

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tracleer 62.5 mg, pilloli miksija b'rita

Tracleer 125 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Tracleer 62.5 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 62.5 mg ta' bosentan (bħala monohydrate).

Tracleer 125 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 125 mg ta' bosentan (bħala monohydrate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, li tista' tgħid hija essenzjalment 'mingħajr sodium'.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pilloli):

Tracleer 62.5 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, bojod fl-orangjo, tondi, konvessi miż-żewġ naħat, bil-kitba "62.5" imnaqqxa fuq naħa waħda.

Tracleer 125 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, bojod fl-orangjo, ovali, konvessi miż-żewġ naħat, bil-kitba "125" imnaqqxa fuq naħa waħda.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (PAH - *pulmonary arterial hypertension*) biex jiġu mtejba l-kapaċità tal-eżerċizzju fiżiku kif ukoll is-sintomi f'pazjenti bi klassi III tal-istat funzjonali tad-WHO. L-effikaċja ntweriet fi:

- Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun primarja (idjopatika u li tintiret)
- Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun bħala konsegwenza tal-iskleroderma (meta l-ġilda teħxien) mingħajr mard sinifikanti tal-interstizzju tal-pulmun
- Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun marbuta ma' *systemic-to-pulmonary shunts* kongenitali u fiżjoloġija ta' Eisenmenger

Intwera xi titjib ukoll f'pazjenti bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun ta' klassi II tal-istat funzjonali tad-WHO (ara sezzjoni 5.1).

Tracleer huwa indikat ukoll biex inaqqas in-numru ta' ulċeri ġodda fis-swaba' f'pazjenti bi sklerosi sistemika u l-preżenza tal-marda tal-ulċeri fis-swaba' (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli għandhom jittieħdu mill-ħalq filgħodu u filgħaxija, mal-ikel jew mingħajr ikel. Il-pilloli miksija b'rita għandhom jinbelghu mal-ilma. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ma jibilghux id-dessikant li jinsab fil-fliexken bojod tal-polyethylene ta' densità għolja.

## Požoloġija

### Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun

Il-kura għandha tinbeda u tkun immonitorjata biss minn tabib b'esperjenza fil-kura tal-PAH. Fil-pakkett hija inkluża Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent li tipprovdi informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li l-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwarha qabel u matul it-trattament b'Tracleer.

### Adulti

F'pazjenti adulti, il-kura b'Tracleer għandha tinbeda b'doża ta' 62.5 mg, darbtejn kuljum għal 4 ġimgħat, u mbagħad tiżdied għad-doża tal-manteniment ta' 125 mg darbtejn kuljum. L-istess rakkomandazzjonijiet japplikaw għall-introduzzjoni mill-ġdid ta' Tracleer wara interruzzjoni tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

### Popolazzjoni pedjatrika

Tagħrif farmakokinetiku pedjatriku wera li l-koncentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma fit-tfal li jbatu minn PAH b'età minn sena sa 15-il sena bħala medja kienu aktar baxxi minn daww f'pazjenti adulti u ma żdidux b'żidiet fid-doża ta' Tracleer 'il fuq minn 2 mg/kg ta' piż tal-ġisem jew b'żieda fil-frekwenza tad-dożaġġ minn darbtejn kuljum għal tliet darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.2). Żieda fid-doża jew fil-frekwenza tad-dożaġġ x'aktarx li mhux se twassal għal benefiċċju kliniku addizzjonali.

Abbażi ta' dawn ir-riżultati farmakokinetiċi, meta jintuża fit-tfal li jbatu minn PAH b'età minn sena 'l fuq, id-doża tal-bidu u ta' manteniment rakkomandata hija ta' 2 mg/kg filgħodu u filgħaxija.

Fi trabi tat-twelid bi pressjoni pulmonari għolja b'mod persistenti (PPHN - *persistent pulmonary hypertension of the newborn*), il-benefiċċju ta' bosentan ma ntweriex b'kura standard. Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar požoloġija (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

### Ġestjoni fil-każ ta' deterjorament kliniku ta' PAH

Fil-każ ta' deterjorament kliniku (eż. tnaqqis fid-distanza tat-test tal-mixja ta' 6 minuti b'mill-inqas 10% meta mqabbel mal-kejl ta' qabel il-kura) minkejja kura b'Tracleer għal mill-inqas 8 ġimgħat (bid-doża fil-mira mogħtija għal mill-inqas 4 ġimgħat), terapiji alternattivi għandhom jiġu kkunsidrati. Madankollu, xi pazjenti li ma wrew l-ebda rispons wara 8 ġimgħat ta' kura b'Tracleer, jistgħu jirrispondu b'mod favorevoli wara 4-8 ġimgħat addizzjonali ta' kura.

Fil-każ ta' deterjorament kliniku tard minkejja kura b'Tracleer (jiġifieri wara ħafna xhur ta' kura), il-kura għandha terġa' tkun evalwata mill-ġdid. Xi pazjenti li ma jirrispondux tajjeb għal doża ta' Tracleer ta' 125 mg darbtejn kuljum, jistgħu jtejjbu xi ftit il-kapaċità tal-eżerċizzju tagħhom meta d-doża tiżdied għal 250 mg darbtejn kuljum. Għandha ssir evalwazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċju/riskju, u jiġi kkunsidrat il-fatt li t-tossicità tal-fwied tiddependi mid-doża (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

### Twaqqif tal-kura

Hemm esperjenza limitata dwar it-twaqqif f'daqqa ta' Tracleer f'pazjenti b'PAH. Ma kienet osservata l-ebda evidenza ta' *rebound* akuta. Madankollu, biex tiġi evitata l-possibbiltà ta' deterjorament kliniku ta' ħsara minhabba l-effett potenzjali tar-*rebound*, it-tnaqqis bil-mod tad-doża (id-doża titnaqqas binofs għal 3 sa 7 ijiem) għandu jiġi kkunsidrat. Matul dan il-perjodu ta' twaqqif, monitoraġġ intensifikat hu rakkomandat.

Jekk tittiehed deċiżjoni li jitwaqqaf Tracleer, dan għandu jsir b'mod gradwali waqt li tinbeda terapija alternattiva.

### Sklerosi sistemika bil-preżenza tal-marda tal-ulċeri fis-swaba'

Il-kura għandha tinbeda biss u tiġi sorveljata minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' sklerosi sistemika. Fil-pakkett hija inkluża Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent li tipprovdi informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li l-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwarha qabel u matul it-trattament b'Tracleer.

### Adulti

Kura b'Tracleer għandha tinbeda b'doża ta' 62.5 mg darbtejn kuljum għal 4 ġimgħat u mbagħad tiżdied għal doża ta' manteniment ta' 125 mg darbtejn kuljum. L-istess rakkomandazzjonijiet japplikaw għall-introduzzjoni mill-ġdid ta' Tracleer wara interruzzjoni tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Esperjenza minn studji kliniċi kkontrollati f'din l-indikazzjoni hija limitata għal 6 xhur (ara sezzjoni 5.1).

Ir-rispons tal-pazjent għall-kura u l-bżonn ta' aktar terapija għandu jiġi evalwat mill-ġdid fuq bażi regolari. Għandha ssir stima b'attenzjoni tal-benefiċċju/riskju b'konsiderazzjoni tat-tossicità għall-fwied ta' bosentan (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

### Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx data dwar is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti taħt l-età ta' 18-il sena. Data farmakokinetika mhux disponibbli għal Tracleer fi tfal żgħar b'din il-marda.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment tal-fwied*

Tracleer huwa kontraindikati f'pazjenti b'funzjoni hażina tal-fwied li tkun minn moderata sa severa (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2). F'każ ta' indeboliment hafif tal-fwied, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża li tinghata (jiġifieri Child-Pugh Klassi A) (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliwi*

F'każ ta' indeboliment tal-kliwi, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti li jkunu qed jiġu kkurati bid-dijalizi (ara sezzjoni 5.2).

#### *Anzjani*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti li għandhom 'il fuq minn 65 sena.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- Indeboliment tal-fwied minn moderat sa sever, jiġifieri Child-Pugh klassi B jew Ċ (ara sezzjoni 5.2)
- Valuri tal-linja bażi tal-aminotransferases fil-fwied, jiġifieri aspartate aminotransferase (AST) u/jew alanine aminotransferase (ALT), ta' aktar minn  $3 \times$  il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN - upper limit of normal; ara sezzjoni 4.4)
- Użu konkomitanti ta' cyclosporine A (ara sezzjoni 4.5)
- Tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6)
- Nisa li għandhom il-potenzjal li johorġu tqal u li mhumiex qed jużaw metodi affidabbli ta' kontraċezzjoni (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 4.6)

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

L-effikaċja ta' Tracleer ma gietx stabbilita f'pazjenti li għandhom PAH severa. Jekk il-kundizzjoni klinika tal-pazjent tmur għall-aġar, għandu jiġi kkunsidrat jekk il-kura għandhiex tinbidel għal dik li hi rakkomandata fil-fażi severa tal-marda (eż. epoprostenol) (ara sezzjoni 4.2).

Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' bosentan ma giex stabbilit f'pazjenti bi Klassi I tal-istat funzjonali tad-WHO tal-PAH.

Tracleer għandu jinbeda biss jekk il-pessjoni sistolika sistemika tad-demmi hi oġġla minn 85 mmHg.

Tracleer ma ntweriex li għandu xi effett ta' benefiċċju fuq il-fejqan ta' ulċeri fis-swaba' eżistenti.

#### Funzjoni tal-fwied

Żieda ta' aminotransferases fil-fwied, jiġifieri ta' aspartate u ta' alanine aminotransferases (AST u/jew ALT), assoċjata ma' bosentan tiddependi mid-doża. Normalment, tibdiliet fl-enzimi tal-fwied isehħu fl-ewwel 26 ġimgħa tal-kura, iżda jistgħu jsehħu wkoll f'fażi mwaħħra fil-kura (ara sezzjoni 4.8). Din iż-żieda tista' tkun parzjalment minhabba l-inibizzjoni kompetittiva tal-eliminazzjoni tal-*bile salts* mill-hepatocytes, iżda mekkaniżmi oħrajn, li ma kinux stabbiliti b'mod ċar, probabbli huma involuti wkoll fl-okkorrenza ta' funzjoni hażina tal-fwied. L-akkumulazzjoni ta' bosentan fiċ-ċelluli tal-fwied li tirriżulta f'ċitolizi bil-potenzjal ta' ħsara serja fil-fwied, jew xi mekkaniżmu immunoloġiku, mhumiex esklużi. Ir-riskju ta' funzjoni hażina fil-fwied jista' jiżdied ukoll meta prodotti mediċinali oħra li huma impedituri tal-*bile salt export pump*, eż. rifampicin, glibenclamide u cyclosporine A (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5), jittieħdu flimkien ma' bosentan. Madankollu, m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar dan.

