek, pl. rifampicin, glibenklamid vagy ciklosporin A boszentánnal együtt történő alkalmazása esetén is növekedhet a máj működési zavarainak kockázata (lásd 4.3 és 4.5 pont), de az erre vonatkozó információk hiányosak.

**A máj aminoszferáz-szintjét a kezelés megkezdése előtt, majd a Tracleer-kezelés időtartama alatt havi rendszerességgel meg kell mérni. Ezenfelül minden dózisznövelés után két héttel újra meg kell mérni a máj aminoszferáz-szintjét.**

#### Javaslatok ALT/AST-szint növekedés esetére

##### **ALT/AST-szintek**

> 3 és ≤ 5 × NFH

##### **Kezelési és megfigyelési javaslatok**

Az eredményt egy második májfunkciós vizsgálattal igazolni kell. Ha ez megerősíti az eredményt, egyéni mérlegelés alapján dönteni kell a Tracleer-kezelés folytatásáról, valószínűleg csökkentett adaggal, vagy meg kell szakítani a Tracleer alkalmazását (lásd 4.2 pont). Legalább kéthetenként továbbra is ellenőrizni kell az aminoszferázok szintjét. Ha az aminoszferáz-szintek visszatérnek a kezelés előtti értékekre, meg kell fontolni a Tracleer további vagy újbóli alkalmazását, a lentebb ismertetett feltételeknek megfelelően.

> 5 és ≤ 8 × NFH

Az eredményt egy második májfunkciós vizsgálattal igazolni kell; ha az eredmény beigazolódik, meg kell szakítani a kezelést, és legalább kéthetenként ellenőrizni kell az aminoszferázok szintjét. Ha az aminoszferáz-szintek visszatérnek a kezelés előtti értékekre, meg kell fontolni a Tracleer újbóli alkalmazását, a lentebb ismertetett feltételeknek megfelelően.

> 8 × NFH

Meg kell szakítani a kezelést. A Tracleer újbóli alkalmazása nem jöhet számításba.

**Ha májkárosodás klinikai tünetei, azaz hányinger, hányás, láz, hasi fájdalom, sárgaság, szokatlan letargia vagy fáradtság, influenzára emlékeztető tünetek (ízületi fájdalom, izomfájdás, láz) jelentkeznek, a kezelést fel kell függeszteni; a Tracleer újbóli alkalmazása nem jöhet számításba.**

#### A kezelés újrakezdése

A Tracleer-kezelés újrakezdése csak akkor mérlegelhető, ha a kezelés várható előnyei nagyobbak a potenciális veszélyeknél, és ha a máj aminoszferáz-szintje nem haladja meg a kezelés előtti értékeit. Javasolt kikérni egy hepatológus szakvéleményét. A kezelés újbóli megkezdése során követni kell a 4.2 részben közölt útmutatást. **A kezelés újraindítása után 3 napon belül, majd 2 hét elteltével ismét, a továbbiakban pedig a fenti javaslatoknak megfelelően ellenőrizni kell az aminoszferáz-szinteket.**

NFH = a normálérték felső határa

## Hemoglobinkoncentráció

A boszentánkezelés következményeként dózisfüggő hemoglobinkoncentráció-csökkenés volt tapasztalható (lásd 4.8 pont). Placebo-kontrollos vizsgálatokban ez a boszentánnal összefüggő hemoglobinkoncentráció-csökkenés nem volt progresszív, és a kezelés 4–12. hetére stabilizálódott. Javasolt a hemoglobinkoncentrációt a kezelés megkezdése előtt, majd a negyedik hónapig havonta, a továbbiakban pedig negyedévente ellenőrizni. Klinikailag releváns hemoglobinkoncentráció-csökkenés esetén további kiértékeléssel és vizsgálattal meg kell állapítani ennek okát és azt, hogy szükség van-e specifikus kezelésre. A forgalomba hozatalt követő időszakban vörösvértest-transzfúziót indokló anémiás esetekről számoltak be (lásd 4.8 pont).

## Fogamzóképes nők

Tekintve, hogy a Tracleer-kezelés során elégtelenné válhat a hormonális fogamzásgátlás, és figyelembe véve az állatokon végzett kísérletekben megfigyelt teratogén hatást, valamint annak kockázatát, hogy a terhesség során nagymértékben súlyosbodik a pulmonális hipertónia:

- Fogamzóképes nők esetén kizárólag akkor kezdhető el a Tracleer-kezelés, ha megbízható fogamzásgátlásról gondoskodnak, és a kezelés előtt elvégzett terhességi teszt eredménye negatív.
- A Tracleer-kezelés ideje alatt a hormonális fogamzásgátlók nem alkalmazhatók egyedüli fogamzásgátló módszerként.
- A terhesség korai kimutatása érdekében a Tracleer-kezelés alatt terhességi teszt havonkénti elvégzése javasolt.

További információkért lásd 4.5 és 4.6 pont.

## Pulmonális vénaelzáródás

Értágító szerek (főként prosztaciklinek) pulmonális vénaelzáródásban szenvedő betegeknél történő alkalmazása esetén ismeretes a tüdővizenyő előfordulása. Ezért amennyiben pulmonális hipertóniában szenvedő betegeknél Tracleer szedése közben tüdővizenyőre utaló tünetek jelentkeznek, számolni kell a kapcsolódó vénaelzáródás lehetőségével. A forgalomba hozatalt követő időszakban beszámoltak tüdővizenyő ritka előfordulásáról olyan, Tracleerrel kezelt betegeknél, akik feltételezett diagnózisa pulmonális vénaelzáródás volt.

## Pulmonális artériás hipertóniás betegek kísérő balkamra-diszfunkciója

Pulmonális hipertóniában és kísérő balkamra-diszfunkcióban szenvedő betegekre vonatkozó specifikus vizsgálat nem készült. 1611 krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegen azonban placebo-kontrollos Tracleer-vizsgálatot végeztek (804 beteg esetén alkalmaztak boszentánt, és 807 esetben placebót), átlagosan másfél évig (AC-052-301/302 vizsgálat [ENABLE 1 & 2]). A vizsgálat tanúsága szerint a boszentán kezelés első 4–8 hetében gyakrabban volt szükség krónikus szívelégtelenség miatti kórházi gondozásra, aminek oka a folyadékretenció lehetett. A vizsgálatban a folyadék-visszatartás korai súlygyarapodásban, a hemoglobinkoncentráció csökkenésében és a lábvizenyő gyakoribb előfordulásában nyilvánult meg. A vizsgálat végén sem a szívelégtelenségek miatti kórházi kezeléseik teljes számában, sem a vizsgálat alatti mortalitásban nem volt különbség a boszentán- és a placebo-kezelésben részesülő betegek között. Javasolt ezért figyelni a folyadékretencióra utaló jeleket (ilyen pl. a súlygyarapodás), különösen, ha a beteg súlyos kísérő szisztolés diszfunkcióban is szenved. Ilyenek jelentkezése esetén javasolt diuretikus kezelést kezdeni, illetve növelni a már szedett diuretikumok adagját. Folyadékretenció jeleit mutató betegek esetén a diuretikus kezelést már a Tracleer-kezelés megkezdése előtt meg kell fontolni.

## HIV-fertőzéshez társult pulmonális artériás hipertónia

Antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt HIV-fertőzéshez társult PAH-ban szenvedő betegeknél a Tracleer alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő klinikai vizsgálati tapasztalat

(lásd 5.1 pont). Egy egészséges egyéneken végzett, a boszentán és lopinavir+ritonavir közötti interakciós vizsgálat a boszentán emelkedett plazma-koncentrációját mutatta, mely maximumát a kezelés első 4 napja alatt érte el (lásd 4.5 pont). Amennyiben Tracleer kezelést kezdenek egy olyan betegnél, akinek ritonavir-indukálta proteáz-inhibitorra van szüksége, a beteg Tracleerrel szembeni toleranciáját a hypotensio és a májfunkciós vizsgálatok kockázatára való tekintettel az iniciációs fázis elején gondosan ellenőrizni kell. A boszentán antiretrovirális gyógyszerekkel való kombinált használata esetén a hepatotoxicitás és a hematológiai mellékhatások fokozott hosszútávú kockázata nem zárható ki. Az antiretrovirális kezelés hatásosságát esetlegesen befolyásoló, a boszentánnak a CYP450-enzimekre kifejtett serkentő hatásával kapcsolatos kölcsönhatások lehetősége miatt (lásd 4.5 pont) az ilyen betegeket a HIV-fertőzésüket illetően is gondosan figyelemmel kell kísérni.

#### Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) következtében kialakult pulmonális hipertónia

A boszentán biztonságosságát és toleranciáját GOLD szerinti III. súlyossági csoportú COPD következtében kialakult pulmonális hipertóniában szenvedő 11 betegen végzett nem kontrollált, 12 hetes feltáró vizsgálatban tanulmányozták. Nőtt a percventiláció és csökkent az oxigéntelítettség, és leggyakoribb mellékhatásként nehézlégzés jelentkezett, amely a kezelés felfüggesztése nyomán megszűnt.

#### Együttes alkalmazás egyéb gyógyszerekkel

A Tracleer és a ciklosporin A együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A Tracleer és a glibenklamid, flukonazol és rifampicin együttes alkalmazása nem javasolt. További részletek: lásd 4.5 pont.

A CYP3A4- és CYP2C9-inhibitorok Tracleerrel való együttes alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont).

A Tracleer 32 mg-os diszpergálódó tabletták fenilalaninforrást (aszpartám – E951) tartalmaznak. Ez a fenilketonuriában szenvedő személyek számára ártalmas lehet.

### **4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

A boszentán a CYP2C9 és CYP3A4 citokróm P450 (CYP) izoenzimek induktora. Az *in vitro* adatok arra utalnak, hogy a CYP2C19 izoenzim esetén is ilyen hatása van. Ez azt jelenti, hogy a Tracleer szedésével csökken a fenti izoenzimek által metabolizált anyagok koncentrációja a plazmában. Ezért számolni kell az ezen izoenzimek által metabolizált gyógyszerek hatásosságának lehetséges megváltozásával. Az ilyen készítmények adagolását az együttes Tracleer-kezelés megkezdése, dózisének módosítása vagy felfüggesztése után felül kell vizsgálni.

A boszentánt a CYP2C9 és a CYP3A4 bontja el. Ezen izoenzimek gátlása a boszentán plazmakoncentrációjának növekedésével járhat (lásd: ketokonazol). A CYP2C9-inhibitorok hatását a boszentánkoncentrációra nem vizsgálták. Ezt a kombinációt elővigyázatosan kell alkalmazni.

*Flukonazol és egyéb CYP2C9- és CYP3A4-inhibitorok:* Az elsősorban a CYP2C9 izoenzimet, de bizonyos mértékben a CYP3A4-et is gátló flukonazol együttes szedése a plazma boszentánkoncentrációjának jelentős növekedéséhez vezethet. Ez a kombináció ellenjavallt. Ugyanezen oknál fogva nem javallt erős CYP3A4-inhibitor (pl. ketokonazol, itrakonazol vagy ritonavir) és valamilyen CYP2C9-inhibitor (pl. vorikonazol) együttes adagolása a Tracleerrel.

*Ciklosporin A:* A Tracleer és a ciklosporin A (kalcineurin gátló) együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Együttes alkalmazás esetén a boszentán kezdeti minimális koncentrációja körülbelül harmincszorososa volt a boszentán önálló alkalmazása esetén mértnek. Egyensúlyi állapotban a boszentán plazmakoncentrációja 3-4-szer nagyobb volt, mint az önálló boszentánkezelés esetén. E kölcsönhatás mechanizmusa legnagyobb valószínűséggel az, hogy a ciklosporin gátolja a boszentánnak a májsejtekbe történő transzport-fehérje által mediált felvételét. A ciklosporin A (CYP3A4 szubsztrát) vérkoncentrációja kb. 50%-kal csökkent. Ennek legvalószínűbb oka, hogy a

boszentán indukálja a CYP3A4-et.

*Takrolimusz, sziirolimusz:* Takrolimusz vagy sziirolimusz és Tracleer együttes használatát még nem tanulmányozták embereken, de a takrolimusz vagy sziirolimusz és Tracleer megnövekedett boszentán plazmakoncentrációt okozhat a ciklosporinhoz hasonlóan. A Tracleerrel történő használat csökkentheti a takrolimusz és sziirolimusz plazmakoncentrációját. Emiatt a Tracleer és tacrolimus vagy sirolimus együttes használata nem javasolt. Azokat a betegeket, akiknél ezt a kombinációt kell használni, alapos megfigyelés alatt kell tartani a Tracleer mellékhatásai és a takrolimusz és sziirolimusz vérkoncentrációja miatt.

*Glibenklamid:* A glibenklamid (CYP3A4 szubsztrát) plazmakoncentrációja napi kétszer 125 mg boszentán 5 napon keresztül történő együttes alkalmazása mellett 40%-kal csökkent, a hipoglikémiás hatás potenciálisan jelentős csökkenésével. A boszentán plazmakoncentrációja is csökkent, 29%-kal. Ezenfelül a magas aminoszféraz-szint gyakoribb előfordulása volt megfigyelhető a kombinált kezelést kapó betegeknél. A glibenklamid és a boszentán egyaránt gátolja az epesóexport-pumpa működését, ami magyarázhatja a megnövekedett aminoszféraz-szintet. Ez a kombináció kerülendő. Egyéb szulfonilureákkal kapcsolatban nem áll rendelkezésre gyógyszer-kölcsönhatási adat.

*Rifampicin:* 9 egészséges személynél 7 napon át, naponta kétszer adott 125 mg boszentán, valamint az erős CYP2C9- és CYP3A4-induktor rifampicin együttes alkalmazása a boszentán plazmakoncentrációját 58%-kal csökkentette, és ez a csökkenés egy esetben majdnem 90%-os volt. Ezért a rifampicinnel történő együttes alkalmazást követően a boszentán hatásának jelentős csökkenése várható. A rifampicin és a Tracleer együttes alkalmazása nem javallott. Egyéb CYP3A4-induktorokra, pl. karbamazepinre, fenobarbitálra, fenitoinra és lyukaslevelű orbáncfűre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok, egyidejű alkalmazásuk azonban várhatóan a szisztémás boszentánexpozíció csökkenéséhez vezet. Nem zárható ki a hatásosság klinikailag jelentős csökkenése.

*Lopinavir + ritonavir (és egyéb ritonavirrel támogatott proteázinhibitorok):* 125 mg boszentán napi kétszeri adása 400 + 100 mg lopinavir + ritonavir napi kétszeri adásával kombinálva 9,5 napon keresztül egészséges önkénteseknél a boszentán plazmakoncentrációjának kezdeti megemelkedését eredményezte, amely körülbelül 48-szor volt magasabb, mint amit a boszentán önmagában történt adagolása után mértek. A 9. napon a boszentán plazmakoncentrációja körülbelül 5-ször magasabb volt, mint a boszentán önmagában történt adagolásakor. Ezt a kölcsönhatást legnagyobb valószínűséggel az okozza, hogy a ritonavir gátolja a májsejtekbe történő transzportfehérjék által mediált felvételt és a CYP3A4-et, ami csökkenti a boszentán clearance-ét. Ha egyidejűleg adják lopinavirral + ritonavirral vagy más ritonavirrel támogatott proteázinhibitorral, a beteg Tracleer-rel szembeni toleranciáját monitorozni kell.

A boszentánnal való, 9,5 napig tartó együttes adagolást követően a lopinavir és a ritonavir plazmakoncentráció-csökkenésének mértéke klinikailag nem volt jelentős (körülbelül 14, illetve 17%). Ugyanakkor lehetséges, hogy a boszentánnal nem érték el a teljes indukciót, és a proteázinhibitorok szintjének további csökkenése nem zárható ki. A HIV-kezelés megfelelő monitorozása javasolt. Más ritonavirrel támogatott proteázinhibitorokkal hasonló hatások várhatók (lásd 4.4 pont).

*Egyéb antiretrovirális szerek:* Adatok hiányában más, forgalomban lévő antiretrovirális szerekkel kapcsolatosan nem tehető specifikus javaslat. A nevirapin kifejezett májkárosító hatása miatt, amely összeadódhat a boszentán májkárosító hatásával, ez a kombináció nem javasolt.

*Hormonális fogamzásgátlók:* 7 napon át naponta kétszer adott 125 mg boszentán, valamint egyszer adott, 1 mg noretiszteront és 35 µg etinil-ösztradiolt tartalmazó orális fogamzásgátló együttes alkalmazása a noretiszteron AUC-értékét 14%-kal, az etinil-ösztradiol AUC-értékét 31%-kal csökkentette. Az expozíció maximális csökkenése azonban egyes betegeknél elérte az 56%-ot, ill. a 66%-ot. Ezért a hormon-alapú fogamzásgátlók önmagukban, függetlenül az alkalmazás módjától (pl. orális, injekciós, transzdermalis vagy implantátum), nem minősülnek megbízható fogamzásgátló eljárásoknak (lásd 4.4 és 4.6 pont).