**Il-livelli ta' aminotransferase fil-fwied għandhom jitkejlu qabel ma tinbeda l-kura u wara dan, kull xahar għal kemm iddum il-kura b'Tracleer. Flimkien ma' dan, il-livelli ta' aminotransferase tal-fwied għandhom jitkejlu ħmistax wara kull żieda li ssir fid-doża.**

#### **Rakkomandazzjonijiet fil-każ ta' żidiet fl-ALT/AST**

##### **Livelli tal-ALT/AST Rakkomandazzjonijiet dwar il-kura u l-monitoraġġ.**

> 3 u ≤ 5 × ULN	Ir-riżultat għandu jiġi kkonfermat b'test ieħor tal-fwied; jekk dan jiġi kkonfermat, għandha tittiehed deċiżjoni fuq bażi individwali biex jitkompla Tracleer, possibbilment b'doża imnaqqsa, jew biex jitwaqqaf l-għoti ta' Tracleer (ara sezzjoni 4.2). Sorveljanza tal-livelli tal-aminotransferase għandha titkompla mill-inqas darba kull ħmistax. Jekk il-livelli tal-aminotransferase jerggħu lura għall-istess livell ta' qabel inbdiet il-kura, għandu jiġi kkunsidrat li Tracleer jitkompla jew jerga' jibda jintuża skont il-kundizzjonijiet deskritti aktar 'l isfel.
> 5 u ≤ 8 × ULN	Ir-riżultat għandu jiġi kkonfermat b'test ieħor tal-fwied; jekk dan jiġi kkonfermat, il-kura għandha titwaqqaf u l-livelli ta' aminotransferase ssorveljati mill-inqas darba kull ħmistax. Jekk il-livelli tal-aminotransferase jerggħu lura għall-istess livell ta' qabel inbdiet il-kura, għandu jiġi kkunsidrat li Tracleer jerga' jibda jintuża skont il-kundizzjonijiet deskritti aktar 'l isfel.
> 8 × ULN	Il-kura għandha titwaqqaf u m'għandux jiġi kkunsidrat li l-kura b'Tracleer terġa' tinbeda.

**Fil-każ ta' sintomi kliniċi assoċjati ma' ħsara tal-fwied, jiġifieri dardir, rimettar, deni, uġiġħ addominali, suffeġra, telqa jew gheja mhux tas-soltu, sindrome bħall-influwenza (uġiġħ fil-ġogi, uġiġħ fil-muskoli, deni), il-kura għandha titwaqqaf u m'għandux jiġi kkunsidrat li l-kura b'Tracleer terġa' tinbeda.**

### Meta terġa' tinbeda l-kura

Il-bidu mill-ġdid tal-kura b'Traceleer għandu jiġi kkunsidrat biss jekk il-benefiċċji potenzjali jkunu ikbar mir-riskji potenzjali, u meta l-livelli ta' aminotransferase fil-fwied ikunu bħal dawk ta' qabel ma nbdiet il-kura. Huwa rakkomandat li jkun hemm konsultazzjoni ma' speċjalista tal-fwied. Il-bidu mill-ġdid tal-kura għandu jsegwi l-linji gwida deskritti fid-dettall f'sezzjoni 4.2. **Il-livelli ta' aminotransferase għandhom jkunu ċċekkjati fi żmien 3 ijiem wara li terġa' tinbeda l-kura, u mbagħad mill-ġdid wara hmistax, u wara dan skont ir-rakkomandazzjonijiet t'hawn fuq.**

ULN= limitu ta' fuq tan-normal

### Koncentrazzjoni tal-emoglobina

Il-kura b'bosentan ġiet assoċjata ma' tnaqqis relatat mad-doża fil-koncentrazzjoni tal-emoglobina (ara sezzjoni 4.8). Fi studji kkontrollati bil-plaċebo, tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-emoglobina marbuta mal-użu ta' bosentan ma kienx progressiv u stabbilizza wara l-ewwel 4-12-il ġimgħa tal-kura. Hu rakkomandat li l-koncentrazzjonijiet tal-emoglobina għandhom jiġu ċċekkjati qabel ma tinbeda l-kura, kull xahar matul l-ewwel 4 xhur, u mbagħad kull 3 xhur. Jekk iseħħ tnaqqis li hu klinikament rilevanti fil-koncentrazzjoni tal-emoglobina, għandhom isiru evalwazzjoni u investigazzjoni ulterjuri biex issir magħrufa l-kawża u l-ħtieġa għal kura speċifika. Fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrapportati każijiet ta' anemija li kienu jinħtieġu trasfużjoni ta' ċelluli ħomor tad-demem (ara sezzjoni 4.8).

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Peress li Traceleer jista' jneħhi l-effett tal-kontraċettivi ormonali, u b'konsiderazzjoni tar-riskju li pressjoni għolja pulmonari tista' tiddeterjora bit-tqala kif ukoll tal-effetti teratoġeniċi osservati fl-animali:

- Kura b'Traceleer m'għandhiex tinbeda f'nisa li jistgħu joħorġu tqal jekk huma ma jipprattikawx kontraċezzjoni affidabbli u r-riżultat tat-test tat-tqala ta' qabel il-kura ma jkunx negattiv
- Kontraċettivi ormonali ma jistgħux ikunu l-uniku metodu ta' kontraċezzjoni waqt il-kura b'Traceleer
- Testijiet tat-tqala kull xahar huma rakkomandati waqt il-kura biex jippermettu sejba bikrija tat-tqala

Għal aktar informazzjoni ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6.

### Mard veno-okklussiv pulmonari

Każijiet ta' edima pulmonari kienu rrapportati meta ntużaw vażodilataturi (l-aktar prostacyclins) meta użati f'pazjenti li għandhom mard veno-okklussiv pulmonari. Għalhekk, jekk ikun hemm sinjali ta' edima pulmonari waqt li Traceleer ikun qed jingħata lill-pazjenti li għandhom PAH, għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà li dan jista' jkun assoċjat ma' mard veno-okklussiv pulmonari. Fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq, kien hemm rapporti rari ta' edima pulmonari f'pazjenti kkurati b'Traceleer li kellhom dijanjosi suspetta ta' mard veno-okklussiv pulmonari.

### Pazjenti bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun u kollass ventrikulari tax-xellug

Ma sar l-ebda studju speċifiku f'pazjenti bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun u funzjoni hażina ventrikulari tax-xellug. Madankollu, 1,611-il pazjent (804 li kienu qed jieħdu bosentan u 807 li kienu qed jieħdu l-plaċebo) b'insuffiċjenza kronika severa tal-qalb (CHF - *chronic heart failure*) kienu kkurati għal tul ta' żmien medju ta' sena u nofs fl-istudju kkontrollat bil-plaċebo (studju numru AC-052-301/302 [ENABLE 1&2]). F'dan l-istudju, kien hemm żieda fl-inċidenza tan-numru ta' pazjenti li ddaħħlu l-isptar minħabba CHF matul l-ewwel 4-8 ġimgħat ta' kura b'bosentan, li seta' rriżulta minn żamma ta' fluwidu. F'dan l-istudju, iż-żamma ta' fluwidu ntweriet b'żieda fil-piż tal-pazjent fil-bidu tal-kura, tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-emoglobina u żieda fl-inċidenza ta' edima fis-saqajn. Fl-aħħar

ta' dan l-istudju, ma kien hemm l-ebda differenza fin-numru totali ta' pazjenti li ddaħhlu l-isptar minhabba kollass tal-qalb u lanqas fil-mortalità ta' pazjenti li kienu kkurati b'bosentan u dawk bil-plaċebo. Għaldaqstant, hu rakkomandat li l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' żamma ta' fluwidu (eż. żieda fil-piż), speċjalment jekk ikunu jbatu fl-istess hin minn funzjoni hażina sistolika serja. Jekk dan iseħħ, hu rakkomandat li tingħata kura bid-dijuretici, jew id-doża ta' dijuretici eżistenti għandha tiżdied. Il-kura bid-dijuretici għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti b'sinjali ta' żamma ta' fluwidu qabel il-bidu tal-kura b'Tracleer.

#### Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun marbuta ma' infezzjoni bl-HIV

Hemm esperjenza limitata minn studji kliniċi bl-użu ta' Tracleer f'pazjenti b'PAH marbuta ma' infezzjoni bl-HIV, ikkurati bi prodotti mediċinali antiretrovirali (ara sezzjoni 5.1). Studju dwar l-interazzjoni bejn bosentan u lopinavir+ritonavir f'individwi f'saħħithom wera konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma miżjuda, bil-livell massimu waqt l-ewwel 4 ijiem ta' kura (ara sezzjoni 4.5). Meta tinbeda kura b'Tracleer f'pazjenti li jeħtieġu inibituri ta' protease msahha b'ritonavir, fil-bidu tal-fażi ta' inizjazzjoni t-tolleranza tal-pazjent għal Tracleer għandha tiġi mmonitorjata mill-viċin b'attenzjoni speċjali, għar-riskju ta' pressjoni baxxa u għal testijiet tal-funzjoni tal-fwied. Meta bosentan jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali ma jistax jiġi eskluż riskju miżjud fuq tul ta' żmien ta' tossiċità tal-fwied u ta' avvenimenti ematoloġiċi avversi. Minhabba l-potenzjal ta' interazzjonijiet marbuta mal-effett ta' induzzjoni ta' bosentan fuq CYP450 (ara sezzjoni 4.5), li jista' jaffettwa l-effikaċja tat-terapija antiretrovirali, dawn il-pazjenti għandhom jiġu wkoll immonitorjati bl-attenzjoni dwar l-infezzjoni tagħhom bl-HIV.

#### Pressjoni pulmonari għolja sekondarja għall-marda kronika ostruttiva tal-pulmun (COPD - chronic obstructive pulmonary disease)

Is-sigurtà u t-tollerabilità ta' bosentan kienu investigati fi studju esplorattiv mhux ikkontrollat ta' 12-il ġimgħa fi 11-il pazjent bi pressjoni pulmonari għolja sekondarja għal COPD severa (stadju III tal-klassifikazzjoni GOLD). Kienu osservati żieda fil-ventilazzjoni ta' minuta u tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossiġnu, u l-aktar reazzjoni avversa frekwenti kienet qtugħ ta' nifs, li għaddiet wara waqfien ta' bosentan.

#### L-użu flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

L-użu ta' Tracleer flimkien ma' cyclosporine A huwa kontraindikata (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

L-użu ta' Tracleer flimkien ma' glibenclamide, fluconazole u rifampicin mhux rakkomandat. Għal aktar dettalji jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.5.

L-għoti flimkien kemm ta' impeditur ta' CYP3A4 kif ukoll ta' impeditur ta' CYP2C9 ma' Tracleer għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Bosentan hu induttur tal-isoenzimi CYP2C9 u CYP3A4 taċ-ċitokroma P450 (CYP). L-informazzjoni minn studji *in vitro* tindika li bosentan jinduċi wkoll CYP2C19. Bħala konsegwenza, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sustanzi li jiġu metabolizzati minn dawn l-isoenzimi jonqsu meta Tracleer jingħata magħhom. Għandha tkun ikkunsidrata l-possibbiltà li l-effikaċja ta' prodotti mediċinali metabolizzati minn dawn l-isoenzimi tinbidel. Jista' jkun li d-dożagġ ta' dawn il-prodotti mediċinali jkollu bżonn li jiġi aġġustat wara l-bidu tal-kura, tibdil fid-doża, jew twaqqif ta' kura ta' Tracleer fl-istess waqt.

Bosentan huwa metabolizzat minn CYP2C9 u CYP3A4. Inibizzjoni ta' dawn l-isoenzimi tista' żżid il-konċentrazzjoni ta' bosentan fil-plażma (ara ketoconazole). L-influwenza tal-impedituri CYP2C9 fuq il-konċentrazzjoni ta' bosentan ma kinitx studjata. Din il-kombinazzjoni għandha tintuża bl-attenzjoni.

*Fluconazole u inibituri oħra kemm ta' CYP2C9 kif ukoll ta' CYP3A4:* L-ġhoti flimkien ma' fluconazole, li prinċipalment jimpedixxi CYP2C9, iżda anki xi f'it lil CYP3A4, jista' jwassal għal żidiet kbar fil-konċentrazzjoni ta' bosentan fil-plażma. Din il-kombinazzjoni mhix rakkomandata. Għall-istess raġuni, l-ġhoti flimkien kemm ta' impeditur qawwi ta' CYP3A4 (bħal ketoconazole, itraconazole jew ritonavir) u ta' impeditur ta' CYP2C9 (bħal voriconazole) flimkien ma' Tracleer mhuwiex rakkomandat.

*Cyclosporine A:* L-ġhoti flimkien ta' Tracleer u cyclosporine A (impeditur ta' calcineurin) huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). Meta dawn iż-żewġ mediċini jingħataw flimkien, l-inqas konċentrazzjonijiet inizjali ta' bosentan kienu madwar 30 darba oġhla minn dawk imkejla wara li bosentan ingħata waħdu. Fi stat fiss, il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma kienu 3 darbjet sa 4 darbjet oġhla minn dawk b'bosentan waħdu. Il-mekkanizmu ta' din l-interazzjoni x'aktarx hija inibizzjoni ta' teħid medjat minn proteini tat-trasport ta' bosentan fl-epatoċiti minn cyclosporine. Il-konċentrazzjonijiet ta' cyclosporine A (sottostrat ta' CYP3A4) fid-demmm naqset b' madwar 50%. Din x'aktarx hija minħabba induzzjoni ta' CYP3A4 minn bosentan.

*Tacrolimus, sirolimus:* L-ġhoti flimkien ta' tacrolimus jew sirolimus u Tracleer ma kienx studjat fil-bniedem, imma l-ġhoti flimkien ta' tacrolimus jew sirolimus u Tracleer jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet miżjuda ta' bosentan fil-plażma, bħal fil-każ tal-ġhoti flimkien ma' cyclosporine A. It-teħid flimkien ma' Tracleer jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus u sirolimus fil-plażma. Għalhekk, l-ġhoti flimkien ta' Tracleer u tacrolimus jew sirolimus mhuwiex rakkomandat. Pazjenti li jkollhom bżonn jieħdu din il-kombinazzjoni ta' mediċini għandhom ikunu ssorveljati mill-qrib għal avvenimenti avversi marbuta ma' Tracleer u għall-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus u sirolimus fid-demmm.

*Glibenclamide:* L-ġhoti flimkien ta' 125 mg ta' bosentan darbtejn kuljum għal 5 ijiem naqqas il-konċentrazzjonijiet ta' glibenclamide fil-plażma (sottostrat ta' CYP3A4) b'40%, bi tnaqqis sinifikanti potenzjali tal-effett ipoglicemiku. Il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma tnaqqsu wkoll b'29%. Flimkien ma' dan, incidenza miżjuda ta' żieda fil-livell ta' aminotransferases kienet osservata f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija konkomitanti. Kemm glibenclamide kif ukoll bosentan jimpedixxu l-*bile salt export pump*, u dan jista' jispjega għaliex il-livell ta' aminotransferases jiżdied. Din il-kombinazzjoni m'għandhiex tintuża. M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-interazzjoni bejn il-mediċini ma' sulfonilureas oħrajn.

*Rifampicin:* L-ġhoti flimkien għal 7 ijiem ta' bosentan 125 mg darbtejn kuljum u rifampicin, induttur potenti ta' CYP2C9 u CYP3A4, lil 9 pazjenti f'saħħithom naqqas il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma bi 58%, u dan it-tnaqqis jista' jilhaq kważi 90% f'każ individwali. Bħala riżultat, huwa mistenni tnaqqis sinifikanti fl-effett ta' bosentan meta dan jingħata flimkien ma' rifampicin. Użu ta' rifampicin flimkien ma' Tracleer mhux rakkomandat. Hemm nuqqas ta' tagħrif dwar indutturi oħrajn ta' CYP3A4, eż., carbamazepine, phenobarbital, phenytoin u St John's wort, iżda l-ġhoti flimkien tagħhom huwa mistenni li jwassal għal tnaqqis fl-esponiment sistemiku għal bosentan. Tnaqqis klinikament sinifikanti tal-effikaċja ma jistax jiġi eskluż.

*Lopinavir+ritonavir (u inibituri ta' protease msaħħa b'ritonavir oħrajn):* L-ġhoti ta' bosentan 125 mg darbtejn kuljum flimkien ma' lopinavir+ritonavir 400+100 mg darbtejn kuljum għal 9.5 ijiem f'voluntiera f'saħħithom, irriżulta f'konċentrazzjonijiet tal-bidu l-aktar baxxi fil-plażma ta' bosentan li kienu madwar 48 darba oġhla minn dawk imkejla wara li bosentan kien mogħti waħdu. F'gurnata 9, konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma kienu madwar 5 darbjet oġhla minn dawk wara li bosentan kien mogħti waħdu. Din l-interazzjoni x'aktarx hija kkawżata minn inibizzjoni minn ritonavir ta' teħid medjat minn proteini tat-trasport fl-epatoċiti u ta' CYP3A4, li b'hekk tnaqqas it-teħid ta' bosentan. Meta mogħti flimkien ma' lopinavir+ritonavir, jew inibituri ta' protease msaħħa b'ritonavir oħrajn, it-tolleranza tal-pazjent għal Tracleer għandha tiġi mmonitorjata.

Wara ġhoti flimkien ta' bosentan għal 9.5 ijiem, l-esponimenti tal-plażma għal lopinavir u ritonavir naqsu b'mod li mhux ta' sinifikanza klinika (b' madwar 14% u 17%, rispettivament). Madankollu, induzzjoni shiħa minn bosentan jista' ma tkunx intlaħqet u ma jistax jiġi eskluż aktar tnaqqis ta'



inibituri ta' protease. Huwa rakkomandat monitoraġġ xieraq tat-terapija tal-HIV. Effetti simili huma mistennija b'inibituri ta' protease msahha b'ritonavir oħrajn (ara sezzjoni 4.4).

*Sustanzi antiretrovirali oħra:* Minhabba nuqqas ta' tagħrif ma jistgħux jiġu magħmula rakkomandazzjonijiet speċifiċi rigward sustanzi antiretrovirali disponibbli oħrajn. Minhabba l-epatotossicità qawwija ta' nevirapine, li tista' takkumula ma' tossicità tal-fwied ta' bosentan, din il-kombinazzjoni mhux rakkomandata.

*Kontraċettivi ormonali:* L-ġhoti flimkien ta' bosentan 125 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem ma' doża waħda ta' kontraċettiv orali li fih norethisterone 1 mg + ethinyl estradiol 35 mcg naqqas l-AUC ta' norethisterone u ethinyl estradiol b'14% u 31%, rispettivament. Madankollu, tnaqqis fl-espożizzjoni kien sa 56% u 66%, rispettivament, f'pazjenti individwali. Għalhekk, kontraċettivi bbażati fuq l-ormoni waħedhom, indipendentament mir-rotta tal-ġhoti (jiġifieri orali, li jiġu injettati, li jingħataw minn ġol-ġilda jew li jiġu impjantati) mhux ikkunsidrati bhala metodi ta' kontraċezzjoni affidabbli (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

*Warfarin:* L-ġhoti flimkien ta' 500 mg ta' bosentan darbtejn kuljum għal 6 ijiem naqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma kemm ta' S-warfarin (sottostrat ta' CYP2C9) kif ukoll ta' R-warfarin (sottostrat ta' CYP3A4) b'29% u 38%, rispettivament. L-esperjenza klinika bl-ġhoti ta' bosentan flimkien ma' warfarin f'pazjenti b'PAH ma rriżultatx f'bidliet kliniċi rilevanti tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) jew tad-doża ta' warfarin (linja bażi meta mqabbla mal-livelli li ntlahqu fit-tmiem tal-istudji kliniċi). Flimkien ma' dan, il-frekwenza tat-tibdil fid-doża ta' warfarin matul l-istudji minhabba bidliet fl-INR jew minhabba avvenimenti avversi kienu simili fil-pazjenti kkurati b'bosentan u f'dawk ikkurati bil-plaċebo. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal warfarin jew għal mediċini oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demmi li jittiehdu mill-ħalq meta tinbeda l-kura b'bosentan, imma monitoraġġ intensifikat tal-INR hu rakkomandat, speċjalment waqt il-bidu tal-kura b'bosentan u matul il-perjodu taż-żieda fid-doża.

*Simvastatin:* L-ġhoti flimkien ta' 125 mg ta' bosentan darbtejn kuljum għal 5 ijiem naqqas il-konċentrazzjonijiet ta' simvastatin fil-plażma (sottostrat ta' CYP3A4) u l-metabolit attiv tiegħu  $\beta$ -hydroxy acid b'34% u 46% rispettivament. L-ġhoti flimkien ta' simvastatin flimkien ma' bosentan ma kellux effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma. Il-monitoraġġ tal-livelli tal-kolesterol u aġġustament sussegwenti tad-dożaġġ għandhom ikunu kkunsidrati.