**Warfarin:** Napi kétszer 500 mg boszentán 6 napon keresztül történő együttes alkalmazása mind az S-warfarin (CYP2C9 szubsztrát), mind pedig az R-warfarin (CYP3A4 szubsztrát) plazmakoncentrációját csökkentette (29%-kal, illetve 38%-kal). A PAH-ban szenvedő betegek esetén a boszentán és a warfarin együttes alkalmazására vonatkozó klinikai adatok szerint nem történt klinikailag releváns változás sem az INR-ben (International Normalized Ratio), sem a warfarindózisban (a klinikai vizsgálatok kezdeti és záróértékeinek összehasonlítása alapján). Továbbá a vizsgálat során a warfarinadag-módosítások gyakorisága (melyek oka az INR változása vagy mellékhatások jelentkezése volt) hasonló volt a boszentánnal és a placebóval kezelt betegek esetén. A warfarin és hasonló, szájon át alkalmazott alvadásgátló szerek adagját nem kell módosítani a boszentánkezelés megkezdésekor, de – különösen a kezdeti szakaszban és a dózis fokozatos emelésekor – javasolt az INR fokozott figyelése.

**Szimvasztatin:** A szimvasztatin (CYP3A4 szubsztrát) és aktív  $\beta$ -hidroxisav-metabolitjának plazmakoncentrációja napi kétszer 125 mg boszentán 5 napon keresztül történő együttes alkalmazása mellett 34%-kal, illetve 46%-kal csökkent. A boszentán plazmakoncentrációja a szimvasztatin együttes alkalmazásának hatására nem változott. Meg kell fontolni a koleszterinszint figyelését és az ennek megfelelő dózismódosítást.

**Ketokonazol:** Az erős CYP3A4-inhibitornak számító ketokonazol és napi kétszer 62,5 mg boszentán 6 napon keresztül történő alkalmazása hatására a boszentán plazmakoncentrációja hozzávetőleg megkétszereződött. A Tracleer adagolását nem szükséges módosítani. Bár ezt *in vivo* vizsgálatokkal nem igazolták, más erős CYP3A4-inhibitorok (pl. itrakonazol vagy ritonavir) esetén is a boszentán plazmakoncentrációjának hasonló növekedése várható. CYP3A4-inhibitorral kombinálva azonban a lassú CYP2C9-metabolizáló betegek esetén a boszentán nagyobb mértékű plazmakoncentráció-növekedésére lehet számítani, ami potenciálisan mellékhatásokat okozhat.

**Epoprosztenol:** A 10 gyermekkorú, kombinált boszentán- és epoprosztenolkezelésben részesülő beteggel végzett vizsgálat (AC-052-356 [BREATHE-3]) korlátozott mennyiségű adatának tanúsága szerint a boszentán  $C_{max}$  és AUC értékei (egyszeres és többszörös adag alkalmazása esetén egyaránt) azonos szinten voltak a folyamatos epoprosztenol infúziót kapó és nem kapó betegeknél (lásd 5.1 pont).

**Szildenafil:** Egészséges önkénteseknek 6 napon át, naponta kétszer adott 125 mg boszentán és naponta háromszor adott 80 mg sildenafil együttes alkalmazása állandó plazmakoncentrációk mellett a sildenafil AUC-értékének 63%-os csökkenéséhez és a boszentán AUC-értékének 50%-os emelkedéséhez vezetett. Együttes alkalmazás esetén óvatosan kell eljárni.

**Tadalafil:** A boszentán (125 mg naponta kétszer adagolva) a tadalafil (40 mg naponta egyszer adagolva) szisztémás expozícióját 42%-kal és a  $C_{max}$ -értékét 27%-kal csökkentette több adag együttes adását követően. A tadalafil nem befolyásolta a boszentán vagy metabolitjai expozícióját (az AUC és  $C_{max}$ -értékeket).

**Digoxin:** Napi kétszer 500 mg boszentán 7 napon keresztül digoxinnal történő együttes alkalmazása a digoxin AUC,  $C_{max}$  és  $C_{min}$  értékeinek 12, 9, illetve 23%-os csökkenésével járt. Az interakció hatásmechanizmusának alapja a P-glikoprotein indukciója lehet. Ez a kölcsönhatás feltehetőleg klinikailag irreleváns.

#### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Állatkísérletek során reprodukció toxicitást (teratogenitást, embriotoxicitást) igazoltak (lásd 5.3 pont). A Tracleer alkalmazásáról nem áll rendelkezésre megbízható adat a terhes nőkre vonatkozóan. Emberben a potenciális veszély nem ismert. A Tracleer a terhesség alatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

## Fogamzóképes nők

Mielőtt elkezdenék a fogamzóképes korú nők Tracleer-kezelését, ki kell zárni a terhesség lehetőségét, szakszerű útmutatást kell adni a megbízható fogamzásgátló módszerekről és el kell kezdeni a megbízható fogamzásgátlást. A betegeknek és orvosaiknak tudniuk kell, hogy lehetséges farmakokinetikai kölcsönhatások folytán, Tracleer hatására a hormonális fogamzásgátló szerek hatásukat veszthetik (lásd 4.5 pont). A fogamzóképes nők ezért nem hagyatkozhatnak kizárólag a hormonális fogamzásgátlásra (ideértve ezek szájon át, injekcióval, beültetéssel vagy bőrön át bejuttatott változatait), hanem megbízható alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. Ha bármilyen kétség merül fel az adott beteg számára megfelelő fogamzásgátlással kapcsolatban, ajánlatos nőgyógyász szakorvos tanácsát kérni. Tekintve, hogy a Tracleer-kezelés során elégtelenné válhat a hormonális fogamzásgátlás, és figyelembe véve azt is, hogy a terhesség során nagymértékben súlyosbodik a pulmonális hipertónia, a Tracleer-kezelés alatt havonkénti terhességi teszt elvégzése javasolt, a terhesség korai kimutatása érdekében.

## Szoptatás

Nincs adat arra vonatkozóan, hogy a boszentán kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. A Tracleer-kezelés alatt a szoptatás nem javasolt.

## Termékenység

Állatkísérletek testicularis hatásokat mutattak ki (lásd 5.3 pont). Egy, a boszentán testicularis funkcióra gyakorolt hatásait PAH-ban szenvedő férfi betegeknél értékelő vizsgálat 24 beteg közül 8-nál a spermakonzentráció kiindulási értékhez viszonyított, legalább 42%-os mértékű csökkenést mutatta 3 vagy 6 hónapos boszentán kezelés után. Ezen kísérleti eredmények és preklinikai adatok alapján nem zárható ki, hogy a boszentán férfiaknál káros hatással lehet a spermatogenezisre. Fiú gyermekeknél a boszentán kezelés következtében kialakult termékenységre gyakorolt hosszú távú hatás nem zárható ki.

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Tracleer kifejezetten a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt közvetlen hatását nem vizsgálták. Azonban a Tracleer hipotóniát okozhat, ami szédüléssel, homályos látással vagy ájulással járhat, ezáltal befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

20 placebo-kontrollos vizsgálatban, amelyet számos terápiás javallat alapján végeztek, összesen 2486 beteg kapott napi 100–2000 mg közötti adagban boszentánt, 1838 beteg pedig placebo-kezelésben részesült. A kezelés átlagos hossza 45 hét volt. A mellékhatásokat úgy határozták meg, mint a boszentánt kapó betegek legalább 1%-ánál, és a placebokezelésben részesülő betegekkel összehasonlítva legalább 0,5%-kal nagyobb gyakorisággal előforduló események. A leggyakrabban előforduló mellékhatások a következők voltak: fejfájás (11,5%), ödéma / folyadék-visszatartás (13,2%), májműködési zavarok (10,9%) és vérszegénység / hemoglobincsökkenés (9,9%).

A boszentánkezelés hatására dóziszfüggő módon nőtt a májeredetű aminoszferázok szintje és csökkent a hemoglobin koncentrációja (lásd 4.4 pont).

A boszentán 20 placebo-kontrollos vizsgálatában megfigyelt, és a forgalomba hozatal után tapasztalt mellékhatások gyakoriság alapján kerülnek besorolásra, a következő megállapodás szerint: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A mellékhatások tekintetében nem lehetett klinikailag releváns különbséget kimutatni a



teljes adathalmaz és a jóváhagyott javallatok között.

<b>Szervrendszer</b>	<b>Gyakoriság</b>	<b>Mellékhatás</b>
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Anaemia, hemoglobincsökkenés (lásd 4.4 pont)
	Nem ismert	Anaemia vagy hemoglobincsökkenés, amely vérártómlesztést tesz szükségessé <sup>1</sup>
	Nem gyakori	Thrombocytopenia <sup>1</sup>
	Nem gyakori	Neutropenia, leukopenia <sup>1</sup>
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Túlérzékenységi reakciók (köztük dermatitisz, pruritusz és bőrkiütés) <sup>2</sup>
	Ritka	Anafilaxis és/vagy angioödéma <sup>1</sup>
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás <sup>3</sup>
	Gyakori	Ájulás <sup>1, 4</sup>
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem ismert	Homályos látás <sup>1</sup>
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Palpitáció <sup>1, 4</sup>
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Arcpír
	Gyakori	Hypotensio <sup>1, 4</sup>
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Orrdugulás <sup>1</sup>
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Gastroözoofágális reflux betegség Hasmenés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (lásd 4.4 pont)
	Nem gyakori	Az aminoszintézis-szint növekedése, ami hepatitisz (beleértve a mögöttes hepatitis lehetséges fellángolását) és/vagy sárgasággal jár <sup>1</sup> (lásd 4.4 pont)
	Ritka	Májcirrhosis, májelégtelenség <sup>1</sup>
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Erythema
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Ödéma, folyadék-visszatartás <sup>5</sup>

<sup>1</sup> A forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból gyűjtött adatok, a gyakoriságok a placebo-kontrollos klinikai adatok statisztikai modellezésén alapulnak.

<sup>2</sup> Túlérzékenységi reakciók a boszentánt szedő betegek 9,9%-ánál, míg a placebót szedő betegek 9,1%-ánál jelentkeztek.

<sup>3</sup> A fejfájás a boszentánt szedő betegek 11,5%-ánál, míg a placebót szedő betegek 9,8%-ánál jelentkezett.

<sup>4</sup> Ezek a típusú reakciók az alapbetegséggel is összefüggésbe hozhatók.

<sup>5</sup> Az ödéma vagy folyadék-visszatartás a boszentánt szedő betegek 13,2%-ánál, míg a placebót szedő betegek 10,9%-ánál jelentkezett.

A gyógyszer forgalomba hozatala utáni időszakban a több társbetegségben szenvedő és többféle gyógyszeres kezelésben részesülő betegeknél hosszán tartó Tracleer-kezelés után ritkán tisztázatlan eredetű májcirrhosisról, továbbá májelégtelenségről is beszámoltak. Ezek az esetek kiemelik annak fontosságát, hogy a májfunkció megfigyelése a Tracleer-kezelés időtartama alatt az előírt havi menetrend szigorú betartásával történjék (lásd 4.4 pont).

## Gyermekek és serdülők

### *Nem kontrollált klinikai vizsgálatok gyermekkorú betegeknél*

A filmbevonatú tablettával végzett első, nem kontrollált gyermekgyógyászati vizsgálat a biztonságossági profilja (BREATHE-3: n = 19, átlagéletkor 10 év [3–15 éves tartományban], nyílt vizsgálat, 2 mg/kg boszentán naponta kétszer; a kezelés időtartama 12 hét) hasonló volt a PAH-ban szenvedő betegekkel végzett pivotális vizsgálatokban megfigyelthez. A BREATHE-3 vizsgálatban a leggyakrabban előforduló mellékhatás az arcpír (21%), a fejfájás és a kóros májfunkció (mindkettő 16%) volt.

A 32 mg-os diszpergálódó boszentán tablettával (FUTURE 1/2, FUTURE 3/kiterjesztés) PAH-ban folytatott, nem kontrollált gyermekgyógyászati vizsgálatok összesített elemzésében összesen 100 gyermeket kezeltek naponta kétszer 2 mg/kg (33 fő), naponta háromszor 2 mg/kg (31 fő) illetve naponta kétszer 4 mg/kg (36 fő) boszentánnal. A beválogatáskor hat beteg volt 3 hónapos és 1 éves kor között, 15 gyermek volt 1 és 2 éves kor között, és 79 volt 2 és 12 éves kor között. Az átlagos kezelési időtartam 71,8 hét volt (0,4–258 hetes tartományban).

E nem kontrollált gyermekgyógyászati vizsgálatok összesített elemzésében a biztonságossági profil hasonló volt a PAH-ban szenvedő betegekkel végzett pivotális vizsgálatokban megfigyeltekhez, a fertőzések kivételével, melyeket a felnőttekhez képest gyakrabban jelentettek (69,0% szemben a 41,3%-al). A fertőzések gyakoriságában mutatkozó különbség részben a gyermekgyógyászati környezetben a hosszabb medián terápiás expozíciónak tulajdonítható (medián 71,8 hét) a felnőtteken végzett vizsgálatokhoz képest (medián 17,4 hét). A leggyakoribb nemkívánatos események a felső légúti fertőzések (25%), pulmonális (artériás) hipertónia (20%), megfázás (17%), láz (15%), hányás (13%), hörghurut (10%), hasi fájdalom (10%), hasmenés (10%) voltak. Nem volt lényeges különbség a nemkívánatos események gyakoriságában a 2 éves kor alatti és feletti betegek között; bár az eredmények mindössze 21 2 éves kor alatti gyermeken alapulnak, akik közül 6 beteg 3 hónapos és 1 éves kor közötti volt. Májelváltozással valamint anaemiával/hemoglobin csökkenéssel járó nemkívánatos események a betegek 9%-ánál illetve 5%-ánál fordultak elő.

Egy PPHN betegeken folytatott randomizált placebo-kontrollos vizsgálatban (FUTURE-4) összesen 13 újszülöttet kezeltek boszentán diszpergálódó tablettával naponta kétszer 2 mg/kg dózisban (8 beteg placebót kapott). A boszentán és placebo kezelés medián időtartama 4,5 (0,5–10,0 napos tartományban) illetve 4,0 (2,5–6,5 napos tartományban) nap volt. A leggyakoribb nemkívánatos események a boszentánnal illetve placebóval kezelt betegcsoportokban rendre az anaemia vagy hemoglobin csökkenés (7 illetve 2 beteg), generalizált ödéma (3 illetve 0 beteg) és hányás (2 illetve 0 beteg) voltak.

## Laboratóriumi eltérések

### *Májfunktions eltérések*

A klinikai program során a máj aminoszferáz-szintjének dózisfüggő változásai rendszerint a kezelés első 26 hetében történtek, általában fokozatosan alakultak ki, és többnyire nem okoztak tünetet. A gyógyszer forgalomba hozatala utáni időszakban ritkán májcirrhosisról és májelégtelenségről számoltak be.

E mellékhatás mechanizmusa nem tisztázott. Az emelkedett aminoszferáz-szint normalizálódása spontán is bekövetkezhet a fenntartó dózis további alkalmazása mellett vagy a Tracleer dózisának csökkentése után, de szükséges lehet a kezelés megszakítása, illetve felfüggesztése (lásd 4.4 pont).

A 20 integrált placebo-kontrollos vizsgálat keretében a máj-aminoszferázok szintje a boszentánnal kezelt betegek 11,2%-ánál, illetve a placebo-kezelésben részesülő betegek 2,4%-ánál emelkedett az NFH háromszorosát meghaladó mértékben. Az NFH  $\geq 8$  emelkedését a boszentánnal kezelt betegek 3,6%-ánál és a placebóval kezelt betegek 0,4%-ánál tapasztalták. Az aminoszferáz-szint

emelkedését a bilirubinszint emelkedése kísérte ( $\geq 2 \times$  NFH), epevezeték-elzáródás nélkül, a boszentánnal kezelt betegek 0,2%-ánál (5 beteg) és a placebóval kezelték 0,3%-ánál (6 beteg).

A 100, PAH gyermekeken folytatott nem kontrollált gyermekgyógyászati FUTURE 1/2 és FUTURE 3/kiterjesztés vizsgálatok összesített elemzésében a máj aminosztransferáz  $\geq 3 \times$  NFH emelkedését figyelték meg a betegek 2%-ánál.

A 13, PPHN-ben szenvedő újszülötten folytatott FUTURE-4 vizsgálatban a boszentánnal naponta kétszer 2 mg/kg dózissal 10 napnál rövidebb ideig (0,5–10,0 nap tartományban) kezelt betegeknél nem tapasztaltak máj aminosztransferáz  $\geq 3 \times$  NFH emelkedést a kezelés időtartama alatt, de egy esetben hepatitis alakult ki 3 nappal a boszentán kezelés befejezését követően.

### *Hemoglobin*

A felnőtt placebo-kontrollos vizsgálatokban a kezdeti értékhez viszonyítva, 10 g/dl érték alá való hemoglobinkoncentráció-csökkenés a vizsgálat végén a boszentánt kapó betegek 8%-ánál, a placebót kapók 3,9%-ánál jelentkezett (lásd 4.4 pont).

A 100 PAH gyermekeken folytatott nem kontrollált gyermekgyógyászati FUTURE 1/2 és FUTURE 3/kiterjesztés vizsgálatok összesített elemzésében a kiindulási értékhez viszonyítva, 10 g/dl érték alá való hemoglobinkoncentráció-csökkenést jelentettek a betegek 10,0%-ánál. 8 g/dl érték alá való csökkenés nem történt.

A FUTURE-4 vizsgálatban, 13-ból 6 PPHN-ben szenvedő boszentánnal kezelt újszülöttnél észleltek a kezelés alatt a kezelés kezdetén a referencia tartományban lévő értékről a normálérték alsó határa alá történő hemoglobinszint-csökkenést.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Egészséges vizsgálati alanyok egyszeri, max. 2400 mg-os boszentándózist kaptak, míg a pulmonális hipertóniától eltérő betegségben szenvedőknél két hónapon keresztül napi max. 2000 mg boszentánt alkalmaztak. A leggyakoribb mellékhatás enyhe és közepes erősségű fejfájás volt.