*Ketoconazole:* L-ġhoti flimkien għal 6 ijiem ta' bosentan 62.5 mg darbtejn kuljum ma' ketoconazole, impeditur qawwi ta' CYP3A4, zied il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma b'madwar id-doppju. L-ebda aġġustament fid-doża ta' Tracleer mhu meħtieġ. Għalkemm ma ntweriex permezz ta' studji *in vivo*, židiet simili fil-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma huma mistennija bl-użu ta' impedituri qawwija oħra ta' CYP3A4 (bħal itraconazole jew ritonavir). Madankollu, meta bosentan jintuża ma' impeditur ta' CYP3A4, hemm ir-riskju li l-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma tal-pazjenti li ma jimmetabolizzawx sewwa CYP2C9 jiżdiedu, u għalhekk dan jista' jwassal għal avvenimenti avversi li potenzjalment jistgħu jkunu ta' ħsara.

*Epoprostenol:* Tagħrif limitat miksub minn studju (AC-052-356 [BREATHE-3]) fejn 10 pazjenti pedjatriċi ngħataw il-kombinazzjoni ta' bosentan u epoprostenol jindika li wara l-ġhoti kemm ta' doża waħda u kemm ta' doži multipli, il-valuri tas- $C_{max}$  kif ukoll tal-AUC ta' bosentan kienu simili kemm fil-pazjenti li ngħataw infużjoni kontinwa ta' epoprostenol kif ukoll f'dawk li ma ngħataw infużjoni kontinwa (ara sezzjoni 5.1).

*Sildenafil:* L-ġhoti flimkien ta' 125 mg ta' bosentan darbtejn kuljum (stat fiss) ma' 80 mg ta' sildenafil tliet darbtejn kuljum (fl-istat fiss) mogħtija flimkien fuq medda ta' 6 ijiem f'voluntiera f'saħħithom, irriżulta fi tnaqqis ta' 63% fl-AUC ta' sildenafil u żieda ta' 50% fl-AUC ta' bosentan. L-attenzjoni hi rakkomandata fil-każ ta' ġhoti flimkien.

*Tadalafil:* Bosentan (125 mg darbtejn kuljum) naqqas l-esponiment sistemiku ta' tadalafil (40 mg darba kuljum) bi 42% u  $C_{max}$  b'27% wara l-għoti fl-istess waqt ta' dozi multipli. Tadalafil ma affettwax l-esponiment ( $AUC$  u  $C_{max}$ ) ta' bosentan jew il-metaboliti tiegħu.

*Digoxin:* L-għoti flimkien għal 7 ijiem ta' bosentan 500 mg darbtejn kuljum ma' digoxin naqqas l- $AUC$ ,  $C_{max}$  u  $C_{min}$  ta' digoxin bi 12%, 9% u 23%, rispettivament. Il-mekkanizmu għal din l-interazzjoni jista' jkun l-induzzjoni ta' P-glycoprotein. Din l-interazzjoni mhux mistennija li tkun ta' rilevanza klinika.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

Studji fl-animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (teratogeniċità, embrijotossicità; ara sezzjoni 5.3). M'hemmx tagħrif affidabbli dwar l-użu ta' Tracleer f'nisa tqal. Ir-riskju potenzjali fil-bniedem għadu mhux magħruf. Tracleer hu kontraindikata waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

### Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

Qabel tinbeda kura b'Tracleer f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal, in-nuqqas tat-tqala għandu jiġi ċċekkjat, għandu jingħata parir xieraq dwar metodi ta' kontraċezzjoni affidabbli u għandha tinbeda kontraċezzjoni affidabbli. Il-pazjenti u t-tobba għandhom ikunu jafu li, minhabba interazzjonijiet farmakokinetiċi potenzjali, hemm il-possibbiltà li Tracleer inehhi l-effetti tal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.5). Għalhekk nisa li jistgħu jgħorġu tqal m'għandhomx jużaw kontraċettivi ormonali (li jinkludu forom ta' kontraċettivi orali, li jistgħu jiġi injettati, transdermali jew dawki li jistgħu jiġu impjantati) bħala l-uniku metodu ta' kontraċezzjoni, iżda għandhom jużaw metodu addizzjonali jew metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni alternattiva. Jekk għandek xi dubju dwar liema parir ta' kontraċezzjoni għandu jingħata lill-pazjent individwali, konsultazzjoni ma' ginekologu hija rakkomandata. Minhabba l-possibbiltà ta' falliment ta' kontraċezzjoni ormonali waqt kura b'Tracleer, kif ukoll b'konsiderazzjoni tar-riskju li pressjoni pulmonari għolja tista' tiddeterjora b'mod sever bit-tqala, hu rakkomandat li jsiru testijiet tat-tqala kull xahar matul il-kura b'Tracleer biex tkun possibbli s-sejba bikrija tat-tqala.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk bosentan jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider uman. It-treddigh mhux rakkomandat waqt kura b'Tracleer.

### Fertilità

Studji fl-animali wrew effetti fuq it-testikoli (ara sezzjoni 5.3). Fi studju kliniku li investiga l-effetti ta' bosentan fuq il-funzjoni tat-testikoli f'pazjenti maskili b'PAH, sitta mill-24 individwu (25 %) kellhom koncentrazzjoni mnaqqa tal-isperma mil-linja bażi ta' mill-inqas 50% wara 6 xhur ta' trattament b'bosentan. Ibbażat fuq dawn is-sejbiet u fuq dejta ta' qabel l-użu kliniku, ma jistax jiġi eskluż li bosentan jista' jkollu effett detrimentali fuq l-ispermatogenezi fl-irġiel. Fi tfal maskili ma jistax jiġi eskluż impatt fit-tul fuq il-fertilità wara kura b'bosentan.

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma sarux studji speċifiċi biex jevalwaw l-effett dirett ta' Tracleer fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, Tracleer jista' jinduċi pressjoni baxxa, b'sintomi ta' sturdament, vista m'ajpra jew sinkope li jistgħu jaffettwaw il-hila biex issuq jew thaddem magni.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

F'20 studju kkontrollat bil-plaċebo, imwettqa f'varjetà ta' indikazzjonijiet terapewtiċi, total ta' 2 486 pazjent kienu kkurati b'bosentan b'dozi ta' kuljum li varjaw minn 100 mg sa 2 000 mg u 1 838 pazjent kienu kkurati bil-plaċebo. It-tul medju tal-kura kien ta' 45 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi kienu definiti bhala avvenimenti li jseħħu f'mill-inqas 1% tal-pazjenti kkurati b'bosentan u bi frekwenza ta' mill-inqas 0.5% aktar minn dawk fuq plaċebo. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti huma uġiġh ta' ras (11.5%), edima / żamma ta' fluwidu (13.2%), test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (10.9%) u anemija / tnaqqis tal-emoglobina (9.9%).

Kura b'bosentan kienet assoċjata ma' elevazzjonijiet dipendenti mid-doża fl-aminotransferases tal-fwied u tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-emoglobina (ara sezzjoni 4.4).

Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'20 studju kkontrollat bil-plaċebo u waqt esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'bosentan huma kklassifikati skont il-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10\ 000$  sa  $< 1/1\ 000$ ); rari ħafna ( $< 1/10\ 000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Ma kienet osservata l-ebda differenza ta' rilevanza klinika fir-reazzjonijiet avversi bejn is-sett tad-*data* globali u l-indikazzjonijiet approvati.

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Anemija, tnaqqis fl-emoglobina, (ara sezzjoni 4.4)
	Mhux magħruf	Anemija jew tnaqqis fl-emoglobina li jeħtieġu trasfużjoni ta' ċelluli ħomor tad-demem <sup>1</sup>
	Mhux komuni	Tromboċitopenija <sup>1</sup>
	Mhux komuni	Newtropenija, lewkopenija <sup>1</sup>
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (inkluż dermatite, ħakk u raxx) <sup>2</sup>
	Rari	Anafilassi u/jew anġjoedima <sup>1</sup>
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Uġiġh ta' ras <sup>3</sup>
	Komuni	Sinkope <sup>1, 4</sup>
Disturbi fl-ġhajnejn	Mhux magħrufa	Vista mċajpra <sup>1</sup>
Disturbi fil-qalb	Komuni	Palpitazzjonijiet <sup>1, 4</sup>
Disturbi vaskulari	Komuni	Fwawar
	Komuni	Pressjoni baxxa <sup>1, 4</sup>
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Kongestjoni fl-immieħer <sup>1</sup>
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Marda ta' rifluss gastro-esofagali Dijarea
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni ħafna	Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (ara sezzjoni 4.4)
	Mhux komuni	Żidiet ta' aminotransferase assoċjati ma' epatite (inkluż il-possibbiltà ta' aggravar ta' epatite eżistenti) u/jew suffeġra <sup>1</sup> (ara sezzjoni 4.4)
	Rari	Ċirrozi tal-fwied, insuffiċjenza tal-fwied <sup>1</sup>

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Eritema
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Edima, Żamma ta' fluwidu <sup>5</sup>

- <sup>1</sup> Dejta derivata minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, frekwenzi bbażati fuq mudellar statistiku ta' dejta minn provi kliniċi kkontrollati bil-plaċebo.
- <sup>2</sup> Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva kienu rrapportati f'9.9% tal-pazjenti fuq bosentan u f'9.1% tal-pazjenti fuq plaċebo.
- <sup>3</sup> Uġiħ ta' ras kien irrapportat fi 11.5% tal-pazjenti fuq bosentan u f'9.8% tal-pazjenti fuq il-plaċebo.
- <sup>4</sup> Dawn it-tipi ta' reazzjonijiet jistgħu jkunu relatati wkoll mal-marda eżistenti.
- <sup>5</sup> Edima jew żamma ta' fluwidu kienet irrapportata fi 13.2% tal-pazjenti fuq bosentan u f'10.9% tal-pazjenti fuq il-plaċebo.

Fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq kienu rrapportati każijiet rari ta' ċirrozi tal-fwied mhux spjegati wara terapija fit-tul b'Tracleer f'pazjenti b'komorbidityet multipli u terapiji bi prodotti mediċinali. Kien hemm ukoll rapporti rari ta' insuffiċjenza tal-fwied. Dawn il-każijiet isahħu l-importanza ta' osservazzjoni stretta tal-iskeda ta' kull xahar ta' sorveljanza tal-funzjoni tal-fwied għat-tul tal-kura b'Tracleer (ara sezzjoni 4.4).

### Popolazzjoni pedjatrika

#### *Studji kliniċi mhux ikkontrollati f'pazjenti pedjatriċi*

Il-profil ta' sigurtà fl-ewwel studju pedjatriku mhux ikkontrollat li twettaq bil-pillola miksija b'rita (BREATHE-3; n = 19, età medjana 10 snin [firxa 3–15-il sena], bosentan *open-label* 2 mg/kg darbtejn kuljum; tul ta' kura ta' 12-il ġimġha) kien simili għal dak osservat fil-provi piviali f'pazjenti adulti b'PAH. Fi BREATHE-3, l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti kienu fwawar (21%), uġiħ ta' ras, u test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (kull wieħed 16%).

Analiżi miġbura ta' studji pedjatriċi mhux ikkontrollati li saru f'PAH bil-formulazzjoni tal-pillola li tinxtered ta' bosentan 32 mg (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Estensjoni) kienet tinkludi total ta' 100 tifel/tifla kkurati b'bosentan 2 mg/kg darbtejn kuljum (n = 33), 2 mg/kg tliet darbtejn kuljum (n = 31), jew 4 mg/kg darbtejn kuljum (n = 36). Meta ġew irregistrati, sitt pazjenti kellhom età bejn 3 xhur u sena, 15-il tifel/tifla kellhom età bejn sena u inqas minn sentejn, u 79 kellhom età bejn sentejn u 12-il sena. It-tul medjan tal-kura kien ta' 71.8 ġimġhat (firxa 0.4–258 ġimġha).

Il-profil tas-sigurtà f'din l-analiżi miġbura flimkien ta' studji pedjatriċi mhux ikkontrollati kien simili għal dak osservat fil-provi piviali f'pazjenti adulti b'PAH ħlief għal infezzjonijiet, li kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti milli fl-adulti (69.0% kontra 41.3%). Din id-differenza fil-frekwenza ta' infezzjoni tista' tkun parzjalment minħabba esponiment medjan għall-kura itwal fil-grupp pedjatriku (medjan 71.8 ġimġhat) meta mqabbel mal-grupp ta' adulti (medjan 17.4 ġimġhat). L-avvenimenti avversi l-aktar frekwenti kienu infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (25%), pressjoni għolja (fl-arterji) tal-pulmun (20%), nażofaringite (17%), deni (15%), rimettar (13%), bronkite (10%), uġiħ fl-addome (10%) u dijarea (10%). Ma kien hemm l-ebda differenza rilevanti fil-frekwenzi ta' avvenimenti avversi bejn pazjenti b'età ta' aktar jew inqas minn sentejn (2); iżda, dan huwa bbażat biss fuq 21 tifel/tifla ta' anqas minn sentejn, inklużi 6 pazjenti ta' età bejn 3 xhur sa sena. Avvenimenti avversi ta' anormalitajiet fil-fwied u anemija\tnaqis fl-emoglobina sehhew f'9% u 5% tal-pazjenti, rispettivament.

Fi studju arbitrarju u kkontrollat bil-plaċebo, li sar f'pazjenti b'PPHN (FUTURE-4), total ta' 13-il tarbija tat-twelid kienu kkurati bil-formulazzjoni tal-pillola li tinxtered ta' bosentan b'doża ta' 2 mg/kg darbtejn kuljum (8 pazjenti kienu fuq plaċebo). It-tul medjan ta' kura b'bosentan u plaċebo kien, rispettivament, 4.5 ijiem (firxa 0.5–10.0 ijiem) u 4.0 ijiem (firxa 2.5–6.5 ijiem). L-avvenimenti avversi l-aktar frekwenti f'pazjenti kkurati b'bosentan u bi plaċebo kienu, rispettivament, anemija jew tnaqqis fl-emoglobina (7 u 2 pazjenti), edima ġeneralizzata (3 u 0 pazjenti), u rimettar (2 u 0 pazjenti).

### Anormalitajiet fil-laboratorju

### *Anormalitajiet fit-testijiet tal-fwied*

Fil-programm kliniku, židiet dipendenti mid-doża fl-aminotransferases tal-fwied generalment seħħew matul l-ewwel 26 ġimġha tal-kura, u normalment żviluppaw gradwalment, u kienu generalment asintomatiċi. Fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq, każijiet rari ta' ċirrozi tal-fwied u kollass tal-fwied kienu rrapportati.

Il-mekkaniżmu ta' dawn l-effetti avversi mhux magħruf. Iż-żieda fl-aminotransferases tista' terġa' lura għan-normal b'mod spontanju waqt it-tkomplija tal-kura bid-doża tal-manteniment ta' Tracleer jew wara li titnaqqas id-doża, imma l-interruzzjoni jew it-twaqqif tal-kura jistgħu jkunu meħtieġa (ara sezzjoni 4.4).

Fl-20 studju integrat ikkontrollat bil-plaċebo, żieda fl-aminotransferases tal-fwied ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  kienu osservati fi 11.2% tal-pazjenti kkurati b'bosentan meta mqabbla ma' 2.4% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo. Żidiet sa  $\geq 8 \times \text{ULN}$  kienu osservati fi 3.6% tal-pazjenti kkurati b'bosentan u 0.4% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo. Żidiet fl-aminotransferases kienu assoċjati ma' bilirubin elevat ( $\geq 2 \times \text{ULN}$ ) mingħajr evidenza ta' ostruzzjoni tal-bili f'0.2% (5 pazjenti) fuq bosentan u f'0.3% (6 pazjenti) fuq plaċebo.

Fl-analizi miġbura ta' 100 tifel u tifla b'PAH mill-istudji pedjatriċi mhux ikkontrollati FUTURE 1/2 u FUTURE 3/Estensjoni, elevazzjonijiet fl-aminotransferases tal-fwied ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  kienu osservati fi 2% tal-pazjenti.

Fl-istudju FUTURE-4 li kien jinkludi 13-il tarbija tat-twelid b'PPHN ikkurati b'bosentan 2 mg/kg darbtejn kuljum għal inqas minn 10 ijiem (firxa 0.5-10.0 ijiem), ma kien hemm l-ebda każ ta' aminotransferases tal-fwied ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  waqt il-kura, iżda seħħ każ wiehed ta' epatite 3 ijiem wara t-tmiem tal-kura b'bosentan.

### *Emoglobina*

Fl-istudji kkontrollati bil-plaċebo fl-adulti, tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-emoglobina għal inqas minn 10 g/dL mil-linja bażi kien irrappurtat fi 8.0% ta' pazjenti kkurati b'bosentan u 3.9% ta' pazjenti kkurati bil-plaċebo (ara sezzjoni 4.4).

Fl-analizi miġbura ta' 100 tifel/tifla b'PAH mill-istudji pedjatriċi mhux ikkontrollati FUTURE 1/2 u FUTURE 3/Estensjoni, tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-emoglobina mil-linja bażi għal inqas minn 10 g/dL kien irrappurtat f'10.0% tal-pazjenti. Ma kien hemm l-ebda tnaqqis għal inqas minn 8 g/dL.

Fl-istudju FUTURE-4, 6 minn 13-il tarbija tat-twelid b'PPHN ikkurati b'bosentan kellhom tnaqqis fl-emoglobina mill-firxa ta' referenza fil-linja bażi għal inqas mil-limitu l-aktar baxx tan-normal matul il-kura.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

## **4.9 Doża eċċessiva**

Bosentan ingħata bħala doża waħda sa 2 400 mg f'pazjenti f'saħħithom u sa 2 000 mg kuljum għal xahrejn f'pazjenti b'mard iehor barra pressjoni għolja pulmonari. L-aktar reazzjoni avversa komuni kienet uġiġħ ta' ras ħafif sa moderat.

Doża eċċessiva massiva tista' tirriżulta fi pressjoni baxxa hafna fejn ikun hemm bżonn ta' appoġġ kardjovaskulari attiv. Fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienet irrappurtata doża eċċessiva waħda

ta' 10 000 mg ta' Tracleer li tiehdet minn pazjent maskili adolexxenti. Huwa kellu sintomi ta' tqalligh, rimettar, pressjoni baxxa, sturdament, għaraq u vista mċajpra. Huwa rkupra kompletament fi żmien 24 siegħa b'appoġġ għall-pressjoni tad-demem. Nota: bosentan ma jitneħhiex permezz ta' dijalisi.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi oħra kontra l-pressjoni għolja, Kodiċi ATC: C02KX01

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Bosentan huwa antagonist doppju tar-riċetturi ta' endothelin (ERA) b'affinità għar-riċetturi ta' endothelin A u B (ET<sub>A</sub> u ET<sub>B</sub>). Bosentan inaqqas ir-reżistenza vaskulari pulmonari kif ukoll dik sistemika u dan jirriżulta f'żieda fl-output kardijaku mingħajr ma tiżdied ir-rata li biha thabbat il-qalb.

In-newro-ormon endothelin-1 (ET-1) huwa wiehed mis-sustanzi magħrufa l-iktar qawwija li jdejjaq il-vini u l-arterji u li jista' jikkawża wkoll il-fibrozi, il-proliferazzjoni taċ-ċelluli, it-tkabbir tal-qalb, u jista' jerga' jimmudella l-qalb, u jippromwovi l-infjammazzjoni. Dawn l-effetti jseħħu billi endothelin jehel mar-riċetturi ET<sub>A</sub> u ET<sub>B</sub> li qegħdin fl-endotilju u fiċ-ċelluli tal-muskoli l-lixxi vaskulari. Il-konċentrazzjonijiet ta' ET-1 fit-tessuti u fil-plażma jizdiedu f'diversi disturbi kardjovaskulari u mard tat-tessut konnettiv, li jinkludu PAH, skleroderma, insuffiċjenza akuta jew kronika tal-qalb, iskemija mijokardijaka, pressjoni sistemika għolja u aterosklerozi, li jissuġġerixxi rwol patoġeniku ta' ET-1 f'dan il-mard. Fil-każ ta' PAH u insuffiċjenza tal-qalb, u fl-assenza tal-antagoniżmu tar-riċettur ta' endothelin, konċentrazzjonijiet għolja ta' ET-1 huma kkorrelatati sew mas-severità u mal-pronjosi ta' dan il-mard.

Bosentan jikkompeti mat-twahħil ta' ET-1 u peptidi ET oħrajn mar-riċetturi kemm ta' ET<sub>A</sub> u ET<sub>B</sub>, b'affinità kemxejn oghla għar-riċetturi ta' ET<sub>A</sub> ( $K_i = 4.1-43$  nanomolar) milli għar-riċetturi ta' ET<sub>B</sub> ( $K_i = 38-730$  nanomolar). Bosentan jantagonizza speċifikament ir-riċetturi ta' ET u ma jehilx ma' riċetturi oħrajn.

#### Effikaċja

##### *Mudelli ta' annimali*

F'mudelli ta' annimali bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun, għoti kroniku mill-ħalq ta' bosentan naqqas ir-reżistenza vaskulari pulmonari u reġġa' lura l-ipertrofija vaskulari pulmonari u dik tal-ventrikolu tal-lemin. F'mudell ta' annimali b'fibrozi pulmonari, bosentan naqqas id-depożitu tal-kollaġen fil-pulmuni.