A nagymértékű túlادagolás aktív kardiovaszkuláris beavatkozást igénylő alacsony vérnyomáshoz vezethet. A gyógyszer forgalomba hozatalát követő időszakban egy serdülőkorú férfibetegnél jelentettek túlادagolást, aki 10 000 mg Tracleert vett be. A páciensnél hányinger, hányás, hipotenzio, szédülés, izzadás és homályos látás jelentkezett. A beteg a vérnyomása rendezése mellett 24 órán belül teljesen tünetmentessé vált. Megjegyzés: a boszentán nem üríthető ki a szervezetből dialízissel.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: egyéb antihipertenzívumok, ATC-kód: C02KX01

#### Hatásmechanizmus

A boszentán kettős endothelinreceptor-antagonista (ERA), affinitással mind endothelin-A, mind endothelin-B (ET<sub>A</sub> és ET<sub>B</sub>) receptorokhoz. Csökkenti a pulmonális és a szisztémás vaszkuláris rezisztenciát, s így a pulzusszám emelkedése nélkül nő a perctérfogat.

A legerősebb ismert érszűkítők egyike, az endothelin-1 neurohormon (ET-1) elősegítheti a fibrózist, a sejtburjánzást, a kardiális hipertrófiát és a remodelinget. Pro-inflammatórikus tulajdonságú. Ezeket a hatásokat az endothelinnek az endotheliumban és az érfal simaizomsejtjeiben található ET<sub>A</sub> és ET<sub>B</sub> receptorokhoz való kapcsolódása közvetíti. Az ET-1 koncentrációja a szövetekben és a plazmában számos kardiovaszkuláris és kötőszöveti betegség (például PAH, szkleroderma, akut és krónikus szívelégtelenség, myocardialis ischaemia, szisztémás hipertenzió és ateroszklerózis) esetén magas, ami arra utal, hogy az ET-1 patogén szerepet játszhat e betegségek kialakulásában. PAH és szívelégtelenség esetén endothelinreceptor-antagonizmus hiányában jelentős a korreláció a megnövekedett ET-1 koncentráció és a fenti betegségek súlyossága, illetve prognózisa között.

A boszentán az ET-1-gyel és más ET-peptidekkel versengve kötődik az ET<sub>A</sub> és ET<sub>B</sub> receptorokhoz; affinitása az előbbihez kissé nagyobb ( $K_i = 4,1-43$  nM), mint az utóbbihoz ( $K_i = 38-730$  nM). A boszentán specifikusan az ET-receptorokat gátolja, nem kötődik más receptorokhoz.

### Hatásosság

#### *Állatmodellek*

A pulmonális hipertónia állatmodelljeiben a boszentán hosszú távú, szájon át történő alkalmazása csökkentette a pulmonális vaszkuláris rezisztenciát, s visszafordította a pulmonális vaszkuláris- és a jobbkamra-hipertrófiát. A pulmonális fibrózis állatmodelljében a boszentán csökkentette a kollagénlerakódást a tüdőben.

#### *Hatásosság a pulmonális artériás hipertóniában szenvedő felnőtt betegek esetén*

Két randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebo-kontrollos vizsgálat során 32 (AC-052-351 vizsgálat), illetve 213 (AC-052-352 [BREATHE-1] vizsgálat) felnőtt beteget vizsgáltak a PAH-nak a WHO osztályozás szerinti III.– IV. funkcionális stádiumban (primer pulmonális hipertónia vagy szekunder pulmonális hipertónia, elsősorban szklerodermához kapcsolódva). Négyhetes kezdeti szakasz után, melynek során a betegek napi kétszer 62,5 mg boszentánt kaptak, a vizsgálatokban alkalmazott fenntartó adag napi kétszer 125 mg (AC-052-351), illetve napi kétszeri 125 mg vagy 250 mg (AC-052-352) volt.

A boszentán a betegek aktuális kezelését egészítette ki, mely alvadásgátlók, értágító szerek (pl. kalciumcsatorna-blokkolók), diuretikumok, oxigén és digoxin kombinációjára épülhetett, epoprosztenol nélkül. A kontrollcsoport jelenlegi terápiája mellé placebót kapott.

A vizsgálatok primer végpontja a hatperces sétateszt eredményének változása volt az első vizsgálatban 12, a másodikban 16 hét után. Mindkét vizsgálat során bebizonyosodott, hogy a boszentán hatására szignifikáns mértékben növekszik a fizikai teljesítőképesség. A placebo-korrigált távolságnövekmény a vizsgálat előtti értékhez képest 76 méter ( $p = 0,02$ ; t-teszt), illetve 44 méter ( $p = 0,0002$ ; Mann-Whitney U teszt) volt a vizsgálatok primer végpontján. A napi kétszer 125 mg-os és a napi kétszer 250 mg-os dózist kapó csoport közötti különbség nem volt statisztikailag szignifikáns, de a napi kétszer 250 mg-os adaggal kezelt csoportban javuló tendencia volt megfigyelhető a fizikai teljesítőképességben.

A távolság növekedése a kezelés 4. hete után megállapítható volt, s a 8. hét után egyértelművé vált. A betegek egy alcsoportjában ez az eredmény a kettős vak vizsgálat 28. hetéig megmaradt.

A sétatávolság változásán, a WHO funkcionális osztályozásán és a nehézlégzésen alapuló retrospektív, kérdőíves felmérés szerint a napi kétszer 125 mg-os dózisu randomizált, placebo-kontrollos boszentánvizsgálatban részt vevő 95 beteg esetén a 8. hét után 66 betegnél javulás, 22-nél stagnálás, 7-nél pedig romlás volt tapasztalható. A 8. héten változatlan állapotú 22 beteg közül a 12/16. hétre a kezdeti állapothoz képest 6 állapota javult, 4-é romlott. A 8. héten romlást mutató 7 beteg közül a 12/16. hétre a kezdeti állapothoz képest 3 állapota javult, 4-é romlott.

Az invazív hemodinamikai paramétereket csak az első vizsgálat értékelte. A boszentánkezelés a kardiális index jelentős növekedéséhez vezetett a tüdőartéria-nyomás, a pulmonális vaszkuláris rezisztencia és az átlagos jobb pitvari nyomás lényeges csökkenése mellett.

A boszentánkezelés során a PAH tüneteinek enyhülése volt megfigyelhető. A sétatesztek során mért nehézlégzés a boszentánkezelést kapott betegeknek javulást mutatott. Az AC-052-352 vizsgálatban részt vevő 213 beteg 92%-a kezdetben a WHO III., 8%-a pedig a IV. funkcionális stádiumába tartozott. A boszentánkezelés a betegek 42,4%-ánál vezetett a WHO-besorolás szerinti funkcionális stádium javulásához (placebo esetén ez az érték 30,4%). A WHO-besorolás szerinti összjavulás mindkét vizsgálatban szignifikánsan jobb volt a boszentánkezelésben részesült betegek között, mint a placebo kapók esetén. A boszentánkezeléshez a klinikai állapotromlás szignifikáns lassulása kapcsolódott a 28. héten (10,7%, szemben a placebo 37,1%-ával,  $p = 0,0015$ ).

Egy randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebo-kontrollos vizsgálatban (AC-052-364 [EARLY]) 185, PAH-ban szenvedő, a WHO szerinti II. funkcionális stádiumban (kezdeti átlagos 6 perces séta távolsága 435 m) lévő beteg részesült naponta 2-szer 62,5 mg boszentánkezelésben 4 héten keresztül, amit 6 hónapon át tartó, 125 mg boszentán 2-szer naponta ( $n = 93$ ) vagy placebo-kezelés ( $n = 92$ ) követett. A vizsgálatba bevont betegek vagy nem részesültek még PAH kezelésben ( $n = 156$ ), vagy állandó dózisu szildenafil-kezelésben részesültek ( $n = 29$ ). Az összetett elsődleges végpont a pulmonális vaszkuláris rezisztencia (PVR) kiindulási értékhez viszonyított százalékos változása, valamint a 6. hónapban mért 6 perces séta távolságának a kiindulási értékhez viszonyított változása és a placebo-kezelés közötti különbség volt. Az alábbi táblázat a fent említett vizsgálati protokoll elemzésének adatait tartalmazza.

	PVR (dyn.sec/cm <sup>5</sup> )		6 perces séta távolsága (m)	
	Placebo (n=88)	Boszentán (n=80)	Placebo (n=91)	Boszentán (n=86)
Kiindulási érték, átlag (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Kiindulási értékhez viszonyított változás, átlag (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Kezelés hatásossága	-22,6%		19	
95% CL	-34, -10		-4, 42	
p-érték	<0,0001		0,0758	

CL = konfidencia limit; PVR = pulmonális vaszkuláris rezisztencia; SD = standard deviáció.

A placebo-kezeléshez képest a boszentán terápia a klinikai rosszabbodás ütemének csökkenésével járt, amit a tüneti súlyosbodás, a PAH miatti hospitalizáció és a halálozás együttesen határozott meg (proporcionális kockázatcsökkenés 77%, 95%-os konfidencia intervallum [CI] 20–94%,  $p = 0,0114$ ). A kezelési effektust a tüneti súlyosbodás komponensben bekövetkező javulás határozta meg. A boszentán-csoportban egy, a PAH súlyosbodása miatti hospitalizáció következett be, míg a placebo-csoportban három hospitalizáció volt. A 6-hónapos, kettős vak vizsgálati időszakban kezelési csoportonként csupán egy halálestet következett be, ezért nem lehet a túlélésre vonatkozó következtetéseket levonni.

Hosszútávú adatokat generáltak mind a 173 olyan beteg esetén, akik a kontrollos fázisban boszentán terápiában részesültek és/vagy akiket az EARLY-vizsgálat nyílt, kiterjesztéses fázisában placebóról boszentánra állítottak át. A boszentán-expozíció átlagos időtartama  $3,6 \pm 1,8$  év volt (maximum 6,1 év), ahol a betegek 73%-át legalább 3 évig, 62%-át pedig legalább 4 évig kezelték. A betegek további PAH kezelésben részesülhettek, ha az a nyílt kiterjesztett vizsgálat során szükséges volt. A betegek nagy részénél idiopátiás vagy örökletes PAH-t diagnosztizáltak (61%). Összességében a betegek 78%-a maradt a WHO II-es funkcionális csoportjában. A Kaplan-Meier túlélési arány a kezelés kezdetétől számított 3. és 4. évben, sorrendben 90% és 85% volt. Ugyanekkor a betegek 88%-ánál és 79%-ánál a PAH nem progrediált (összhalálozás, tüdő traszplantáció, pitvari szeptosztomia, vagy intravénás vagy szubkután prosztanoid kezelés megkezdése). A kettős vak fázisban a megelőző placebo kezelés és a nyílt kiterjesztési időszak során megkezdett egyéb gyógyszerek relatív hatása nem ismert.

Egy prospektív, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (AC-052-405 [BREATHE-5]) örökletes szívbetegséghez társult, WHO III. funkcionális stádiumba tartozó PAH-ban és Eisenmenger-szindrómában szenvedő betegeket 4 héten át naponta kétszer 62,5 mg, majd további

12 héten át naponta kétszer 125 mg boszentánnal (n = 37, akik közül 31, jobb-bal túlsúlyú, kétirányú sönttel rendelkező) kezelték. A vizsgálat elsődleges célja annak kimutatása volt, hogy a boszentán nem fokozza a hipoxémiát. 16 hét elteltével a boszentán a placebohoz képest (n = 17) 1,0%-kal növelte az átlagos oxigéntelítettséget (95%-os CI -0,7%–2,8%), bizonyítva, hogy a boszentán nem fokozza a hipoxémiát. A boszentán-csoportban szignifikáns módon csökkent a pulmonális vaszkuláris rezisztencia (leginkább a kétirányú intrakardiális sönttel bíró betegek alcsoportjában). 16 hét elteltével a hatperces sétatávolság placebo-korrigált átlagnövekménye 53 méter volt (p = 0,0079), ami a terhelhetőség javulására utal. A BREATHE-5 vizsgálat 24 hetes, nyílt kiterjesztési időszakában (AC-052-409) 26 beteg továbbra is kapta a boszentán-kezelést (a kezelés átlagos tartama  $24,4 \pm 2,0$  hét volt), és a hatásosság többnyire nem változott.

Egy nyílt, nem összehasonlító vizsgálatban (AC-052-362 [BREATHE-4]) 4 héten át naponta kétszer 62,5 mg, majd további 12 héten át naponta kétszer 125 mg boszentánnal kezelték tizenhat HIV-fertőzéshez társult PAH-ban (WHO III. funkcionális stádium) szenvedő beteget. 16 hét múlva a terhelhetőség szignifikáns javulása volt tapasztalható a kezdeti értékekhez képest: a hatperces sétatávolság átlagos növekménye 91,4 méter volt az átlagban 332,6 méteres kezdeti értékhez képest (p < 0,001). A boszentánnak az antiretrovirális gyógyszerek hatékonyságára vonatkozó hatásával kapcsolatban nem vonható le határozott következtetés (lásd még 4.4 pont).

A Tracleer-kezelés túlélésre gyakorolt előnyös hatásainak bizonyítására nem áll rendelkezésre klinikai tanulmány. Ugyanakkor a 2 placebo-kontrollos pivotális vizsgálatban (AC-052-351 és AC-052-352) és/vagy azok nem kontrollált, nyílt kiterjesztett fázisaiban boszentánnal kezelt 235 beteg túlélését hosszú távon rögzítették. A boszentán-expozíció átlagos időtartama  $1,9 \text{ év} \pm 0,7 \text{ év}$  volt (min.: 0,1 év; max.: 3,3 év) és a betegek megfigyelésének időtartama átlagosan  $2,0 \pm 0,6 \text{ év}$  volt. A betegek többségének diagnózisa primer pulmonális hipertónia volt (72%), és a WHO III. funkcionális stádiumba tartoztak (84%). Ezen teljes betegmintában a túlélésre vonatkozó Kaplan-Meier becslés a boszentánkezelés megkezdése után 1, illetve 2 évvel 93%, illetve 84% volt. A túlélésre vonatkozó becslések alacsonyabbak voltak a szisztémás szklerózis okozta szekunder PAH-ban szenvedő betegekben. A becsléseket befolyásolhatta az epoprosztenol-kezelés megindítása 43/235 betegben.

#### *Pulmonális artériás hipertóniában szenvedő gyermekekkel végzett vizsgálatok*

##### **BREATHE-3 (AC-052-356)**

A boszentán filmtabletta hatását nyílt, nem kontrollált vizsgálatnál mérték fel 19, PAH-ban szenvedő 3-15 éves betegen. A vizsgálat elsődleges célja a farmakokinetika vizsgálata volt (lásd 5.2 pont). A betegek vagy pulmonális hipertóniában (10 beteg), vagy veleszületett szívelégtelenséghez kapcsolódó PAH-ban (9 beteg) szenvedtek, és a kezelés előtt a WHO-besorolás szerinti II. (n = 15, 79%) és III. (n = 4, 21%) osztályba tartoztak. A 12 hetes kezeléshez a betegeket testsúlyuk alapján három csoportba osztották, és megközelítőleg 2 mg/kg boszentánnal kezelték naponta kétszer. A betegek fele mindhárom csoportban intravénás epoprosztenol-kezelés alatt állt már; az epoprosztenoldózist a vizsgálat során nem módosították.

17 beteg esetén végeztek hemodinamikai mérést. A kardiális index kezdeti értékhez képest történő átlagos emelkedése  $0,5 \text{ l/perc/m}^2$ , az átlagos pulmonális nyomás átlagos csökkenése 8 Hgmm, a PVR átlagos csökkenése pedig  $389 \text{ dyn}\cdot\text{s/cm}^5$  volt. Ezek a kezdeti értéktől számított hemodinamikai javulások az epoprosztenol együttes alkalmazása mellett és a nélkül is hasonlóak voltak. A 12. héten a terheléses tesztek paramétereinek a kezdeti értékekhez viszonyított eltérései nagy változatosságot mutattak, és egyik paraméter változása sem volt szignifikáns.

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

A FUTURE 1 egy nyílt, nem kontrollált vizsgálat volt melyet a boszentán diszpergálódó tablettá gyógyszerformával végeztek naponta kétszer 4 mg/kg fenntartó dózisban adagolva 36, 2 és 11 éves kor közötti betegen. A vizsgálat elsődleges célja a farmakokinetika vizsgálata volt (lásd 5.2 pont). Indulásakor a betegek vagy idiopátiás (31 beteg [86%]) vagy familiáris (5 beteg [14%]) PAH-ban szenvedtek és a WHO-besorolás szerinti II. (n = 23, 64%) és III. (n = 13, 36%) osztályba tartoztak. A FUTURE 1 vizsgálatban a vizsgált kezelés medián expozíciója 13,1 hét volt (tartomány: 8,4–21,1). A betegek közül 33 kapott további kezelést a boszentán diszpergálódó tablettával naponta kétszer 4

mg/kg dózisban a FUTURE 2 nem kontrollált kiterjesztett fázisban 2,3 éves átlagos teljes kezelési időtartamban (tartomány: 0,2–5 év). A FUTURE 1 indulásakor 9 beteg szedett epoprosztenolt. A vizsgálat során 9 beteg részesült újonnan megkezdett PAH-specifikus gyógyszerelésben. A PAH súlyosbodására (halál, tüdőtranszplantáció, PAH súlyosbodás miatti kórházi ellátás) vonatkozó Kaplan-Meier-féle eseménymentes becslés 2 év után 78,9% volt. A Kaplan-Meier-féle becslés teljes túlélési arány a második évben 91,2% volt.