##### *Effikaċja f'pazjenti adulti bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun*

Saru żewġ studji arbitrarji, *double-blind*, multi-ċentriċi, ikkontrollati bil-plaċebo, fi 32 (studju AC-052-351) u 213 (studju AC-052-352, [BREATHE-1]) pazjent adult b'PAH tal-klassi funzjonali III–IV tad-WHO (pressjoni għolja pulmonari primarja jew pressjoni għolja pulmonari bħala konsegwenza tal-iskleroderma). Wara 4 ġimġat ta' kura b'bosentan b'doża ta' 62.5 mg darbtejn kuljum, id-doži ta' manteniment studjati f'dawn l-istudji kienu ta' 125 mg darbtejn kuljum f'AC-052-351, u 125 mg darbtejn kuljum u 250 mg darbtejn kuljum f'AC-052-352.

Bosentan żdied mat-terapija attwali tal-pazjenti, li setgħet tinkludi kombinazzjoni ta' sustanzi kontra l-koagulazzjoni, sustanzi vażodilataturi (eż. *imblokkaturi tal-kanali tal-calcium*), dijuretiċi, ossiġnu, u digoxin, imma mhux epoprostenol. Il-kontroll kien il-plaċebo flimkien mat-terapija attwali.

Il-punt finali primarju għal kull studju kien it-tibdil fid-distanza tal-mixja ta' 6 minuti, wara 12-il ġimġa għall-ewwel studju, u wara 16-il ġimġa għat-tieni studju. Fiż-żewġ studji, il-kura b'bosentan

irrizultat f'żieda sinifikanti fil-kapaċità tal-eżerċizzju fiziku. Iż-żidiet fid-distanza tal-mixja korretti għal placebo, meta mqabbla mal-linja bażi kienu 76 metru ( $p = 0.02$ ; t-test) u 44 metru ( $p = 0.0002$ ; U test ta' Mann-Whitney) fil-punt finali primarju ta' kull studju, rispettivament. Id-differenzi bejn iż-żewġ gruppi, fejn grupp ingħata 125 mg darbtejn kuljum u grupp ieħor ingħata 250 mg darbtejn kuljum, ma kinux statistikament sinifikanti imma kien hemm tendenza lejn titjib fil-kapaċità tal-eżerċizzju fiziku fil-grupp ikkurat bil-250 mg darbtejn kuljum.

It-titjib fid-distanza tal-mixja deher wara 4 ġimgħat ta' kura, u kien evidenti wara 8 ġimgħat ta' kura u nżamm sa 28 ġimgħa ta' kura *double-blind* f'sottoset tal-populazzjoni tal-pazjenti.

F'analizi tar-rispons retrospettiv (*retrospective responder analysis*) ibbażata fuq bidla fid-distanza tal-mixja, il-klassi funzjonali tad-WHO u dispnea tal-95 pazjent magħżula b'mod arbitrarju għal bosentan 125 mg darbtejn kuljum fl-istudji kkontrollati mill-placebo, instab li wara 8 ġimgħat, 66 pazjent marru għall-aħjar, 22 kienu stabbli u 7 marru għall-agħar. Mit-22 pazjent li kienu stabbli wara 8 ġimgħat, 6 marru għall-aħjar wara 12/16-il ġimgħa u 4 marru għall-agħar meta mqabbla mal-linja bażi. Mis-7 pazjenti li marru għall-agħar wara 8 ġimgħat, 3 marru għall-aħjar wara 12/16-il ġimgħa u 4 marru għall-agħar meta mqabbla mal-linja bażi.

Il-parametri emodinamiċi invażivi kienu evalwati fl-ewwel studju biss. Il-kura b'bosentan wasslet għal żieda sinifikanti fl-indiċi tal-qalb assoċjata ma' tnaqqis sinifikanti fil-pressjoni fl-arterji tal-pulmun, fir-reżistenza vaskulari pulmonari u fil-pressjoni medja tal-atriju tal-lemin.

Kien osservat tnaqqis fis-sintomi tal-PAH bil-kura b'bosentan. Il-kejl tad-dispnea matul it-testijiet tal-mixi wera titjib fil-pazjenti kkurati b'bosentan. Fl-istudju AC-052-352, 92% mill-213-il pazjent kienu kklassifikati fil-linja bażi bħala klassi funzjonali III tad-WHO u 8% bħala Klassi IV. Kura b'bosentan wasslet għal titjib fil-klassi funzjonali tad-WHO fi 42.4% tal-pazjenti (placebo 30.4%). Il-bidla totali fil-klassi funzjonali tad-WHO matul iż-żewġ studji kienet aħjar b'mod sinifikanti fil-pazjenti li ngħataw bosentan meta mqabbla mal-pazjenti kkurati bil-placebo. Il-kura b'bosentan kienet assoċjata ma' tnaqqis sinifikanti fir-rata tas-sitwazzjoni klinika li tmur għall-agħar meta mqabbla mal-kura bil-placebo wara 28 ġimgħa (10.7% vs 37.1%, rispettivament;  $p = 0.0015$ ).

Fi studju arbitrarju, *double-blind*, multi-ċentriku u kkontrollat bil-placebo (AC-052-364 [EARLY]), 185 pazjent b'PAH fi klassi II tal-istat funzjonali tad-WHO (medja fil-linja bażi tad-distanza ta' mixja f'6 minuti ta' 435 metru) irċevew bosentan 62.5 mg darbtejn kuljum għal 4 ġimgħat segwit minn 125 mg darbtejn kuljum ( $n = 93$ ), jew placebo ( $n = 92$ ) għal 6 xhur. Pazjenti li daħlu fl-istudju jew qatt ma kienu hađu kura qabel għal PAH ( $n = 156$ ) jew kienu fuq doża stabbli ta' sildenafil ( $n = 29$ ). L-*endpoints* koprimarji kienu l-persentaġġ ta' bidla mil-linja bażi fir-reżistenza vaskulari fil-pulmun (PVR) u bidla mil-linja bażi fid-distanza ta' mixja f'6 minuti sa Xahar 6 kontra l-placebo. It-tabella isfel turi l-analizi tal-protokoll speċifikat minn qabel.

	PVR (dyn.sec/cm <sup>5</sup> )		Distanza ta' Mixja f'6 Minuti (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Linja bażi (BL); medja (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Bidla minn BL; medja (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Effetti tal-kura	-22.6%		19	
95% CL	-34, -10		-4, 42	
Valur-p	< 0.0001		0.0758	

CL = limitu ta' kunfidenza; PVR = reżistenza vaskulari fil-pulmun; SD = devjazzjoni standard.

Kura b'bosentan kienet assoċjata ma' tnaqqis fir-rata ta' aggravar kliniku, definita bħala tahlita ta' progressjoni sintomatika, żamma l-isptar minhabba PAH u mewt, meta mqabbla mal-placebo (tnaqqis proporzjonali fir-riskju ta' 77%, intervall ta' kunfidenza ta' 95% [CI - *confidence interval*] 20–94%,  $p = 0.0114$ ). L-effett tal-kura kien immexxi minn titjib fil-komponent ta' progressjoni sintomatika. Kien hemm każ wiehed ta' żamma l-isptar relatat ma' aggravar ta' PAH fil-grupp ta' bosentan u tliet każijiet ta' żamma l-isptar fil-grupp bil-placebo. F'kull grupp ta' kura seħħet biss mewta waħda waqt

il-perjodu ta' studju *double-blind* ta' 6 xhur, għalhekk ma tista' tittiehed l-ebda konklużjoni dwar is-sopravivenza.

Dejta fit-tul inkisbet mill-173 pazjent kollha li kienu kkurati b'bosentan fil-faži kkontrollata u/jew li nqalbu mill-plaċebo għal bosentan fil-faži *open-label* ta' estensjoni tal-istudju EARLY. It-tul medju ta' espożizzjoni għall-kura b'bosentan kien ta'  $3.6 \pm 1.8$  snin (sa 6.1 snin), bi 73% tal-pazjenti kkurati għal mill-inqas 3 snin u 62% għal mill-inqas 4 snin. Il-pazjenti setgħu jirċievu kura addizzjonali għal PAH kif meħtiegħ fl-estensjoni *open-label*. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu ddijanostikati b'PAH idjopatika jew li tintiret (61%). B'mod ġenerali, 78% tal-pazjenti baqgħu fi klassi funzjonali II ta' WHO. Stimi Kaplan-Meier għal sopravivenza kienu ta' 90% u 85%, 3 u 4 snin wara l-bidu tal-kura, rispettivament. Fl-istess żmien, 88% u 79% tal-pazjenti baqgħu hielsa minn aggravar ta' PAH (definita bhala mewt ta' kull kawża, trapjant tal-pulmun, septostomija atrijali jew bidu ta' kura bi prostanoid fil-vini jew taħt il-ġilda). Il-kontribuzzjonijiet relattivi ta' kura preċedenti bil-plaċebo fil-faži *double-blind* u ta' mediċini oħra li nbdew matul il-perjodu *open-label* ta' estensjoni mhumiex magħrufa.

Fi studju prospettiv, multi-ċentriku, arbitrarju, *double-blind* u kkontrollat bil-plaċebo (AC-052-405 [BREATHE-5]), pazjenti b'PAH ta' klassi funzjonali III tad-WHO u fiżjoloġija ta' Eisenmenger marbuta ma' mard tal-qalb kongenitali, irċievew bosentan 62.5 mg mogħti darbtejn kuljum għal 4 ġimghat, imbagħad 125 mg mogħti darbtejn kuljum għal 12-il ġimgha addizzjonali (n = 37, li minnhom 31 kellhom *shunt* bidirezjonali, il-biċċa l-kbira mil-lemin għax-xellug). L-għan prinċipali kien li jintwera li bosentan ma jiggravax il-livell baxx ta' ossiġnu fid-dem. Wara 16-il ġimgha, il-medja tas-saturazzjoni tal-ossiġnu żdiedet fil-grupp ta' bosentan b'1.0% (CI ta' 95% -0.7%–2.8%) meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo (n = 17), li turi li bosentan ma kompliex jiggrava l-livell baxx ta' ossiġnu fid-dem. Il-medja tar-reżistenza vaskulari pulmonari kienet imnaqqsa b'mod sinifikattiv fil-grupp ta' bosentan (b'effett predominanti osservat fis-sottogrupp ta' pazjenti b'*shunt* intrakardijaku bidirezjonali). Wara 16-il ġimgha, il-medja taż-żieda fid-distanza tal-mixja ta' 6 minuti, ikkoreġuta għall-plaċebo, kienet ta' 53 metru (p = 0.0079), li tirrifletti t-titjib fil-kapaċità tal-eżerċizzju. Sitta u għoxrin pazjent baqgħu jirċievu bosentan fil-faži *open-label* ta' estensjoni ta' 24 ġimgha (AC-052-409) tal-istudju BREATHE-5 (tul medju tal-kura =  $24.4 \pm 2.0$  ġimghat) u, b'mod ġenerali l-effikaċja kienet miżmuma.