#### FUTURE 3 (AC-052-373)

Ebben a nyílt, randomizált, a boszentán 32 mg-os diszpergálódó tablettá győgszerformával végzett vizsgálatban 64, stabil PAH-ban szenvedő 3 hónap és 11 éves kor közötti gyermeket randomizáltak 24 hetes, naponta kétszer 2 mg/kg (n = 33) vagy naponta háromszor 2 mg/kg (n = 31) boszentán kezelésre. Negyvenhárom életkora (67,2%)  $\geq$  2 és 11 év közé, tizenöt (23,4%) 1 és 2 év közé és hat (9,4%) 3 hónap és 1 év közé esett. A vizsgálat elsődleges célja a farmakokinetika vizsgálata volt (lásd 5.2 pont) és a hatásossági végpontok meghatározása csak felderítő jellegű volt. A PAH etiológiája Dana Point psztályozása szerint magában foglalja az idiopátiás PAH-t (46%), örökletes PAH-t (3%), korrekciós szívműtét utáni kapcsolt PAH-t (38%), a szisztémás-pulmonális sönttel kapcsolatban álló, veleszületett szívelégtelenséghez kapcsolódó PAH-t, mely magában foglalja az Eisenmenger szindrómát is (13%). A kezelés kezdetekor a betegek a WHO funkcionális besorolás szerinti I. (n = 19, 29%) II. (n = 27, 42%) és III. (n = 18, 28%) osztályba tartoztak. A vizsgálat kezdetekor a betegeket PAH győgszerekkel kezelték (leggyakrabban az 5-ös típusú foszfodiészteráz-gátló szildenafilfillal önmagában [35,9%], boszentánnal önmagában [10,9%] valamint boszentán, iloproszt és szildenafilfillal együttes alkalmazásával [10,9%] és a vizsgálat alatt folytatták is PAH kezelésüket.

A vizsgálat kezdetekor a résztvevő betegek kevesebb mint fele (45,3% [29/64]) részesült kizárólag boszentán kezelésben, nem kombinálva semmilyen más PAH győgszerrel. 40,6%-uk (26/64) maradt boszentán monoterápián a vizsgált kezelés 24 hete alatt anélkül, hogy PAH betegségük súlyosbodását észlelték volna. A résztvevő globális populáció (64 beteg) elemzése megmutatta, hogy többségük legalább stabil maradt (azaz romlás nem történt) a nem gyermekgyőgyászat specifikus WHO funkcionális besorolás szerinti értékelés (97% naponta kétszer, 100% naponta háromszor) és az orvosok globális klinikai benyomása alapján (94% naponta kétszer, 93% naponta háromszor) a kezelési periódus alatt. A PAH súlyosbodására (halál, tüdőtranszplantáció, PAH súlyosbodás miatti kórházi ellátás) vonatkozó Kaplan-Meier eseménymentes becslés 24 hét után rendre 96,9% és 96,7% volt a naponta kétszer és a naponta háromszor kezelt betegcsoportokban.

Nem volt semmilyen bizonyíték a naponta háromszor 2 mg/kg-os adagolás klinikai előnyeire, a naponta kétszer 2 mg/kg-os adagolással szemben.

*Újszülöttkori tartós pulmonális hipertóniában (PPHN) szenvedő újszülöttekkel végzett vizsgálat:*

#### FUTURE 4 (AC-052-391)

Ez egy kettős vak, placebo-kontrollos randomizált vizsgálat volt, melyet PPHN-ben szenvedő koraszülött és időre született (36–42 hetes gesztációs korú) csecsemőkön végeztek. Azokat a koraszülött betegeket, akik a legalább 4 órán át tartó folyamatos kezelés ellenéri is szuboptimális válaszreakciót adtak az inhalált nitrogén-oxidra (iNO) naponta kétszer 2 mg/kg boszentán diszpergáló tablettával (N = 13), illetve placebóval (N = 8) kezelték nazogasztrikus szondán keresztül, kiegészítő terápiaként az iNO mellett, az iNO teljes elhagyásáig, vagy a terápia sikertelenségéig (meghatározása szerint az extrakorporális membrán oxigenizáció[ECMO] szükségessége, vagy alternatív pulmonális értágító alkalmazásának kezdete), és maximum 14 napig.

A medián terápiás expozíció 4,5 nap (tartomány: 0,5–10,0) volt a boszentán és 4,0 nap (tartomány: 2,5–6,5) a placebo csoportban.

Ebben a populációban, az eredmények nem mutatták ki a boszentán további előnyét:

- Az iNO teljes elhagyásának átlagos időtartama 3,7 nap (95%-os konfidencia limitek [CL] 1,17, 6,95) a boszentánnal és 2,9 nap (95%-os CL 1,26, 4,23) a placebóval kezelt csoportban (p = 0,34).

- A gépi lélegeztetéstől való teljes elválasztás átlagos időtartama 10,8 nap (95%-os CL 3,21, 11,21 nap) a boszentánnal és 8,6 nap (95%-os CL 3,71, 9,66 nap) a placebóval kezelt csoportban ( $p = 0,24$ ).
- A boszentán csoportban egy betegnél volt sikertelen a terápia (ECMO per protokoll szerinti szükségessége), melyet az Oxigenizációs Index első vizsgált gyógyszeradag alkalmazását követő 8 órán belüli emelkedése alapján jelentettek ki. Ez a beteg a 60 napos követési időszakon belül felgyógyult.

#### *Epoprosztenollal való együttes alkalmazás*

A boszentán és az epoprosztenol együttes alkalmazására vonatkozóan két vizsgálatot (AC-052-355 [BREATHE-2] és AC-052-356 [BREATHE-3]) végeztek. Az AC-052-355 multicentrikus, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportú boszentán/placebo-vizsgálat volt 33, súlyos PAH-ban szenvedő, egyidejű epoprosztenol-kezelésben részesülő beteg részvételével. Az AC-052-356 nyílt, nem kontrollált, 12 hetes vizsgálat volt, melynek során a 19 gyermekkorú beteg közül 10 részesült egyidejűleg boszentán- és epoprosztenol-kezelésben. A kombináció biztonságossági profilja nem tért el attól, ami egyes elemei alapján elvárható volt; a kezelést mind a gyermekek, mind a felnőttek jól tolerálták. A kombináció klinikailag előnyös volta nem igazolódott be.

#### *Szisztémás szklerózis digitalis fekélybetegséggel*

Két randomizált, kettős vak, multicentrikus, placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek 122 (AC-052-401 [RAPIDS-1]), illetve 190 (AC-052-331 [RAPIDS-2]) felnőtt, szisztémás szklerózisban és digitalis fekélybetegségben (fennálló digitalis fekélyek vagy pedig az előző egy évben a kórelőzményben szereplő digitalis fekélyek) szenvedő betegeknél. Az AC-052-331 vizsgálatban a betegeknek legalább egy, nemrégiben kialakult digitalis fekélye kellett, hogy legyen, és mindkét vizsgálatban egyformán a betegek 85%-ának volt digitalis fekélybetegsége a vizsgálat megkezdésekor. Négyhetes, naponta kétszeri 62,5 mg-os boszentánadaggal történő kezelést követően mindkét vizsgálatban a naponta kétszeri 125 mg-os fenntartó adagokat tanulmányozták. A kettős vak kezelés időtartama az AC-052-401 vizsgálatban 16 hét, az AC-052-331 vizsgálatban pedig 24 hét volt.

A szisztémás szklerózis és digitalis fekélyek egyidejű, egyéb gyógyszerekkel történő háttérkezelését engedélyezték, ha a kezelés a vizsgálat kezdetét megelőző legalább 1 hónap alatt és a kettős vak vizsgálat alatt is változatlan volt.

Mindkét vizsgálat primer végpontja a vizsgálat megkezdése és végpontja között kialakult új digitalis fekélyek száma volt. A boszentánkezelés következtében a kezelés időtartama alatt kevesebb digitalis fekély alakult ki, mint a placebo esetén. Az AC-052-401 vizsgálatban 16-hetes kettős vak kezelés alatt a boszentánnal kezelt csoport betegeinél átlagosan 1,4, míg a placebo-csoportnál átlagosan 2,7 új digitalis fekély jelentkezett ( $p = 0,0042$ ). Az AC-052-331 vizsgálatban 24-hetes kettős vak kezelés alatt a megfelelő csoportokban 1,9, illetve 2,7 új digitalis fekély jelentkezett ( $p = 0,0351$ ). A boszentánnal kezelt betegeknél, a placebóval kezelt betegekhez képest, mindkét vizsgálatban kisebb valószínűséggel jelentkeztek új digitalis fekélyek, és az egyes, egymás után kialakuló új digitalis fekélyek hosszabb idő múltán jelentkeztek. A boszentánnak az új digitalis fekélyek számának csökkenésére gyakorolt hatása kifejezettebb volt azoknál a betegeknél, akiknek egyidejűleg több digitalis fekélyük volt.

A boszentán digitalis fekélyek gyógyulási időtartamára gyakorolt hatását egyik vizsgálatban sem észlelték.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A boszentán farmakokinetikáját elsősorban egészséges alanyokon dokumentálták. A betegekre vonatkozó, korlátozott mennyiségű adat azt mutatja, hogy a PAH-ban szenvedő felnőttek esetén a boszentán-expozíció az egészséges alanyokénak hozzávetőleg kétszerese.

Egészséges alanyok esetén a boszentán farmakokinetikája dózis- és időfüggőnek bizonyult. A clearance és az eloszlási térfogat az intravénás dózis emelésével csökken, az idővel pedig növekszik. Szájon át történő alkalmazás esetén a szisztémás gyógyszerexpozíció 500 mg-os adagig dózisarányos.



Az orális dózis további emelése esetén a  $C_{max}$  és az AUC az alkalmazott dózissal arányosnál kisebb mértékben növekszik.

### Felszívódás

Egészséges alanyok esetén a boszentán abszolút biohasznosulása kb. 50%, étkezéstől függetlenül. Plazmakoncentrációja kb. 3–5 óra után éri el a legmagasabb szintet.

### Eloszlás

A boszentán nagymértékben (> 98%) kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz. A boszentán nem jut be a vörösvértestekbe.

250 mg-os intravénás dózis esetén kb. 18 literes eloszlási térfogat ( $V_{ss}$ ) volt megállapítható.

### Biotranszformáció és elimináció

Egyszeri, 250 mg-os intravénás dózis után a clearance 8,2 l/óra. A végső eliminációs felezési idő ( $t_{1/2}$ ) 5,4 óra.

Többszörös dózis esetén a boszentán plazmakoncentrációja fokozatosan az egyszeri adag alkalmazása utáni érték 50–65%-ára csökken. Ez valószínűleg a metabolizációt végző májenzimek autoindukciójának tudható be. Az egyensúlyi állapot 3–5 napon belül következik be.

A boszentán kiválasztása a májban a CYP2C9 és CYP3A4 citokróm P450 izoenzimek által végzett metabolizáció után az epén keresztül történik. A vizeletben a szájon át alkalmazott adag kevesebb, mint 3%-a jelenik meg.

A boszentánból három metabolit képződik, melyek közül csak egy farmakológiailag aktív. Ez a metabolit jórészt változatlan formában, az epével ürül. Felnőtt betegek esetén az aktív metabolittal szembeni expozíció magasabb, mint egészséges alanyoknál. A kolesztázis jeleit mutató betegeknél az aktív metabolittal szembeni expozíció magasabb lehet.

A boszentán indukálja a CYP2C9 és a CYP3A4, valamint feltehetőleg a CYP219 izoenzimet és a P-glikoproteint. *In vitro* májsejtkultúrákban a boszentán gátolja az epesóexport-pumpa működését.

Az *in vitro* adatok tanúsága szerint a boszentánnak a vizsgált CYP izoenzimek (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4) esetén nincs jelentős gátló hatása. A boszentán ezért várhatóan nem növeli a felsorolt izoenzimek által metabolizált gyógyszerek plazmakoncentrációját.

### A gyógyszerformák összehasonlítása

Egy keresztezett elrendezésű farmakokinetikai vizsgálatban (AC-052-116) 16 egészséges, felnőtt alany 62,5 mg boszentánt kapott a 62,5 mg-os filmtabletta vagy 64 mg-ot a 32 mg-os diszpergálódó tablettával. A diszpergálódó tablettával végzett kezelést követően a boszentán-expozíció alacsonyabb volt, mint a filmtabletta esetében (az  $AUC_{0-\infty}$  értékek mértani átlagának hányadosa 0,87 [90% CI: 0,78, 0,97] volt). A boszentán  $T_{max}$  és  $t_{1/2}$  értékeit nem befolyásolta számottevően a gyógyszerforma.

### Farmakokinetika speciális populációkban

Az egyes változók vizsgált tartományában kapott eredmények alapján a felnőtt populációban a nem, a testsúly, az etnikai hovatartozás és a kor függvényében várhatóan nem változik jelentős mértékben a boszentán farmakokinetikája.

### Gyermekek

A farmakokinetikai vizsgálatokat 4 klinikai vizsgálatban (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 és FUTURE-4; lásd 5.1 pont) végezték gyermekkorú betegeken. A 2 éves kor alatti gyermekek esetében

korlátozottan rendelkezésre álló adatok következtében, ebben a korcsoportban a farmakokinetika nem kellően jellemzett.

A szájon át alkalmazott boszentán filmtabletta gyógyszerforma egyszeres és többszörös dózisainak az AC-052-356 (BREATHE-3) vizsgálatban értékelt farmakokinetikáját PAH-ban szenvedő 19, 3 és 15 év közötti gyermekek a testsúlynak megfelelő naponta kétszer 2 mg/kg dózissal vizsgálták. Ebben a vizsgálatban, a boszentán-expozíció a boszentán ismert autoinduktív tulajdonságainak megfelelő módon az idővel csökkent. A naponta kétszer 31,25 mg-os, 62,5 mg-os és 125 mg-os dózist kapó, gyermekkorú betegek esetén a boszentán átlagos AUC (CV%) értéke 3496 (49), 5428 (79), illetve 6124 (27) ng·h/ml volt. Ezek alacsonyabbak a naponta kétszer 125 mg-os adagot kapó, PAH-ban szenvedő felnőtt betegek esetén mért 8149 (47) ng·h/ml értéknél. A szisztémás boszentán-expozíció egyensúlyi állapotban a 10–20 kg-os, 20–40 kg-os és > 40 kg-os gyermekcsoportokban a felnőtteknél mért expozíció 43, 67 illetve 75%-át érte el.

Az AC-052-365 (FUTURE 1) vizsgálatban 36, 2-11 év közötti, PAH-ban szenvedő gyermeket diszpergálódó tablettával kezeltek. Semmilyen dózisarányosságot nem figyeltek meg. Egyensúlyi állapotban a boszentán plazmakoncentráció és AUC értéke hasonló volt a 2 és a 4 mg/kg-os szájon át adott adagokkal (AUC<sub>τ</sub>: 3577 ng·h/ml és 3371 ng·h/ml rendre a naponta kétszer 2 mg/kg és a naponta kétszer 4 mg/kg csoportokban). Ezeknél a gyermekkorú betegekénél a boszentán-expozíció átlagosan fele volt a felnőttek expozíciós idejéhez képest naponta kétszer 125 mg-os fenntartó dózis esetében, habár nagy átfedést mutatott a felnőttek expozíciós idejével.

A diszpergálódó tablettákat alkalmazó AC-052-373 (FUTURE 3) vizsgálatban a naponta kétszer 2 mg/kg-al kezelt betegek esetében a boszentán-expozíció összemérhető volt a FUTURE 1 vizsgálatbelivel. A teljes populációban (n = 31) a naponta kétszer 2 mg/kg 8535 ng·h/ml napi boszentán-expozíciót és 4268 ng·h/ml (CV: 61%) AUC<sub>τ</sub> értéket eredményezett. A 3 hónapos és 2 éves kor közötti begeteknél a napi boszentán-expozíció 7879 ng·h/ml, míg az AUC<sub>τ</sub> érték 3939 ng·h/ml (CV: 72%) volt. A 3 hónapos és 1 éves kor közötti betegekénél (n = 2) az AUC<sub>τ</sub> érték 5914 ng·h/ml (CV: 85%), míg az 1 és 2 éves kor közötti betegekénél (n = 7) 3507 ng·h/ml (CV: 70%) érték volt. A 2 évesnél idősebb betegekénél (n = 22) a napi boszentán-expozíció 8820 ng·h/ml, míg az AUC<sub>τ</sub> érték 4410 ng·h/ml (CV: 58%) volt. A naponta háromszor 2 mg/kg-os boszentán dózis nem emelte az expozíciót; a napi boszentán-expozíció 7275 ng·h/ml (CV: 83%, n = 27) volt.

A BREATHE-3, FUTURE 1 és FUTURE-3 vizsgálatok eredményei alapján úgy tűnik, hogy a boszentán-expozíció gyermekkorú betegekben alacsonyabb adagoknál éri el az egyensúlyi állapotot mint a felnőtt betegekben, és a gyermekkorú betegekben a naponta kétszer adott 2 mg/kg-os dózissal magasabb adagok (naponta kétszer 4 mg/kg vagy naponta háromszor 2 mg/kg) nem eredményeznek nagyobb mértékű boszentán-expozíciót.