Studju *open-label*, mhux komparattiv (AC-052-362 [BREATHE-4]) twettaq fuq 16-il pazjent bil-PAH ta' klassi funzjonali III tad-WHO marbuta ma' infezzjoni bl-HIV. Il-pazjenti kienu kkurati bi 62.5 mg ta' bosentan mogħtija darbtejn kuljum għal 4 ġimghat, segwiti minn 125 mg mogħtija darbtejn kuljum għal 12-il ġimgha addizzjonali. Wara 16-il ġimgha ta' kura, kien hemm titjib sinifikanti mil-linja bażi fil-kapaċità tal-eżerċizzju: iż-żieda medja fid-distanza ta' mixi f'6 minuti kienet 91.4 metri minn 332.6 metri bhala medja fil-linja bażi (p < 0.001). Ma tistax tintlaħaq konklużjoni formali dwar l-effetti ta' bosentan fuq l-effikaċja tal-mediċina antiretrovirali (ara wkoll sezzjoni 4.4).

M'hemm l-ebda studji li juru effetti ta' beneficcju ta' kura b'Tracleer fuq is-sopravivenza. Madankollu, l-istatus vitali għal tul ta' żmien kien irreġistrat għall-235 pazjent kollha li kienu kkurati b'bosentan f'żewġ studji importanti ħafna kkontrollati bil-plaċebo (AC-052-351 u AC-052-352) u/jew iż-żewġ estensjonijiet *open-label* u mhux ikkontrollati tagħhom. Il-medja tat-tul ta' żmien tal-espożizzjoni għal bosentan kienet ta'  $1.9$  snin  $\pm 0.7$  snin; (minimu: 0.1 snin; massimu: 3.3 snin) u l-pazjenti kienu osservati għal medja ta'  $2.0 \pm 0.6$  snin. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu ddijanostikati bhala pressjoni għolja pulmonari primarja (72%) u kienu fil-klassi funzjonali III tad-WHO (84%). F'din il-popolazzjoni totali, l-istimi ta' Kaplan-Meier tas-sopravivenza kienu ta' 93% u 84% sena u sentejn wara l-bidu tal-kura b'bosentan, rispettivament. L-istimi tas-sopravivenza kienu iktar baxxi fis-sottogrupp ta' pazjenti b'PAH sekondarja għal sklerozi sistemika. L-istimi setgħu kienu influwenzati mill-bidu tal-kura b'epoprostenol fi 43/235 pazjent.

#### *Studji fit-tfal bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun*

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

Bosentan pilloli miksija b'rita kienu evalwati fi studju *open-label*, mhux ikkontrollat f'19-il pazjent pedjatriku b'PAH b'età minn 3 snin sa 15-il sena. Dan l-istudju kien primarjament maħsub bhala



studju farmakokinetiku (ara sezzjoni 5.2). Il-pazjenti kellhom pressjoni għolja pulmonari primarja (10 pazjenti) jew PAH marbuta ma' mard kongenitali tal-qalb (9 pazjenti) u kienu fi klassi funzjonali II tad-WHO (n = 15, 79%) jew fi klassi III (n = 4, 21%) fil-linja bażi. Il-pazjenti nqasmu fi 3 gruppi skont il-piż tal-ġisem tagħhom u kienu ddożati b'bosentan b'madwar 2 mg/kg darbtejn kuljum għal 12-il ġimgħa. Nofs il-pazjenti f'kull grupp kienu diġà qed jiġu kkurati b'epoprostenol minn ġol-vini u d-doża ta' epoprostenol baqgħet l-istess matul l-istudju.

L-emodinamiċi kienu mkejla fi 17-il pazjent. Iż-zieda medja fl-indiċi tal-qalb mil-linja bażi kienet ta' 0.5 L/min/m<sup>2</sup>, it-tnaqqis medju fil-pessjoni fl-arterji tal-pulmun kien ta' 8 mmHg, u t-tnaqqis medju f'PVR kien ta' 389 dyn·sek·cm<sup>-5</sup>. Dan it-titjib emodinamiku mil-linja bażi kien simili bl-ghoti flimkien ta' epoprostenol jew mingħajru. Il-bidliet fil-parametri tat-test tal-eżerċizzju wara 12-il ġimgħa mil-linja bażi varjaw hafna u l-ebda wieħed minnhom ma kien sinifikanti.

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

FUTURE 1 kien studju *open-label*, mhux ikkontrollat li twettaq bil-formulazzjoni tal-pillola li tinxtered ta' bosentan mogħti b'doża ta' manteniment ta' 4 mg/kg darbtejn kuljum lil 36 pazjent b'età minn sentejn sa 11-il sena. Dan l-istudju kien primarjament maħsub bhala studju farmakokinetiku (ara sezzjoni 5.2). Fil-linja bażi, il-pazjenti kellhom PAH idjopatika (31 pazjent [86%]) jew familjali (5 pazjenti [14%]), u kienu fi klassi funzjonali II tad-WHO (n = 23, 64%) jew fi klassi III (n = 13, 36%). Fl-istudju FUTURE 1, l-esponiment medjan għall-kura tal-istudju kien ta' 13.1 ġimgħat (firxa: 8.4 sa 21.1). 33 minn dawn il-pazjenti kienu pprovduti b'kura kontinwa b'pilloli li jinxterdu ta' bosentan b'doża ta' 4 mg/kg darbtejn kuljum fil-fażi mhux ikkontrollata ta' estensjoni ta' FUTURE 2 għal tul medjan ta' kura globali ta' 2.3 snin (firxa: 0.2 sa 5.0 snin). Fil-linja bażi f'FUTURE 1, 9 pazjenti kienu qed jieħdu epoprostenol. 9 pazjenti nbdeu fuq medikazzjoni speċifika għal PAH għall-ewwel darba matul l-istudju. L-istima Kaplan-Meier mingħajr avveniment għal aggravar ta' PAH (mewt, trapjant tal-pulmun, jew dhul l-isptar minhabba aggravar ta' PAH) wara sentejn kienet ta' 78.9%. L-istima Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali wara sentejn kienet ta' 91.2%.

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

F'dan l-istudju arbitrarju u *open-label* bil-formulazzjoni ta' pillola li tinxtered ta' bosentan 32 mg, 64 tifel/tifla b'PAH stabbli b'età minn 3 xhur sa 11-il sena kienu magħzula b'mod arbitrarju għal 24 ġimgħa ta' kura b'bosentan 2 mg/kg darbtejn kuljum (n = 33) jew 2 mg/kg tliet darbiet kuljum (n = 31). 43 (67.2%) kellhom età ta' ≥ sentejn sa 11-il sena, 15 (23.4%) kellhom età bejn sena u sentejn, u 6 (9.4%) kellhom età bejn 3 xhur u sena. L-istudju kien iddisinjat primarjament bhala studju farmakokinetiku (ara sezzjoni 5.2), u l-punti finali tal-effikaċja kienu esploratorji biss. L-etjoloġija ta' PAH, skont il-klassifikazzjoni Dana Point, kienet tinkludi PAH idjopatika (46%), PAH ereditarja (3%), PAH assoċjata wara kirurgija korrettiva tal-qalb (38%), u PAH marbuta ma' mard kongenitali tal-qalb assoċjata ma' *systemic-to-pulmonary shunts*, inkluż is-sindrome Eisenmenger (13%). Il-pazjenti kienu fi klassi funzjonali I tad-WHO (n = 19, 29%), fi klassi II (n = 27, 42%) jew fi klassi III (n = 18, 28%) fil-bidu tal-kura tal-istudju. Meta daħlu fl-istudju, il-pazjenti kienu kkurati b'medikazzjoni għall-PAH (l-aktar frekwenti, inibitur ta' phosphodiesterase tat-tip 5 [sildenafil] waħdu [35.9%], bosentan waħdu [10.9%], u kombinazzjoni ta' bosentan, iloprost, u sildenafil [10.9%]) u komplew il-kura tagħhom għal PAH matul l-istudju.

Fil-bidu tal-istudju, inqas minn nofs il-pazjenti inklużi (45.3% [29/64]) kellhom kura ta' bosentan waħdu mhux ikkombinat ma' medikazzjoni oħra għal PAH. 40.6% (26/64) baqgħu fuq monoterapija ta' bosentan matul l-24 ġimgħa ta' kura tal-istudju mingħajr ma kellhom aggravar ta' PAH. L-analiżi tal-popolazzjoni globali inkluża (64 pazjent) uriet li l-magġoranza kienu baqgħu għall-inqas stabbli (jiġifieri mingħajr aggravar) ibbażat fuq valutazzjoni tal-klassi funzjonali tad-WHO mhux speċifika għat-ftal (97% darbtejn kuljum, 100% tliet darbiet kuljum) u l-impressjoni klinika globali tat-tabib (94% darbtejn kuljum, 93% tliet darbiet kuljum) matul il-perjodu ta' kura. L-istima Kaplan-Meier mingħajr avveniment għal aggravar ta' PAH (mewt, trapjant tal-pulmun, jew dhul l-isptar minhabba aggravar ta' PAH) wara 24 ġimgħa kienet ta' 96.9% u 96.7% fil-gruppi ta' darbtejn kuljum u tliet darbiet kuljum, rispettivament.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' xi benefiċċju kliniku b'2 mg/kg tliet darbjet kuljum meta mqabbel ma' dożaġġ ta' 2 mg/kg darbtejn kuljum.

*Studju mwettaq fi trabi tat-twelid bi pressjoni pulmonari għolja b'mod persistenti tat-trabi tat-twelid (PPHN - persistent pulmonary hypertension of the newborn):*

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

Dan kien studju *double-blind*, ikkontrollat bil-plaċebo u arbitrarju fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien u trabi li twieldu fi żmienhom (età ta' ġestazzjoni ta' 36-42 ġimġha) b'PPHN. Pazjenti b'rispons inqas minn ottimali għal nitric oxide meħud man-nifs (iNO - *inhaled nitric oxide*) minkejja mill-inqas 4 sigħat ta' kura kontinwa kienu kkurati b'pilloli li jinxterdu bosentan b'doża ta' 2 mg/kg darbtejn kuljum (N = 13) jew plaċebo (N = 8) permezz tat-tubu nażogastriku bhala terapija miżjuda ma' iNO sakemm iNO tnaqqas bil-mod għax-xejn jew sa falliment tal-kura (definit bhala l-htieġa ta' għoti ta' ossiġnu permezz ta' membrana barra l-ġisem [ECMO - *extra-corporeal membrane oxygenation*] jew bidu ta' vasodilatatur għall-pulmun alternattiv), u għal massimu ta' 14-il ġurnata.

L-esponiment medjan għall-kura tal-istudju kien ta' 4.5 (firxa: 0.5-10.0) ijiem fil-grupp ta' bosentan u 4.0 (firxa: 2.5-6.5) ijiem fil-grupp tal-plaċebo.