Az újszülötteken folytatott AC-052-391 (FUTURE 4) vizsgálatban a boszentán koncentráció lassan és folyamatosan emelkedett az első adagolási periódus alatt, alacsony expozíciót eredményezve (AUC<sub>0-12</sub> teljes vérben: 164 ng·h/ml, n = 11). Dinamikus egyensúlyi állapotban az AUC<sub>τ</sub> érték 6165 ng·h/ml (CV: 133%, n = 7) volt, amely hasonló a felnőtt PAH-ban szenvedő betegek esetében naponta kétszer 125 mg-os adag mellett megfigyelt expozícióhoz 0,6-es vér/plazma megoszlási hányadost figyelembe véve.

Az eredmények hepatotoxicitási vonatkozásai nem ismertek. A beteg neme és intravénás epoprosztenol együttes alkalmazása nem volt lényeges hatással a boszentán farmakokinetikájára.

#### *Májkárosodás*

Enyhe májműködési zavar (Child-Pugh A stádium) esetén nem figyeltek meg releváns változást a farmakokinetikában. Egyensúlyi állapotban a boszentán AUC értéke 9%-kal, a Ro 48-5033 aktív metabolit AUC értéke 33%-kal volt magasabb az enyhe májelégtelenségben szenvedők esetén, mint az egészséges önkéntesek szervezetében.

A májműködés közepes fokú (Child-Pugh B stádiumú) károsodásának a boszentán és legfőbb, Ro 48-5033 metabolitjának farmakokinetikájára gyakorolt hatását 5, portális hipertenzióval és

Child-Pugh B stádiumú májkárosodással társult pulmonális hipertóniában szenvedő, továbbá 3, egyéb okból kialakult PAH-ban szenvedő, ép májműködésű betegen elvégzett vizsgálatban értékelték. A Child-Pugh B-stádiumú májkárosodásban szenvedő betegeknél a boszentán AUC értékének átlaga (95% CI) dinamikus egyensúlyi állapotban 360 (212–613) ng·h/ml – vagyis 4,7-szer magasabb, míg az aktív, Ro 48-5033 metabolit AUC-értékének átlaga (95% CI) 106 (58,4–192) ng·h/ml – vagyis 12,4-szer magasabb volt, mint az ép májműködésű betegeknél (akiknél a boszentán AUC értékének átlaga [95% CI] 76,1 [9,07–638] ng·h/ml; a Ro 48-5033 AUC átlagértéke [95% CI] 8,57 [1,28–57,2] ng·h/ml). Bár a beválasztott betegek száma korlátozott volt és nagyfokú variabilitást mutattak, ezek az adatok azt jelzik, hogy a májműködés közepes fokú (Child-Pugh B stádiumú) károsodásában szenvedő betegeknél jelentősen nő a boszentán- és legfőbb, Ro 48-5033 metabolitja expozíciója.

A boszentán farmakokinetikáját Child-Pugh C stádiumú májelégtelenségben szenvedő betegek esetén nem vizsgálták. A Tracleer alkalmazása közepes vagy súlyos (Child-Pugh B vagy C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

#### *Veseelégtelenség*

A súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance 15–30 ml/perc) szenvedő betegek esetén kb. 10%-kal csökkent a boszentán plazmakoncentrációja. E betegek esetén a boszentánmetabolitok plazmakoncentrációja kb. kétszerese volt a normál veseműködéssel rendelkező alanyokénak. A veseelégtelenségben szenvedők esetén nincs szükség az adag módosítására. Dialíziskezelésben részesülő betegekre vonatkozó specifikus klinikai adatok nem állnak rendelkezésre. A fizikokémiai tulajdonságokat és a nagyfokú fehérjekötődést figyelembe véve nem várható, hogy a dialízis jelentős boszentánmennyiséget távolít el a keringésből (lásd 4.2 pont).

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Egy, a karcinogenitást vizsgáló, két évig tartó, egereken végzett kísérlet során az embereknél a terápiás dózissal elért plazmakoncentráció 2–4-szerese mellett a hímek esetén megnövekedett a hepatocelluláris adenómák és karcinómák jelentkezésének összesített gyakorisága, a nőstényeknél azonban nem mutatkozott ilyen hatás. Patkányok esetén a boszentán 2 éven keresztül, szájon át történő alkalmazása az embereknél a terápiás dózissal elért plazmakoncentráció kb. 9–14-szerese mellett kismértékű, de szignifikáns növekedést hozott a pajzsmirigy folliculáris adenómák és -karcinómák jelentkezésének összesített gyakoriságában a hímek esetén, de nőstényeknél nem. A boszentán genotoxicitási vizsgálatai negatív eredménnyel zárultak. A boszentán a patkányoknál a pajzsmirigyhormon-egyensúly enyhe zavarát okozta. Emberek esetén azonban semmi sem utal arra, hogy a boszentán hatással lenne a pajzsmirigy működésére (tiroxin, TSH).

A boszentán hatása a mitokondriális funkcióra nem ismert.

A terápiás dózissal embereknél elért plazmakoncentráció másfélszeresét meghaladó szinten a boszentán a patkányok esetén teratogénnek bizonyult. A teratogén hatások, köztük a fej, a pofa és a nagyerek fejlődési rendellenességei dózisfüggőek voltak. A más ET-receptorantagonisták hatására és az ET-kiütött (knock-out) egereken megfigyelhető fejlődési rendellenességekkel való hasonlatosság gyógyszercsoport-hatást jelez. Fogamzóképes nők esetén meg kell tenni a megfelelő óvintézkedéseket (lásd 4.3, 4.4 és 4.6 pont).

Rágcsálónál kapcsolatot mutattak ki endothelin receptor antagonisták krónikus alkalmazása és testicularis tubularis atrophia valamint csökkent termékenység között.

Hím és nőstény patkányokon végzett termékenységi vizsgálatok során nem gyakorolt kimutatható hatást a spermaszámra, azok motilitására és életképességére, illetve a párzási teljesítményre és a termékenységre a várható terápiás szint 21-szeresének (hímek), illetve 43-szorosának (nőstények) megfelelő expozíció során. Nem tapasztaltak továbbá sem a beágyazódás előtti, sem a beágyazódott embrió fejlődésére gyakorolt mellékhatásokat.

A testicularis tubularis atrophia előfordulásának enyhe emelkedését tapasztalták már 125 mg/kg/nap alacsony dózis mellett (hozzávetőleg 4-szerese a maximális ajánlott humán adagnak [MRHD] és a

legalacsonyabb tesztelt dózis) 2 éven keresztül szájon át boszentánt kapó patkányok esetében, de nem észlelték az olyan magas dózisokban, mint 1500 mg/kg/nap (hozzávetőleg 50-szerese az MRHD-nek) 6 hónapon keresztül. Egy fiatal patkányokon végzett toxicitási vizsgálatban, melyben a patkányokat a születés utáni 4. naptól felnőttkorig kezelték, a herék és mellékherék abszolút tömegének csökkenését, valamint a mellékherékben a spermaszám csökkenését figyelték meg a terápia elhagyása után. A mellékhatást még nem okozó szint 21-szeres (születés utáni 21. napon), illetve 2,3-szeres (születés utáni 69. napon) volt a humán terápiás expozícióhoz képest.

Mindazonáltal, nem volt kimutatható hatással az általános fejlődésre, növekedésre, szenzoros és kognitív funkciókra, valamint a reprodukciós teljesítményre a humán terápiás dózis 7-szerese (hímek) és 19-szerese (nőstények) esetében sem a születést követő 21. napon. Felnőtt korban (születést követő 69. nap) sem tapasztalták a boszentán káros hatását a PAH-ban szenvedő utódok terápiás expozícióját 1,3-szeresen (hímek) és 2,6-szeresen (nőstények) meghaladó esetekben.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mikrokristályos cellulóz  
Vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát  
Kroszkarmellóz-nátrium  
Vízmentes kolloid szilícium-dioxid  
Tartársav  
Tutti-frutti aroma  
Aszpartám (E951)  
Aceszulfám-kálium  
Magnézium-sztearát

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

5 év

Az elosztott diszpergálódó tabletták megmaradt részei szobahőmérsékleten tárolhatók és 7 napon belül felhasználandók.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

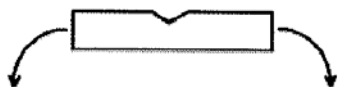
14 diszpergálódó tabletták alumínium/alumínium fedőfóliás buborékcsoomagolásban.  
A kartondobozok 56 diszpergálódó tablettát tartalmaznak.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

A diszpergálódó tabletták gyermekbiztos buborékcsoomagolásban találhatók.

Minden egyes diszpergálódó tablettát vízben oldható, és ezáltal folyékony gyógyszer jön létre, kevés vizet tartalmazó kanálba helyezve a tablettát és a teljes tabletták befedéséhez elegendő vizet használva. A tabletták teljes feloldódása után a folyadékot be kell adni a betegnek.

Amennyiben szükséges, a diszpergálódó tablettát a bevágások mentén eltörve részekre osztható. Tartsa a tablettát a hüvelykujja és a mutatóujja között mindkét oldalon az egyik vonal mentén, a törővonallal felfelé tartva, majd törje el a tablettát a vonal mentén (lásd az alábbi ábrát).



Az elosztott diszpergálódó tablettát megmaradt részeit szobahőmérsékleten lehet tárolni és 7 napon belül fel kell használni.

#### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

#### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/220/006

#### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2002. május 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. április 20.

#### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV  
Bedrijvenlaan 1  
2800 Mechelen  
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket, beleértve a májműködés befolyásolására vonatkozó jelentéseket is, a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

*Ellenőrzött elosztási rendszer:*

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles megegyezni a felelős országos hatósággal egy ellenőrzött elosztási rendszer részleteit illetően, és köteles ezt a programot az egész országban bevezetni azért, hogy a gyógyszer rendelése előtt biztosítsák valamennyi, a Tracleert felírni és/vagy kiadni szándékozó orvos és gyógyszerész számára a gyógyszer felírásához szükséges csomagot, amely a következőket tartalmazza:

- a Tracleerrel kapcsolatos információk,
- Betegtájékoztató füzet/Betegfigyelmeztető kártya

A Tracleerről adott információknak a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmazniuk:

- Hogy a Tracleer állatokban teratogén hatású.
  - o Terhes nőknél történő alkalmazása ellenjavallt.
  - o Hatékony fogamzásgátlás szükséges.
  - o A Tracleer kölcsönhatásba lép a hormonális fogamzásgátlókkal.
  - o Fogamzóképes nőknél havonként terhességi teszt végzése ajánlott.
- Hogy a Tracleer májkárosító hatású.
  - o A Tracleer ellenjavallt azoknál a betegeknél, akiknek Child-Pugh B vagy C stádiumú, közepes vagy súlyos májkárosodásuk van.
  - o Májfunkciós vizsgálatok végzése szükséges:
    - A kezelés megkezdése előtt.
    - A kezelés teljes időtartama alatt, havi rendszerességgel.
    - Két héttel az adag bármilyen emelését követően.
  - o A májfunkció gondos monitorozása és az adag módosítása szükséges, ha a májfunkciós értékek a normálérték felső határának (NFH) 3-szorosa fölé emelkednek:
    - $>3$  és  $\leq 5 \times$  NFH: a méréseket meg kell ismételni, és ha ez megerősíti az eredményt, csökkenteni kell a napi adagot, vagy meg kell szakítani a kezelést, és a májfunkciót legalább 2 hetente monitorozni kell.
    - $>5$  és  $\leq 8 \times$  NFH: a méréseket meg kell ismételni, és ha ez megerősíti az eredményt, meg kell szakítani a kezelést, és a májfunkciót legalább 2 hetente monitorozni kell.

A fent leírt körülmények között, ha az enzimszintek visszatérnek a kezelés előtti értékekhez, meg lehet fontolni a Tracleer további vagy újbóli alkalmazását.
  - $>8 \times$  NFH vagy a fentiek a májkárosodás klinikai tüneteivel együtt: meg kell szakítani a kezelést. A Tracleer újbóli alkalmazása nem jöhet számításba.
- Hogy a Tracleer-kezelés hemoglobin-koncentráció csökkenéssel jár.
  - o A vérkép monitorozása szükséges:
    - A kezelés megkezdése előtt.
    - Az első 4 hónap folyamán havonta.
    - Ezt követően pedig negyedévenként.
- Hogy a Tracleer-kezelés spermaszám csökkenéssel járhat.
- Hogy a Tracleer és a ciklosporin együttes alkalmazása ellenjavallott.

A betegtájékoztatónak a következő információkat kell tartalmaznia:

- Hogy a Tracleer állatokban teratogén hatású.
- Hogy terhes nők nem szedhetik a Tracleert.
- Hogy a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.
- Hogy a hormonális fogamzásgátlók egymagukban nem hatásosak.
- Hogy rendszeres terhességi tesztek szükségesek.
- Hogy a Tracleer csökkenti a hemoglobinszintet és rendszeres vérvizsgálat szükséges.
- Hogy a Tracleer májkárosodást okoz és a májfunkció rendszeres ellenőrzése szükséges.

A Betegfigyelmeztető kártya:

- A Betegfigyelmeztető kártya célja, hogy ráirányítsa a beteg figyelmét a rendszeres vérvizsgálat szükségességére a májfunkciók ellenőrzése érdekében.



- A Betegfigyelmeztető kártya célja, hogy tájékoztassa a beteget a terhesség megelőzésének és egy hatékony fogamzásgátló módszer kiválasztásának szükségességéről.
- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

Leírás	Lejárat napja
Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): AC-052-516-os vizsgálat: A pulmonáris artériás hipertenzió lefolyásának és kimenetének vizsgálata gyermekeknél és serdülőknél valós klinikai körülmények között, hosszú távú biztonságossági és betegség kimenetére vonatkozó, PAH-ban szenvedő gyermekkori betegek esetében (A prospektív megfigyelési feljegyzések rendszeres áttekintése)	3 évente benyújtandó

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK  
14, 56 ÉS 112 TABLETTÁT TARTALMAZÓ KARTONDOBOZ**

**KÜLSŐ DOBOZ/BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tracleer 62,5 mg filmtabletta

boszentán

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

62,5 mg boszentán (monohidrát formájában) filmtablettánként

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 filmtabletta  
56 filmtabletta  
112 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS  
MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT  
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Tracleer 62,5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK  
56 ÉS 112 TABLETTÁT TARTALMAZÓ KARTONDOBOZ**

**KÜLSŐ DOBOZ/BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tracleer 125 mg filmtabletta

boszentán

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

125 mg boszentán (monohidrát formájában) filmtablettánként

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

56 filmtabletta

112 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS  
MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT  
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Tracleer 125 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK  
56 TABLETTÁT TARTALMAZÓ KARTONDOBOZ**

**KÜLSŐ DOBOZ/BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tracleer 32 mg diszpergálódó tableta

boszentán

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

32 mg boszentán (monohidrát formában) diszpergálódó tablettánként

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Aszpartám (E951), további információért olvassa el a betegtájékoztatót

Az aszpartám (E951) a fenilketonúriában szenvedő személyek számára ártalmas lehet

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

56 diszpergálódó tableta (14 x 4)

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.



**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/220/006

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Tracleer 32 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**56 TABLETTÁT TARTALMAZÓ KARTONDOBOZ**

**KÜLSŐ DOBOZ ÉS GYÓGYSZERESÜVEG-CÍMKE/ GYÓGYSZERES ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tracleer 62,5 mg filmtabletta

boszentán

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

62,5 mg boszentán (monohidrát formában) filmtablettánként

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

56 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Ne nyelje le a nedvességmegkötő anyagot

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

Az első felbontást követően 30 napon belül használja fel

Felbontás dátuma:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/220/007

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Tracleer 62,5 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**56 TABLETTÁT TARTALMAZÓ KARTONDOBOZ**

**KÜLSŐ DOBOZ ÉS GYÓGYSZERESÜVEG-CÍMKE/ GYÓGYSZERES ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tracleer 125 mg filmtabletta

boszentán

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

125 mg boszentán (monohidrát formában) filmtablettánként

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

56 filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Ne nyelje le a nedvességmegkötő anyagot

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

Az első felbontást követően 30 napon belül használja fel

Felbontás dátuma:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/02/220/008

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Tracleer 125 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tracleer 62,5 mg tableta

boszentán

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Janssen-Cilag Int

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tracleer 125 mg tableta

boszentán

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Janssen-Cilag Int

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tracleer 32 mg diszpergálódó tableta

boszentán

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Janssen-Cilag Int

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



**BETEGFIGYELMEZTETŐ KÁRTYA**

((Első oldal))

**Fontos biztonsági figyelmeztetések a Tracleer (boszentán) kezelésben részesülő betegek számára**

Ez a kártya fontos tudnivalókat tartalmaz a Tracleer-rel kapcsolatban. Kérjük, hogy a kezelés elkezdése előtt figyelmesen olvassa végig.

Az Ön neve: \_\_\_\_\_

A gyógyszert felíró orvos: \_\_\_\_\_

Ha a Tracleerrel kapcsolatban kérdése van, forduljon orvosához.

Janssen-Cilag International NV

((Hátsó oldal))

**Fogamzásgátlás**

Védekezik-e jelenleg a teherbeesés ellen?

 Igen Nem

Ha igen, sorolja fel a használt készítményeket ill. módszereket:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

A következő vizitre vigye magával ezt a kártyát, és mutassa meg orvosának / nőgyógyászának. Ily módon az orvos tanácsot adhat Önnek arra vonatkozóan, hogy szükséges-e kiegészítő vagy alternatív fogamzásgátló eljárásokat alkalmaznia.

((1. belső oldal))

**Ha Ön fogamzóképes nő,  
akkor olvassa el figyelmesen ezt az oldalt!****Terhesség**

A Tracleer károsíthatja a magzat fejlődését. Ezt szem előtt tartva, ne vegyen be Tracleer-t, ha Ön terhes, illetve a Tracleer szedésének ideje alatt ne essen teherbe.

Ráadásul, ha Ön a tüdő ereiben lévő magas vérnyomásban (pulmonális hipertónia) szenved, a terhesség nagymértékben súlyosbíthatja betegségét. Ha azt gyanítja, hogy terhes, forduljon orvosához vagy nőgyógyászához.

**Fogamzásgátlás**

A hormonális fogamzásgátlás (pl. szájon át szedhető fogamzásgátló tabletták, hormoninjekciók, hormon-tartalmú beültethető fogamzásgátlók vagy bőrtapaszkok) Tracleer-t szedő nők esetében nem előzi meg megbízhatóan a terhességet. A hormonális fogamzásgátlás ezen módszerein kívül mechanikus születésszabályozó eljárást (óvszert, pesszáriumot, gyógyszeres hüvelyszivacsot) is alkalmaznia kell. Esetleges kérdéseit feltétlenül beszélje meg orvosával vagy nőgyógyászával. Töltse ki a hátlapon feltüntetett rovatokat. A következő vizitre vigye magával a kártyát és mutassa meg orvosának/nőgyógyászának.

A Tracleer szedésének elkezdése előtt, továbbá a kezelés ideje alatt havonta terhességi tesztet kell végezni, még abban az esetben is, ha Ön úgy gondolja, hogy nem terhes.

Az első, havonta végzendő teszt dátuma: \_\_\_\_\_

((2. belső oldal))

**Májfunkciós laboratóriumi vizsgálat**

Egyes Tracleer-kezelésben részesülő betegek májfunkciós vizsgálata májműködési zavarokat mutatott. A kezelés alatt kezelőorvosa a májműködés ellenőrzése érdekében rendszeresen vérvizsgálatra küldi Önt.

**Ne feledkezzen meg a májműködés havonkénti vérvizsgálatáról. Dózisnövelés esetén 2 hét után kiegészítő vizsgálatot kell végezni.**

Az első havi vérvizsgálat dátuma: \_\_\_\_\_

A májműködés havi ellenőrzésének ütemezése:

 Jan.: \_\_\_\_\_ Máj.: \_\_\_\_\_ Szept.: \_\_\_\_\_ Febr.: \_\_\_\_\_ Jún.: \_\_\_\_\_ Okt. : \_\_\_\_\_ Márc.: \_\_\_\_\_ Júl.: \_\_\_\_\_ Nov.: \_\_\_\_\_ Ápr.: \_\_\_\_\_ Aug.: \_\_\_\_\_ Dec.: \_\_\_\_\_

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Tracleer 62,5 mg filmtabletta boszentán

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Tracleer és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tracleer szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tracleer-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tracleer-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Tracleer és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Tracleer tabletták boszentánt tartalmaznak, amely blokkolja a természetesen előforduló, érszűkítő hatású endotelin-1 (ET-1) nevű hormont. A Tracleer ezért értágító hatású, és az „endotelinreceptor antagonistá” nevű gyógyszercsoportba tartozik.

A Tracleer-t a következő betegségek kezelésére használják:

- **Pulmonális artériás hipertónia (PAH):** a PAH olyan betegség, amely a tüdő vérereinek súlyos szűkületével jár, ezáltal azoknak a vérereknek a magas nyomását idézi elő, amelyek a szív felől a tüdőbe szállítják a vért (tüdőartériák). Ez a nyomás csökkenti a tüdőben a vérbe jutó oxigén mennyiségét, és ezzel megnehezíti a testmozgást. A Tracleer tágítja a tüdőartériákat, így a szív könnyebben pumpálja a vért rajtuk keresztül. Ennek következtében csökken a vérnyomás és a tünetek enyhülnek.

A Tracleer-t a III. súlyossági osztályú PAH-ban szenvedő betegek kezelésére használják a fizikai aktivitás kapacitásának (a testmozgásra való képesség) növelésére és a tünetek enyhítésére. Az „osztály” a betegség súlyosságát jelzi: a „III. osztály” a testmozgás jelentős korlátozását jelenti. Némileg a II. osztályú PAH-ban szenvedő betegek tünetei is enyhültek. A „II. osztály” a testmozgás enyhe korlátozását jelenti. A PAH, amely esetében a Tracleer javallott, lehet:

- elsődleges (ismeretlen eredetű vagy öröklődő);
  - szkleroderma által okozott (más néven szisztémás szklerózis, egy olyan betegség, amelyben a bőrt és más szerveket megtartó kötőszövet növekedése rendellenes);
  - kongenitális (veleszületett) szívrendellenességek által okozott, amelyben söntök (rendellenes átjárók) kóros véráramlást okoznak a szívben és a tüdőben.
- **Ujjakon és lábujjakon megjelenő fekélyek (sebek) esetén:** a szkleroderma nevű betegségben szenvedő felnőtt személyek részére. A Tracleer csökkenti az ujjakon és a lábujjakon újonnan megjelenő fekélyek számát.

## 2. Tudnivalók a Tracleer szedése előtt

### Ne szedje a Tracleer-t

- **ha allergiás a boszentánra** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- **ha májbetegségben szenved** (kérdezze meg kezelőorvosát)
- **ha terhes vagy teherbe eshet**, mert nem használ megbízható fogamzásgátló módszert. Kérjük, olvassa el a „Fogamzásgátlás” és az „Egyéb gyógyszerek és a Tracleer” pontban található információkat
- **ha ciklosporin A-t szed** (szervátültetések után és pikkelysömör kezelésére alkalmazzák)

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezek bármelyike érvényes Önre.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

#### Kezelőorvosa az alábbi vizsgálatokat fogja elvégezni a kezelés előtt

- májfunkció ellenőrzését vérvizsgálattal
- vérképvizsgálatot vérszegénység (alacsony hemoglobinszint) kizárására
- terhességi tesztet, ha Ön fogamzóképes nőbeteg

Egyes, Tracleer-kezelésben részesülő betegek májfunkciós vizsgálata májműködési zavarokat és vérszegénységet (alacsony hemoglobinszintet) mutatott.

#### Kezelőorvosa az alábbi vizsgálatokat fogja elvégezni a kezelés alatt

A Tracleer-kezelés alatt kezelőorvosa a májműködés és a hemoglobinszint ellenőrzése érdekében rendszeres vérvételre küldi majd Önt.

A vizsgálatok elvégzéséhez kérjük, nézze át a Betegfigyelmeztető kártyát (a Tracleer tabletták dobozában). Különösen fontos, hogy a Tracleer szedése alatt részt vegyen ezeken a rendszeres vérvizsgálatokon. Javasoljuk, hogy a Betegfigyelmeztető kártyára jegyezze fel a legutóbbi vizsgálat és a legközelebbi vizsgálat dátumát (kérdezze meg kezelőorvosától), nehogy elfelejtse, mikor kell ismét vizsgálatra mennie.

#### Májfunkció ellenőrzése vérvizsgálattal

A Tracleer-kezelés időtartama alatt havonta kell elvégezni. Dózisnövelés esetén 2 hét után kiegészítő vizsgálatot kell végezni.

#### Vérképvizsgálat a vérszegénység kimutatására

A kezelés első négy hónapjában havonta, ezt követően háromhavonta kell elvégezni, mivel a Tracleer-t szedő betegeknél vérszegénység léphet fel.

Ha az eredmények a szokásostól eltérőek, kezelőorvosa a dózis csökkentése vagy a Tracleer-kezelés felfüggesztése, valamint az okok feltárása érdekében további vizsgálatok elvégzése mellett dönthet.

#### Gyermekek és serdülők

A Tracleer alkalmazása nem ajánlott szisztémás szklerózisban és aktuálisan fennálló Raynaud-kórban szenvedő gyermekkorú betegek esetében. Lásd még: 3. pont, „Hogyan kell szedni a Tracleer-t?”.

#### Egyéb gyógyszerek és a Tracleer

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát az alábbiak szedése esetén:

- ciklosporin A (szervátültetések után és pikkelysömör kezelésére alkalmazzák), amit nem szabad a Tracleer-rel együttesen szedni.
- sziriolimusz vagy takrolimusz, amelyeket szervátültetések után alkalmaznak – ezeket nem javasolt együttesen alkalmazni a Tracleer-rel.
- glibenklamid (cukorbetegségre), rifampicin (tuberkulózis kezelésére), flukonazol (gombás fertőzések ellen), ketokonazol (a Cushing-szindróma kezelésére) vagy nevirapin (HIV kezelésére), mivel ezeket a gyógyszereket nem javasolt a Tracleer-rel együttesen alkalmazni.

- HIV-fertőzés kezelésére használt egyéb gyógyszerek, amelyek Tracleer-rel együtt történő alkalmazása fokozott felügyeletet igényelhet.
- hormonális fogamzásgátlók, ezek ugyanis nem hatásosak, ha kizárólagos fogamzásgátó eljárásként alkalmazza őket a Tracleer szedése során. A Tracleer tabletták dobozában egy Betegfigyelmeztető kártya található, ezt olvassa el figyelmesen. Kezelőorvosa/nőgyógyásza dönti el, hogy milyen fogamzásgátó eljárás megfelelő az Ön számára.
- a tüdő verőereiben lévő magas vérnyomás (pulmonális hipertónia) kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerek: szildenafil és tadalafil;
- warfarin (véralvadásgátló szer);
- szimvasztatin (a vér magas koleszterinszintjének kezelésére alkalmazzák).

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Tracleer nem vagy elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességet. Azonban a Tracleer vérnyomáscsökkenést okozhat, ami szédülést okozhat, befolyásolhatja a látását, illetve a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességét. Tehát ha a Tracleer szedésekor szédül vagy látása elhomályosul, ne vezessen gépjárművet, ne használjon szerszámokat, és ne kezeljen gépeket.

### **Fogamzóképes korú nők**

NE szedjen Tracleer-t, ha terhes vagy terhességet tervez.

### **Terhességi vizsgálatok**

A Tracleer káros hatással lehet a kezelés előtt vagy alatt fogant magzatra. Ha Ön fogamzóképes nő, a kezelőorvosa terhességi vizsgálat elvégzését fogja javasolni a Tracleer szedése előtt és a Tracleer szedése alatt rendszeresen.

### **Fogamzásgátlás**

Ha Ön teherbe eshet, a Tracleer szedése alatt használjon megbízható fogamzásgátló módszert. A Tracleer szedése alatt alkalmazható megbízható fogamzásgátló módszerrel kapcsolatban kezelőorvosától vagy nőgyógyászától kap tanácsot. Mivel a Tracleer szedése megszüntetheti a hormonális (pl. szájon keresztül, injekciós, beültetési vagy a bőrön át, tapasztalható alkalmazott) fogamzásgátlók hatását, ez a módszer önmagában nem megbízható. Ennélfogva, ha Ön hormonális fogamzásgátlót alkalmaz, akkor ezenkívül ún. mechanikus módszert is alkalmaznia kell (pl. női óvszert, pesszáriumot, spermaölő szerrel kezelt szivacsot, vagy férfitartnerének kell óvszert használnia). A Tracleer tabletták csomagolásában találja majd a Betegfigyelmeztető kártyát. Töltse ki ezt a kártyát, és vigye magával a következő orvosi vizsgálatra, hogy kezelőorvosa/nőgyógyásza felmérhesse, szükség van-e megbízható kiegészítő vagy alternatív fogamzásgátló módszerre. Ha Ön fogamzóképes nő, akkor a Tracleer-kezelés alatt havi rendszerességgel terhességi vizsgálat javasolt.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön a Tracleer szedése alatt teherbe esik, vagy a közeljövőben szándékában áll teherbe esni.

### **Szoptatás**

Haladéktalanul **tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat.** Mivel nem tisztázott, hogy a Tracleer bekerül-e az anyatejbe, a Tracleer-kezelés alatt a szoptatás felfüggesztése javasolt.

### **Termékenység**

Ha Ön Tracleer-t szedő férfi beteg, lehetséges, hogy ez a gyógyszer csökkenti a spermaszámát. Nem zárható ki, hogy ez befolyásolja a gyermeknemző képességét. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése vagy aggálya lenne ezzel kapcsolatban.

## **3. Hogyan kell szedni a Tracleer-t?**

A Tracleer-kezelést kizárólag a PAH vagy a szisztémás szklerózis kezelésében jártas orvos kezdeményezheti vagy felügyelheti. A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy

gyógyszerészét.

### **A Tracleer egyidejű bevétele étellel és itallal**

A Tracleer szedhető étkezés közben vagy attól függetlenül.

### **A készítmény ajánlott adagja**

#### **Felnőttek**

Felnőtteknél a kezelés első négy hetében naponta két 62,5 mg-os tablettával kezdődik (reggel és este), majd kezelőorvosa – a Tracleer-re adott reakciójától függően – valószínűleg javasolja az átállást napi kétszer 125 mg-os adagra.

#### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

Az ajánlott adag gyermekek esetében kizárólag a PAH-ra vonatkozik. 1 éves vagy ennél idősebb gyermekeknél a Tracleer-kezelés általában testtömeg-kilogrammonként 2 mg-mal kezdődik naponta kétszer (reggel és este). Kezelőorvosa tanácsot ad majd Önnek az adagolást illetően.

Kérjük, vegye figyelembe, hogy a Tracleer 32 mg-os diszpergálódó tablettá formájában is elérhető, amely megkönnyítheti az adagolást gyermekek és alacsony testsúlyú betegek vagy olyan betegek számára, akiknek a filmtabletta lenyelése nehézséget okoz.

Ha a Tracleer alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek vagy csekélynek érzi, beszéljen kezelőorvosával az adagolás esetleges módosításáról.

#### **Hogyan kell szedni a Tracleer-t?**

A tablettákat (reggel és este) vízzel kell lenyelni. A tabletták bevehetők étkezés közben vagy attól függetlenül.

#### **Ha az előírtnál több Tracleer-t vett be**

Ha az előírtnál több tablettát vett be, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Tracleer-t**

Ha elfelejtette bevenni a Tracleer-t, a lehető leghamarabb pótolja a kimaradt adagot, azután folytassa a tabletták szedését a rendes időszakokban. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletták pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Tracleer szedését**

A Tracleer-kezelés hirtelen megszakítása a tünetek súlyosbodásához vezethet. A Tracleer szedését csak kezelőorvosa utasítására hagyja abba. Kezelőorvosa javasolhatja, hogy a gyógyszer szedésének abbahagyása előtt néhány napig csökkentett adagot szedjen.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Tracleer alkalmazásának legsúlyosabb mellékhatásai:

- kóros májfunkció, amely 10 beteg közül több mint egynél fordulhat elő
- vérszegénység, amely 10 beteg közül legfeljebb egynél fordulhat elő. A vérszegénység következtében esetenként vérátömlesztésre lehet szükség.

A májfunkciót és a vérképet a Tracleer-kezelés ideje alatt folyamatosan ellenőrzik majd (lásd 2. pont). Fontos, hogy ezeket a vizsgálatokat a kezelőorvos elrendelése szerint elvégeztesse.

A májműködés zavarára utaló jelek lehetnek:

- hányinger
- hányás
- láz
- gyomorfájás (hasfájás)
- sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése)
- sötét színű vizelet
- bőrviszketés
- levertség vagy fáradtság (szokatlan fáradtság vagy kimerültség)
- influenzaszerű tünetegyüttes (lázal járó ízületi és izomfájdalom)

Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, **azonnal tájékoztassa kezelőorvosát!**

Egyéb mellékhatások:

**Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint egynél fordulhat elő):**

- Fejfájás
- Ödéma (a lábak és a bokák feldagadása vagy a folyadék-visszatartás egyéb jelei)

**Gyakori (10 beteg közül legfeljebb egynél fordulhat elő):**

- Kipirulás vagy bőrpír
- Túlérzékenységi reakciók (többek közt a bőr gyulladása, viszketés és bőrküetés)
- Gastroözofoágális reflux betegség (savas reflux)
- Hasmenés
- Ájulás
- Szívdobogás (gyorsabb vagy szabálytalan szívverés)
- Alacsony vérnyomás
- Orrdugulás

**Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb egynél fordulhat elő):**

- A vérlemezék alacsony száma (trombocitopénia)
- A fehérvérsejtek alacsony száma a vérben (neutropénia/leukopénia)
- A májműködést értékelő laboratóriumi vizsgálati eredmények emelkedése májgyulladással (hepatitisz), ideértve a mögöttes májgyulladás fellángolását is, és/vagy sárgasággal (a bőr, illetve a szemfehérje sárga elszíneződése)

**Ritka (1000 beteg közül legfeljebb egynél fordulhat elő):**

- Általános allergiás reakció (anafilaxia), vizenyő, amely leggyakrabban a szemek környékén, az ajkakon, a nyelven illetve a torokban lép fel (angioödéma)
- A máj kötőszövetes átalakulása (májzsugorodás), májelégtelenség (a májműködés súlyos zavara)

Nem ismert gyakorisággal (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg a gyakoriság) homályos látást is jelentettek.

**Mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél**

A Tracleer-rel kezelt gyermekeknél előforduló mellékhatások megegyeznek a felnőtteknél tapasztaltakkal.

## Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a Tracleer-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. Fehér nagy denzitású polietilén gyógyszeres üvegek esetén az első felbontást követő 30 napon belül fel kell használni.

PVC/PE/PVDC/alumínium buboréksomagolás esetén:  
Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Fehér nagy denzitású polietilén gyógyszeres üvegek esetén:  
Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Tracleer?

- **Tracleer 62,5 mg filmtabletta:** A készítmény hatóanyaga a boszentán-monohidrát. 62,5 mg boszentán (monohidrát formában) tablettánként.
- **Egyéb összetevők.** A tablettamag tartalma: kukoricakeményítő, hidegen duzzadó keményítő, karboximetil-keményítő-nátrium (A típusú), povidon, glicerín-dibehenát és magnézium-sztearát. **A filmbevonat** tartalma: hipromellóz, glicerín-triacetát, talkum, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172) és etilcellulóz.

### Milyen a Tracleer külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tracleer 62,5 mg filmtabletta narancs-fehér, kerek, filmbevonatú tabletták, egyik oldalán „62,5” jelzéssel.

**14 filmtabletta PVC/PE/PVDC/alumínium buboréksomagolásban.** 14, 56 vagy 112 filmtablettát tartalmazó dobozok (Tracleer 62,5 mg filmtabletta).

56 filmtablettát tartalmazó **fehér nagy denzitású polietilén gyógyszeres üvegek szilikagél nedvességmegkötő anyaggal.** 56 filmtablettát tartalmazó dobozok (Tracleer 62,5 mg filmtabletta). Ne nyelje le a nedvességmegkötő anyagot.

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.



**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

**Gyártó**

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

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV  
Bedrijvenlaan 1  
2800 Mechelen  
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd  
Tel: +44 208 987 3333

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Tracleer 125 mg filmtabletta boszentán

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Tracleer és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tracleer szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tracleer-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tracleer-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Tracleer és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Tracleer tabletták boszentánt tartalmaznak, amely blokkolja a természetesen előforduló, érszűkítő hatású endotelin-1 (ET-1) nevű hormont. A Tracleer ezért értágító hatású, és az „endotelinreceptor antagonistá” nevű gyógyszercsoportba tartozik.

A Tracleer-t a következő betegségek kezelésére használják:

- **Pulmonális artériás hipertónia (PAH):** a PAH olyan betegség, amely a tüdő vérereinek súlyos szűkületével jár, ezáltal azoknak a vérereknek a magas nyomását idézi elő, amelyek a szív felől a tüdőbe szállítják a vért (tüdőartériák). Ez a nyomás csökkenti a tüdőben a vérbe jutó oxigén mennyiségét, és ezzel megnehezíti a testmozgást. A Tracleer tágítja a tüdőartériákat, így a szív könnyebben pumpálja a vért rajtuk keresztül. Ennek következtében csökken a vérnyomás és a tünetek enyhülnek.

A Tracleer-t a III. súlyossági osztályú PAH-ban szenvedő betegek kezelésére használják a fizikai aktivitás kapacitásának (a testmozgásra való képesség) növelésére és a tünetek enyhítésére. Az „osztály” a betegség súlyosságát jelzi: a „III. osztály” a testmozgás jelentős korlátozását jelenti. Némileg a II. osztályú PAH-ban szenvedő betegek tünetei is enyhültek. A „II. osztály” a testmozgás enyhe korlátozását jelenti. A PAH, amely esetében a Tracleer javallott, lehet:

- elsődleges (ismeretlen eredetű vagy öröklődő);
  - szkleroderma által okozott (más néven szisztémás szklerózis, egy olyan betegség, amelyben a bőrt és más szerveket megtartó kötőszövet növekedése rendellenes);
  - kongenitális (veleszületett) szívrendellenességek által okozott, amelyben söntök (rendellenes átjárók) kóros véráramlást okoznak a szívben és a tüdőkbén.
- **Ujjakon és lábujjakon megjelenő fekélyek (sebek) esetén:** a szkleroderma nevű betegségben szenvedő felnőtt személyek részére. A Tracleer csökkenti az ujjakon és a lábujjakon újonnan megjelenő fekélyek számát.

## 2. Tudnivalók a Tracleer szedése előtt

### Ne szedje a Tracleer-t

- **ha allergiás a boszentánra** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- **ha májbetegségben szenved** (kérdezze meg kezelőorvosát)
- **ha terhes vagy teherbe eshet**, mert nem használ megbízható fogamzásgátló módszert. Kérjük, olvassa el a „Fogamzásgátlás” és az „Egyéb gyógyszerek és a Tracleer” pontban található információkat
- **ha ciklosporin A-t szed** (szervátültetések után és pikkelysömör kezelésére alkalmazzák)

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezek bármelyike érvényes Önre.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

#### Kezelőorvosa az alábbi vizsgálatokat fogja elvégezni a kezelés előtt

- májfunkció ellenőrzését vérvizsgálattal
- vérképvizsgálatot vérszegénység (alacsony hemoglobinszint) kizárására
- terhességi tesztet, ha Ön fogamzóképes nőbeteg

Egyes, Tracleer-kezelésben részesülő betegek májfunkciós vizsgálata májműködési zavarokat és vérszegénységet (alacsony hemoglobinszintet) mutatott.

#### Kezelőorvosa az alábbi vizsgálatokat fogja elvégezni a kezelés alatt

A Tracleer-kezelés alatt kezelőorvosa a májműködés és a hemoglobinszint ellenőrzése érdekében rendszeres vérvételre küldi majd Önt.

A vizsgálatok elvégzéséhez kérjük, nézze át a Betegfigyelmeztető kártyát (a Tracleer tabletták dobozában). Különösen fontos, hogy a Tracleer szedése alatt részt vegyen ezeken a rendszeres vérvizsgálatokon. Javasoljuk, hogy a Betegfigyelmeztető kártyára jegyezze fel a legutóbbi vizsgálat és a legközelebbi vizsgálat dátumát (kérdezze meg kezelőorvosától), nehogy elfelejtse, mikor kell ismét vizsgálatra mennie.

### Májfunkció ellenőrzése vérvizsgálattal

A Tracleer-kezelés időtartama alatt havonta kell elvégezni. Dózisnövelés esetén 2 hét után kiegészítő vizsgálatot kell végezni.

### Vérképvizsgálat a vérszegénység kimutatására

A kezelés első négy hónapjában havonta, ezt követően háromhavonta kell elvégezni, mivel a Tracleer-t szedő betegeknél vérszegénység léphet fel.

Ha az eredmények a szokásostól eltérőek, kezelőorvosa a dózis csökkentése vagy a Tracleer-kezelés felfüggesztése, valamint az okok feltárása érdekében további vizsgálatok elvégzése mellett dönthet.

### Gyermekek és serdülők

A Tracleer alkalmazása nem ajánlott szisztémás szklerózisban és aktuálisan fennálló Raynaud-kórban szenvedő gyermekkorú betegek esetében. Lásd még: 3. pont, „Hogyan kell szedni a Tracleer-t?”.

### Egyéb gyógyszerek és a Tracleer

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát az alábbiak szedése esetén:

- ciklosporin A (szervátültetések után és pikkelysömör kezelésére alkalmazzák), amit nem szabad a Tracleer-rel együttesen szedni.
- sziriolimusz vagy takrolimusz, amelyeket szervátültetések után alkalmaznak – ezeket nem javasolt együttesen alkalmazni a Tracleer-rel.

- glibenklamid (cukorbetegségre), rifampicin (tuberkulózis kezelésére), flukonazol (gombás fertőzések ellen), ketokonazol (a Cushing-szindróma kezelésére) vagy nevirapin (HIV kezelésére), mivel ezeket a gyógyszereket nem javasolt a Tracleer-rel együttesen alkalmazni.
- HIV-fertőzés kezelésére használt egyéb gyógyszerek, amelyek Tracleer-rel együtt történő alkalmazása fokozott felügyeletet igényelhet.
- hormonális fogamzásgátlók, ezek ugyanis nem hatásosak, ha kizárólagos fogamzásgátó eljárásként alkalmazza őket a Tracleer szedése során. A Tracleer tabletták dobozában egy Betegfigyelmeztető kártya található, ezt olvassa el figyelmesen. Kezelőorvosa/nőgyógyásza dönti el, hogy milyen fogamzásgátó eljárás megfelelő az Ön számára.
- a tüdő verőereiben lévő magas vérnyomás (pulmonális hipertónia) kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerek: szildenafil és tadalafil;
- warfarin (véralkotószert);
- szimvasztatin (a vér magas koleszterinszintjének kezelésére alkalmazzák).

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Tracleer nem vagy elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességet. Azonban a Tracleer vérnyomáscsökkenést okozhat, ami szédülést okozhat, befolyásolhatja a látását, illetve a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességét. Tehát ha a Tracleer szedésekor szédül vagy látása elhomályosul, ne vezessen gépjárművet, ne használjon szerszámokat, és ne kezeljen gépeket.

### **Fogamzóképes korú nők**

NE szedjen Tracleer-t, ha terhes vagy terhességet tervez.

### **Terhességi vizsgálatok**

A Tracleer káros hatással lehet a kezelés előtt vagy alatt fogant magzatra. Ha Ön fogamzóképes nő, a kezelőorvosa terhességi vizsgálat elvégzését fogja javasolni a Tracleer szedése előtt és a Tracleer szedése alatt rendszeresen.

### **Fogamzásgátlás**

Ha Ön teherbe eshet, a Tracleer szedése alatt használjon megbízható fogamzásgátló módszert. A Tracleer szedése alatt alkalmazható megbízható fogamzásgátló módszerrel kapcsolatban kezelőorvosától vagy nőgyógyászától kap tanácsot. Mivel a Tracleer szedése megszüntetheti a hormonális (pl. szájon keresztül, injekciós, beültetési vagy a bőrön át, tapaszban alkalmazott) fogamzásgátlók hatását, ez a módszer önmagában nem megbízható. Ennélfogva, ha Ön hormonális fogamzásgátlót alkalmaz, akkor ezenkívül ún. mechanikus módszert is alkalmaznia kell (pl. női óvszert, pesszáriumot, spermaölő szerrel kezelt szivacsot, vagy férfitartnerének kell óvszert használnia). A Tracleer tabletták csomagolásában találja majd a Betegfigyelmeztető kártyát. Töltse ki ezt a kártyát, és vigye magával a következő orvosi vizsgálatra, hogy kezelőorvosa/nőgyógyásza felmérhesse, szükség van-e megbízható kiegészítő vagy alternatív fogamzásgátló módszerre. Ha Ön fogamzóképes nő, akkor a Tracleer-kezelés alatt havi rendszerességgel terhességi vizsgálat javasolt.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön a Tracleer szedése alatt teherbe esik, vagy a közeljövőben szándékában áll teherbe esni.

### **Szoptatás**

Haladéktalanul **tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat.** Mivel nem tisztázott, hogy a Tracleer bekerül-e az anyatejbe, a Tracleer-kezelés alatt a szoptatás felfüggesztése javasolt.

### **Termékenység**

Ha Ön Tracleer-t szedő férfi beteg, lehetséges, hogy ez a gyógyszer csökkenti a spermaszámát. Nem zárható ki, hogy ez befolyásolja a gyermeknemző képességét. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése vagy aggálya lenne ezzel kapcsolatban.

### **3. Hogyan kell szedni a Tracleer-t?**

A Tracleer-kezelést kizárólag a PAH vagy a szisztémás szklerózis kezelésében jártas orvos kezdeményezheti vagy felügyelheti. A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **A Tracleer egyidejű bevétele étellel és itallal**

A Tracleer szedhető étkezés közben, vagy attól függetlenül.

#### **A készítmény ajánlott adagja**

##### **Felnőttek**

Felnőtteknél a kezelés első négy hetében naponta két 62,5 mg-os tablettával kezdődik (reggel és este), majd kezelőorvosa – a Tracleer-re adott reakciójától függően – valószínűleg javasolja az átállást napi kétszer 125 mg-os adagra.

##### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

Az ajánlott adag gyermekek esetében kizárólag a PAH-ra vonatkozik. 1 éves vagy ennél idősebb gyermekeknél a Tracleer-kezelés általában testtömeg-kilogrammonként 2 mg-mal kezdődik naponta kétszer (reggel és este). Kezelőorvosa tanácsot ad majd Önnek az adagolást illetően.

Kérjük, vegye figyelembe, hogy a Tracleer 32 mg-os diszpergálódó tablettá formájában is elérhető, amely megkönnyítheti az adagolást gyermekek és alacsony testsúlyú betegek vagy olyan betegek számára, akiknek a filmtabletta lenyelése nehézséget okoz.

Ha a Tracleer alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek vagy csekélynek érzi, beszéljen kezelőorvosával az adagolás esetleges módosításáról.

#### **Hogyan kell szedni a Tracleer-t?**

A tablettákat (reggel és este) vízzel kell lenyelni. A tabletták bevehetők étkezés közben vagy attól függetlenül.

#### **Ha az előírtnál több Tracleer-t vett be**

Ha az előírtnál több tablettát vett be, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Tracleer-t**

Ha elfelejtette bevenni a Tracleer-t, a lehető leghamarabb pótolja a kimaradt adagot, azután folytassa a tabletták szedését a rendes időszakokban. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletták pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Tracleer szedését**

A Tracleer-kezelés hirtelen megszakítása a tünetek súlyosbodásához vezethet. A Tracleer szedését csak kezelőorvosa utasítására hagyja abba. Kezelőorvosa javasolhatja, hogy a gyógyszer szedésének abbahagyása előtt néhány napig csökkentett adagot szedjen.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Tracleer alkalmazásának legsúlyosabb mellékhatásai:

- kóros májfunkció, amely 10 beteg közül több mint egynél fordulhat elő
- vérszegénység, amely 10 beteg közül legfeljebb egynél fordulhat elő. A vérszegénység következtében esetenként vérátömlesztésre lehet szükség.

A májfunkciót és a vérképet a Tracleer-kezelés ideje alatt folyamatosan ellenőrzik majd (lásd 2. pont). Fontos, hogy ezeket a vizsgálatokat a kezelőorvos elrendelése szerint elvégeztesse.

A májműködés zavarára utaló jelek lehetnek:

- hányinger
- hányás
- láz
- gyomorfájás (hasfájás)
- sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése)
- sötét színű vizelet
- bőrviszketés
- levertség vagy fáradtság (szokatlan fáradtság vagy kimerültség)
- influenzaszerű tünetegyüttes (lázal járó ízületi és izomfájdalom)

Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, **azonnal tájékoztassa kezelőorvosát!**

Egyéb mellékhatások:

**Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint egynél fordulhat elő):**

- Fejfájás
- Ödéma (a lábak és a bokák feldagadása vagy a folyadék-visszatartás egyéb jelei)

**Gyakori (10 beteg közül legfeljebb egynél fordulhat elő):**

- Kipirulás vagy bőrpír
- Túlérzékenységi reakciók (többek közt a bőr gyulladása, viszketés és bőrkiütés)
- Gastroözofágális reflux betegség (savas reflux)
- Hasmenés
- Ájulás
- Szívdobogás (gyorsabb vagy szabálytalan szívverés)
- Alacsony vérnyomás
- Orrdugulás

**Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb egynél fordulhat elő):**

- A vérlemezék alacsony száma (trombocitopénia)
- A fehérvérsejtek alacsony száma a vérben (neutropénia/leukopénia)
- A májműködést értékelő laboratóriumi vizsgálati eredmények emelkedése májgyulladással (hepatitisz), ideértve a mögöttes májgyulladás fellángolását is, és/vagy sárgasággal (a bőr, illetve a szemfehérje sárga elszíneződése)

**Ritka (1000 beteg közül legfeljebb egynél fordulhat elő):**

- Általános allergiás reakció (anafilaxia), vizenyő, amely leggyakrabban a szemek környékén, az ajkakon, a nyelven illetve a torokban lép fel (angioödéma)
- A máj kötőszövetes átalakulása (májzsugorodás), májelégtelenség (a májműködés súlyos zavara)

Nem ismert gyakorisággal (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg a gyakoriság) homályos látást is jelentettek.

## **Mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél**

A Tracleer-rel kezelt gyermekeknél előforduló mellékhatások megegyeznek a felnőtteknél tapasztaltakkal.

## **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Tracleer-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. Fehér nagy denzitású polietilén gyógyszeres üvegek esetén az első felbontást követő 30 napon belül fel kell használni.

PVC/PE/PVDC/alumínium buboréksomagolás esetén:  
Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Fehér nagy denzitású polietilén gyógyszeres üvegek esetén:  
Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Tracleer?**

- **Tracleer 125 mg filmtabletta:** A készítmény hatóanyaga a boszentán-monohidrát. 125 mg boszentán (monohidrát formában) tablettánként.
- **Egyéb összetevők.** A tablettamag tartalma: kukoricakeményítő, hidegen duzzadó keményítő, karboximetil-keményítő-nátrium (A típusú), povidon, glicerin-dibehenát és magnézium-sztearát. **A filmbevonat** tartalma: hipromellóz, glicerin-triacetát, talkum, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172) és etilcellulóz.

### **Milyen a Tracleer külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Tracleer 125 mg filmtabletta narancs-fehér, ovális, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „125” jelzéssel.

**14 filmtabletta PVC/PE/PVDC/alumínium buboréksomagolásban.** 56 vagy 112 filmtablettát tartalmazó dobozok (Tracleer 125 mg filmtabletta).

56 filmtablettát tartalmazó **fehér nagy denzitású polietilén gyógyszeres üvegek szilikagél nedvességmegkötő anyaggal.** 56 filmtablettát tartalmazó dobozok (Tracleer 125 mg filmtabletta). Ne nyelje le a nedvességmegkötő anyagot.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.



**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

**Gyártó**

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

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV  
Bedrijvenlaan 1  
2800 Mechelen  
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd  
Tel: +44 208 987 3333

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Tracleer 32 mg diszpergálódó tabletta boszentán

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Tracleer és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tracleer szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tracleer-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tracleer-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Tracleer és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Tracleer tabletták boszentánt tartalmaznak, amely blokkolja a természetesen előforduló, érszűkítő hatású endotelin-1 (ET-1) nevű hormont. A Tracleer ezért értágító hatású, és az „endotelinreceptor antagonistá” nevű gyógyszer csoportba tartozik.

A Tracleer-t a következő betegségek kezelésére használják:

- **Pulmonális artériás hipertónia (PAH):** a PAH olyan betegség, amely a tüdő vérereinek súlyos szűkületével jár, ezáltal azoknak a vérereknek a magas nyomását idézi elő, amelyek a szív felől a tüdőbe szállítják a vért (tüdőartériák). Ez a nyomás csökkenti a tüdőben a vérbe jutó oxigén mennyiségét, és ezzel megnehezíti a testmozgást. A Tracleer tágítja a tüdőartériákat, így a szív könnyebben pumpálja a vért rajtuk keresztül. Ennek következtében csökken a vérnyomás és a tünetek enyhülnek.

A Tracleer-t a III. súlyossági osztályú PAH-ban szenvedő betegek kezelésére használják a fizikai aktivitás kapacitásának (a testmozgásra való képesség) növelésére és a tünetek enyhítésére. Az „osztály” a betegség súlyosságát jelzi: a „III. osztály” a testmozgás jelentős korlátozását jelenti. Némileg a II. osztályú PAH-ban szenvedő betegek tünetei is enyhültek. A „II. osztály” a testmozgás enyhe korlátozását jelenti. A PAH, amely esetében a Tracleer javallott, lehet:

- elsődleges (ismeretlen eredetű vagy öröklődő);
  - szkleroderma által okozott (más néven szisztémás szklerózis, egy olyan betegség, amelyben a bőrt és más szerveket megtartó kötőszövet növekedése rendellenes);
  - kongenitális (veleszületett) szívrendellenességek által okozott, amelyben söntök (rendellenes átjárók) kóros véráramlást okoznak a szívben és a tüdőben.
- **Ujjakon és lábujjakon megjelenő fekélyek (sebek) esetén:** a szkleroderma nevű betegségben szenvedő felnőtt személyek részére. A Tracleer csökkenti az ujjakon és a lábujjakon újonnan megjelenő fekélyek számát.

## 2. Tudnivalók a Tracleer szedése előtt

### Ne szedje a Tracleer-t

- **ha allergiás a boszentánra** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- **ha májbetegségben szenved** (kérdezze meg kezelőorvosát)
- **ha terhes vagy teherbe eshet**, mert nem használ megbízható fogamzásgátló módszert. Kérjük, olvassa el a „Fogamzásgátlás” és az „Egyéb gyógyszerek és a Tracleer” pontban található információkat
- **ha ciklosporin A-t szed** (szervátültetések után és pikkelysömör kezelésére alkalmazzák)

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezek bármelyike érvényes Önre.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

#### Kezelőorvosa az alábbi vizsgálatokat fogja elvégezni a kezelés előtt

- májfunkció ellenőrzését vérvizsgálattal
- vérképvizsgálatot vérszegénység (alacsony hemoglobinszint) kizárására
- terhességi tesztet, ha Ön fogamzóképes nőbeteg

Egyes, Tracleer-kezelésben részesülő betegek májfunkciós vizsgálata májműködési zavarokat és vérszegénységet (alacsony hemoglobinszintet) mutatott.

#### Kezelőorvosa az alábbi vizsgálatokat fogja elvégezni a kezelés alatt

A Tracleer-kezelés alatt kezelőorvosa a májműködés és a hemoglobinszint ellenőrzése érdekében rendszeres vérvételre küldi majd Önt.

A vizsgálatok elvégzéséhez kérjük, nézze át a Betegfigyelmeztető kártyát (a Tracleer tabletták dobozában). Különösen fontos, hogy a Tracleer szedése alatt részt vegyen ezeken a rendszeres vérvizsgálatokon. Javasoljuk, hogy a Betegfigyelmeztető kártyára jegyezze fel a legutóbbi vizsgálat és a legközelebbi vizsgálat dátumát (kérdezze meg kezelőorvosától), nehogy elfelejtse, mikor kell ismét vizsgálatra mennie.

#### Májfunkció ellenőrzése vérvizsgálattal

A Tracleer-kezelés időtartama alatt havonta kell elvégezni. Dózisnövelés esetén 2 hét után kiegészítő vizsgálatot kell végezni.

#### Vérképvizsgálat a vérszegénység kimutatására

A kezelés első négy hónapjában havonta, ezt követően háromhavonta kell elvégezni, mivel a Tracleer-t szedő betegeknél vérszegénység léphet fel.

Ha az eredmények a szokásostól eltérőek, kezelőorvosa a dózis csökkentése vagy a Tracleer-kezelés felfüggesztése, valamint az okok feltárása érdekében további vizsgálatok elvégzése mellett dönthet.

#### Gyermekek és serdülők

A Tracleer alkalmazása nem ajánlott szisztémás szklerózisban és aktuálisan fennálló Raynaud-kórban szenvedő gyermekkorú betegek esetében. Lásd még: 3. pont, „Hogyan kell szedni a Tracleer-t?”.

#### Egyéb gyógyszerek és a Tracleer

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát az alábbiak szedése esetén:

- ciklosporin A (szervátültetések után és pikkelysömör kezelésére alkalmazzák), amit nem szabad a Tracleer-rel együttesen szedni.
- sziriolimusz vagy takrolimusz, amelyeket szervátültetések után alkalmaznak – ezeket nem javasolt együttesen alkalmazni a Tracleer-rel.
- glibenklamid (cukorbetegségre), rifampicin (tuberkulózis kezelésére), flukonazol (gombás fertőzések ellen), ketokonazol (a Cushing-szindróma kezelésére) vagy nevirapin (HIV kezelésére), mivel ezeket a gyógyszereket nem javasolt a Tracleer-rel együttesen alkalmazni.

- HIV-fertőzés kezelésére használt egyéb gyógyszerek, amelyek Tracleer-rel együtt történő alkalmazása fokozott felügyeletet igényelhet.
- hormonális fogamzásgátlók, ezek ugyanis nem hatásosak, ha kizárólagos fogamzásgátó eljárásként alkalmazza őket a Tracleer szedése során. A Tracleer tabletták dobozában egy Betegfigyelmeztető kártya található, ezt olvassa el figyelmesen. kezelőorvosa/nőgyógyásza dönti el, hogy milyen fogamzásgátó eljárás megfelelő az Ön számára.
- a tüdő verőereiben lévő magas vérnyomás (pulmonális hipertónia) kezelésére alkalmazott egyéb gyógyszerek: szildenafil és tadalafil;
- warfarin (véralkotószert gátló szer);
- szimvasztatin (a vér magas koleszterinszintjének kezelésére alkalmazzák).

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Tracleer nem vagy elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességet. Azonban a Tracleer vérnyomáscsökkenést okozhat, ami szédülést okozhat, befolyásolhatja a látását, illetve a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességét. Tehát ha a Tracleer szedésekor szédül vagy látása elhomályosul, ne vezessen gépjárművet, ne használjon szerszámokat, és ne kezeljen gépeket.

### **Fogamzóképes korú nők**

NE szedjen Tracleer-t, ha terhes vagy terhességet tervez.

### **Terhességi vizsgálatok**

A Tracleer káros hatással lehet a kezelés előtt vagy alatt fogant magzatra. Ha Ön fogamzóképes nő, a kezelőorvosa terhességi vizsgálat elvégzését fogja javasolni a Tracleer szedése előtt és a Tracleer szedése alatt rendszeresen.

### **Fogamzásgátlás**

Ha Ön teherbe eshet, a Tracleer szedése alatt használjon megbízható fogamzásgátló módszert. A Tracleer szedése alatt alkalmazható megbízható fogamzásgátló módszerrel kapcsolatban kezelőorvosától vagy nőgyógyászától kap tanácsot. Mivel a Tracleer szedése megszüntetheti a hormonális (pl. szájon keresztül, injekciós, beültetési vagy a bőrön át, tapasztalással alkalmazott) fogamzásgátlók hatását, ez a módszer önmagában nem megbízható. Ennélfogva, ha Ön hormonális fogamzásgátlót alkalmaz, akkor ezenkívül ún. mechanikus módszert is alkalmaznia kell (pl. női óvszert, pesszáriumot, spermaölő szerrel kezelt szivacsot, vagy férfitartnerének kell óvszert használnia). A Tracleer tabletták csomagolásában találja majd a Betegfigyelmeztető kártyát. Töltse ki ezt a kártyát, és vigye magával a következő orvosi vizsgálatra, hogy kezelőorvosa/nőgyógyásza felmérhesse, szükség van-e megbízható kiegészítő vagy alternatív fogamzásgátló módszerre. Ha Ön fogamzóképes nő, akkor a Tracleer-kezelés alatt havi rendszerességgel terhességi vizsgálat javasolt.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön a Tracleer szedése alatt teherbe esik, vagy a közeljövőben szándékában áll teherbe esni.

### **Szoptatás**

Haladéktalanul **tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat.** Mivel nem tisztázott, hogy a Tracleer bekerül-e az anyatejbe, a Tracleer-kezelés alatt a szoptatás felfüggesztése javasolt.

### **Termékenység**

Ha Ön Tracleer-t szedő férfi beteg, lehetséges, hogy ez a gyógyszer csökkenti a spermaszámát. Nem zárható ki, hogy ez befolyásolja a gyermeknemző képességét. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése vagy aggálya lenne ezzel kapcsolatban.

### **Fontos információ a Tracleer egyes összetevőiről**

Minden Tracleer 32 mg-os diszpergálódó tablettá 3,7 mg aszpartámot tartalmaz (E951), amely fenilalanin-forrás. Az aszpartám a fenilketonuriában szenvedő betegek részére ártalmas lehet.

### 3. Hogyan kell szedni a Tracleert?

A Tracleer-kezelést kizárólag a PAH vagy a szisztémás szklerózis kezelésében jártas orvos kezdeményezheti vagy felügyelheti. A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### A Tracleer egyidejű bevétele étellel és itallal

A Tracleer szedhető étkezés közben, vagy attól függetlenül.

#### A készítmény ajánlott adagja

##### Felnőttek

Felnőtteknél a kezelés első négy hetében naponta két 62,5 mg-os tablettával kezdődik (reggel és este), majd kezelőorvosa – a Tracleer-re adott reakciójától függően – valószínűleg javasolja az átállást napi kétszer 125 mg-os adagra.

##### Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Az ajánlott adag gyermekek esetében kizárólag a PAH-ra vonatkozik. 1 éves vagy ennél idősebb gyermekeknél a Tracleer-kezelés általában testtömeg-kilogrammonként 2 mg-mal kezdődik naponta kétszer (reggel és este). Kezelőorvosa tanácsot ad majd Önnek az adagolást illetően. Amennyiben szükséges, a diszpergálódó tablettát négy egyenlő részre lehet osztani a bemetszések mentén.

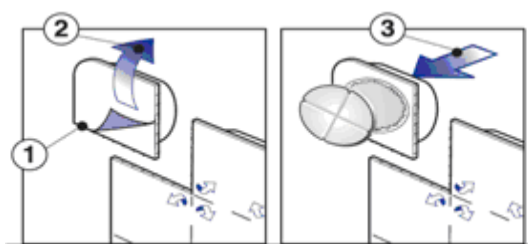
Ha a Tracleer alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek vagy csekélynek érzi, beszéljen kezelőorvosával az adagolás esetleges módosításáról.

#### Hogyan kell szedni a Tracleer-t?

A tablettákat (reggel és este) vízzel kell lenyelni. A tabletták bevehetők étkezés közben vagy attól függetlenül.

A diszpergálódó tablettá gyermekbiztos buboréksomagolásban található.

A diszpergálódó tablettá kivételéhez:

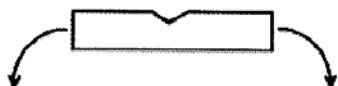


1. Válassza külön az egyéni buborékrészt a perforálásnál.
2. Vegye le a fedőréteget.
3. Nyomja át a gyógyszert a fólián.

Minden egyes Tracleer diszpergálódó tablettá vízben oldható, és folyékony gyógyszer jön létre. A folyékony gyógyszer előállításához a tablettát egy kanálban lévő kevés vízhez kell adni, majd a folyadékot meg kell keverni az oldódás elősegítése céljából. Használjon elegendő vizet, hogy a teljes tablettát elfedje. Hagyja körülbelül egy percre, amíg a tablettá teljesen feloldódik, majd nyelje le az egész folyadékot. Adjon hozzá még kevés vizet, hogy megbizonyosodjon a gyógyszer teljes mennyiségének beviteléről. Lehetőség szerint igyon egy pohár vizet, hogy a a gyógyszer teljes mennyiségét biztosan lenyelje.

Amennyiben szükséges, a diszpergálódó tablettát el lehet törni a bevágások mentén. Tartsa a tablettát a

hüvelykujja és a mutatóujja között mindkét oldalon az egyik vonal mentén, a törővonallal felfelé tartva, majd törje el a tablettát a vonal mentén (lásd az alábbi ábrát).



#### **Ha az előírtnál több Tracleer-t vett be**

Ha az előírtnál több tablettát vett be, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Tracleer-t**

Ha elfelejtette bevenni a Tracleer-t, a lehető leghamarabb pótolja a kimaradt adagot, azután folytassa a tabletták szedését a rendes időszakokban. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tabletták pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Tracleer szedését**

A Tracleer-kezelés hirtelen megszakítása a tünetek súlyosbodásához vezethet. A Tracleer szedését csak kezelőorvosa utasítására hagyja abba. Kezelőorvosa javasolhatja, hogy a gyógyszer szedésének abbahagyása előtt néhány napig csökkentett adagot szedjen.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A Tracleer alkalmazásának legsúlyosabb mellékhatásai:

- kóros májfunkció, amely 10 beteg közül több mint egynél fordulhat elő
- vérszegénység, amely 10 beteg közül legfeljebb egynél fordulhat elő. A vérszegénység következtében esetenként vérátömlesztésre lehet szükség.

A májfunkciót és a vérképet a Tracleer-kezelés ideje alatt folyamatosan ellenőrzik majd (lásd 2. pont). Fontos, hogy ezeket a vizsgálatokat a kezelőorvos elrendelése szerint elvégeztesse.

A májműködés zavarára utaló jelek lehetnek:

- hányinger
- hányás
- láz
- gyomorfájás (hasfájás)
- sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése)
- sötét színű vizelet
- bőrviszketés
- levertség vagy fáradtság (szokatlan fáradtság vagy kimerültség)
- influenzaszerű tünetegyüttes (lázal járó ízületi és izomfájdalom)

Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, **azonnal tájékoztassa kezelőorvosát!**

Egyéb mellékhatások:

**Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint egynél fordulhat elő):**

- Fejfájás

- Ödéma (a lábak és a bokák feldagadása vagy a folyadék-visszatartás egyéb jelei)

**Gyakori (10 beteg közül legfeljebb egynél fordulhat elő):**

- Kipirulás vagy bőrpír
- Túlérzékenységi reakciók (többek közt a bőr gyulladása, viszketés és bőrkiütés)
- Gastroözofágális reflux betegség (savas reflux)
- Hasmenés
- Ájulás
- Szívdobogás (gyorsabb vagy szabálytalan szívverés)
- Alacsony vérnyomás
- Orrdugulás

**Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb egynél fordulhat elő):**

- A vérlemezkék alacsony száma (trombocitopénia)
- A fehérvérsejtek alacsony száma a vérben (neutropénia/leukopénia)
- A májműködést értékelő laboratóriumi vizsgálati eredmények emelkedése májgyulladással (hepatitisz), ideértve a mögöttes májgyulladás fellángolását is, és/vagy sárgasággal (a bőr, illetve a szemfehérje sárga elszíneződése)

**Ritka (1000 beteg közül legfeljebb egynél fordulhat elő):**

- Általános allergiás reakció (anafilaxia), vizenyő, amely leggyakrabban a szemek környékén, az ajkakon, a nyelven illetve a torokban lép fel (angioödéma)
- A máj kötőszövetes átalakulása (májzsugorodás), májelégtelenség (a májműködés súlyos zavara)

Nem ismert gyakorisággal (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg a gyakoriság) homályos látást is jelentettek.

**Mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél**

A Tracleer-rel kezelt gyermekeknél előforduló mellékhatások megegyeznek a felnőtteknél tapasztaltakkal.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Tracleer-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A részekre osztott diszpergálódó tabletták megmaradt részei szobahőmérsékleten tárolhatók és 7 napon belül felhasználandók.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik



a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Tracleer?

- A készítmény hatóanyaga a boszentán-monohidrát. 32 mg boszentán (monohidrát formában) diszpergálódó tablettánként.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát, kroszkarmellóz nátrium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, tartársav, tutti-frutti aroma, aszpartám (E951, további információkat a 2. pont végén olvashat), aceszulfám-kálium, magnézium-sztearát.

### Milyen a Tracleer külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tracleer 32 mg diszpergálódó tableta halványsárgától törtfehér színig változó, lóhere alakú, diszpergálódó tableta, egyik oldalán négyosztatú bemetszéssel, másik oldalán mélynyomású „32” jelzéssel.

14 filmtabletta fedőfóliás buborékcsomagolásban. 56 filmtablettát tartalmazó dobozok.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

### Gyártó

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

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV  
Bedrijvenlaan 1  
2800 Mechelen  
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd  
Tel: +44 208 987 3333

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.