Ir-riżultati ma jindikawx xi benefiċċju addizzjonali ta' bosentan f'din il-popolazzjoni:

- Iż-żmien medjan sakemm iNO tnaqqas għax-xejn kien ta' 3.7 ijiem (limiti ta' kunfidenza [CLs - *confidence limits*] ta' 95% 1.17, 6.95) fuq bosentan u 2.9 ijiem (CLs ta' 95% 1.26, 4.23) fuq plaċebo (p = 0.34).
- Iż-żmien medjan sakemm il-ventilazzjoni mekkanika tneħhiet għalkollox kien ta' 10.8 ijiem (CLs ta' 95% 3.21, 12.21 ijiem) fuq bosentan u 8.6 ijiem (CLs ta' 95% 3.71, 9.66 ijiem) fuq il-plaċebo (p = 0.24).
- Pazjent wieħed fil-grupp ta' bosentan kellu falliment tal-kura (htieġa ta' ECMO skont id-definizzjoni tal-Protokoll), li kien iddikjarat ibbażat fuq żieda fil-valuri tal-Indiċi ta' Ossigenazzjoni 8 sigħat wara l-ewwel doża tal-medicina tal-istudju. Dan il-pazjent irkupra fil-perjodu ta' segwitu ta' 60 ġurnata.

#### *Tahlita ma' epoprostenol*

Il-kombinazzjoni ta' bosentan u epoprostenol kienet investigata f'żewġ studji: AC-052-355 (BREATHE-2) u AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 kien studju multi-ċentriku, arbitrarju, *double-blind*, *parallel-group* ta' bosentan kontra l-plaċebo fi 33 pazjent b'PAH severa li kienu qed jirċievu terapija b'epoprostenol konkomitanti. AC-052-356 kien studju *open-label*, mhux ikkontrollat; 10 mid-19-il pazjent pedjatriku kienu qed jiehdu bosentan u terapija b'epoprostenol fl-istess hin matul it-12-il ġimġha tal-prova. Il-profil tas-sigurtà tal-kombinazzjoni ma kienx differenti minn dak mistenni b'kull komponent, u t-terapija mħallta kienet ittollerata sew fit-tfal u fl-adulti. Il-benefiċċju kliniku ta' din il-kombinazzjoni ma ntwerix.

#### *Sklerosi sistemika bil-marda tal-ulċeri fis-swaba'*

Saru żewġ studji kkontrollati bil-plaċebo, arbitrarji, *double-blind* u multi-ċentriċi, f'122 (studju AC-052-401 [RAPIDS-1]) u 190 (studju AC-052-331 [RAPIDS-2]) pazjent adult bi sklerosi sistemika u l-marda tal-ulċeri fis-swaba' (preżenza ta' ulċeri fis-swaba' jew passat ta' ulċeri fis-swaba' fis-sena ta' qabel). Fl-istudju AC-052-331, il-pazjenti ried ikollhom mill-anqas ulċera waħda fis-swaba' b'bidu reċenti, u tul iż-żewġ studji 85% tal-pazjenti kellhom il-preżenza tal-marda tal-ulċeri fis-swaba' fil-linja bażi. Wara 4 ġimġhat b'bosentan 62.5 mg darbtejn kuljum, id-doża ta' manteniment studjata fiż-żewġ studji kienet ta' 125 mg darbtejn kuljum. It-terapija *double-blind* damet 16-il ġimġha fl-istudju AC-052-401, u 24 ġimġha fl-istudju AC-052-331.

Kura oħra li kienet qed tittiehed għal sklerosi sistemika u l-ulċeri fis-swaba' kienet permessa jekk baqgħet konstanti mill-anqas xahar qabel il-bidu tal-kura u waqt il-perjodu tal-istudju *double-blind*.

In-numru ta' ulċeri fis-swaba' ġodda mil-linja bażi sal-punt aħhari tal-istudju kien il-mira prinċipali taż-żewġ studji. Meta mqabbla ma' plaċebo, kura b'bosentan irriżultat f'anqas ulċeri ġodda waqt it-terapija. Fl-istudju AC-052-401, waqt 16-il ġimgħa ta' terapija *double-blind*, il-pazjenti fil-grupp b'bosentan żviluppaw medja ta' 1.4 ulċeri fis-swaba' ġodda vs. 2.7 ulċeri fis-swaba' ġodda fil-grupp bil-plaċebo ( $p = 0.0042$ ). Fl-istudju AC-052-331, waqt 24 ġimgħa ta' terapija *double-blind*, il-figuri korrispondenti kienu ta' 1.9 vs. 2.7 ulċeri fis-swaba' ġodda, rispettivament ( $p = 0.0351$ ). Fiz-żewġ studji, pazjenti fuq bosentan kienu anqas probabbli li jiżviluppaw ulċeri fis-swaba' ġodda waqt l-istudju u damu iżjed biex jiżviluppaw ulċera fis-swaba' ġdida ta' wara, meta mqabbla ma' dawk fuq il-plaċebo. L-effett ta' bosentan li jnaqqas in-numru ta' ulċeri fis-swaba' ġodda deher aktar f'pazjenti b'ulċeri fis-swaba' multipli.

Fiz-żewġ studji ma kien osservat l-ebda effett ta' bosentan fuq iż-żmien sal-fejġan tal-ulċeri fis-swaba'.

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' bosentan kienet dokumentata l-aktar f'pazjenti f'saħħithom. Informazzjoni limitata dwar il-pazjenti turi li l-espożizzjoni ta' bosentan f'pazjenti adulti b'PAH hi madwar id-doppju ta' dik f'pazjenti f'saħħithom.

F'pazjenti f'saħħithom, bosentan juri farmakokinetika li tiddependi mid-doża u mill-hin. Ir-rata ta' tneħħija u l-volum tad-distribuzzjoni jonqsu meta jiżdiedu d-doži mogħtija ġol-vini u jiżdiedu maż-żmien. Wara l-ġhoti mill-ħalq, l-espożizzjoni sistemika hi proporzjonali mad-doża sa 500 mg. B'doži orali oġħla, is- $C_{max}$  u l-AUC jiżdiedu inqas minn proporzjonalment mad-doża.

### Assorbiment

F'pazjenti f'saħħithom, il-bijodisponibbiltà assoluta ta' bosentan hi ta' madwar 50%, u mhix affettwata mill-ikel. Il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jintlaħqu fi żmien 3–5 sigħat.

### Distribuzzjoni

Bosentan jehel sew (> 98%) mal-proteini tal-plażma, l-aktar mal-albumina. Bosentan ma jippenetrax fiċ-ċelluli tad-demm ħomor.

Il-volum tad-distribuzzjoni ( $V_{ss}$ ) ta' madwar 18-il litru kien determinat wara doża ġol-vini ta' 250 mg.

### Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Wara doża waħda ġol-vini ta' 250 mg, ir-rata li biha jitneħħa bosentan kienet ta' 8.2 L/sieġha. Hemm bżonn ta' 5.4 sigħat ( $t_{1/2}$ ) biex il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan tonqos bin-nofs.

Wara ħafna dozi, il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma jonqsu gradwalment għal 50–65% ta' dawk li jidhru wara doża waħda. Dan it-tnaqqis probabbilment isehħ minħabba l-awto-induzzjoni tal-enzimi li jimmetabolizzaw tal-fwied. Il-kundizzjonijiet tal-istat fiss jintlaħqu fi żmien 3–5 ijiem.

Bosentan jiġi eliminat mis-sistema tal-marrara wara metabolizmu fil-fwied mill-isoenzimi taċ-ċitokroma P450, CYP2C9 u CYP3A4. Inqas minn 3% tad-doża meħuda mill-ħalq tiġi rkuprata fl-awrina.

Bosentan jiffirma tliet metaboliti u wiehed biss minn dawn hu attiv farmakoloġikament. Dan jitneħħa fil-biċċa l-kbira tiegħu mhux mibdul permezz tal-bila. F'pazjenti adulti, l-espożizzjoni għal metabolit attiv hi akbar milli fil-pazjenti f'saħħithom. F'pazjenti li għandhom evidenza ta' kolestaži, l-espożizzjoni għall-metabolit attiv tista' tiżdied.

Bosentan jinduċi CYP2C9 u CYP3A4 u possibbilment CYP2C19 ukoll u P-glycoprotein. *In vitro*, bosentan jimpedixxi l-*bile salt export pump* f'kultivazzjoni taċ-ċelluli tal-fwied.

Tagħrif minn studji *in vitro* juri li bosentan ma kellu l-ebda effett rilevanti ta' inibizzjoni fuq l-isoenzimi CYP li ġew ittestjati (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Għalhekk, bosentan mhux mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li jiġu metabolizzati minn dawn l-isoenzimi.

#### Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali.

Ibbażat fuq il-medda investigata ta' kull varjant, mhux mistenni li l-farmakokinetiċi ta' bosentan se jiġu influwenzati mis-sess, il-piż tal-ġisem, ir-razza, jew l-età fil-popolazzjoni adulta sa punt li hu rilevanti.

#### *Tfal*

Il-farmakokinetika kienet studjata f'pazjenti pedjatriċi f'4 studji kliniċi (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 u FUTURE-4; ara sezzjoni 5.1). Minhabba dejta limitata fi tfal b'età ta' inqas minn sentejn, il-farmakokinetika baqgħet mhux ikkaratterizzata tajjeb f'din il-kategorija ta' età.

Studju AC-052-356 (BREATHE-3) evalwa l-farmakokinetika ta' dozi orali singoli u ripetuti tal-formulazzjoni tal-pillola miksija b'rita ta' bosentan f'19-il tifel/tifla b'età minn 3 snin sa 15-il sena b'PAH li ngħataw doża ta' 2 mg/kg darbtejn kuljum skont il-piż tal-ġisem tagħhom. F'dan l-istudju l-espożizzjoni għal bosentan naqset maż-żmien b'mod konsistenti mal-proprietajiet magħrufa tal-awto-induzzjoni ta' bosentan. Il-valuri medji tal-AUC (CV%) ta' bosentan f'pazjenti pedjatriċi kkurati b'doża ta' 31.25, 62.5 jew 125 mg darbtejn kuljum kienu 3 496 (49), 5 428 (79), u 6 124 (27) ng siegħa/mL, rispettivament, u kienu inqas mill-valur ta' 8 149 (47) ng siegħa/mL osservat f'pazjenti adulti b'PAH li kienu qed jirċievu doża ta' 125 mg darbtejn kuljum. Fl-istat fiss, l-espożizzjonijiet sistemici fit-tfal li jiżnu 10–20 kg, 20–40 kg u > 40kg kienu 43%, 67% u 75%, rispettivament, tal-espożizzjoni sistemika fl-adulti.

Fl-istudju AC-052-365 (FUTURE 1), pilloli li jinxterdu ngħataw lil 36 tifel/tifla b'PAH b'età minn 2 sa 11-il sena. Ma kienet osservata l-ebda proporzjonalità mad-doża, peress li l-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma u l-AUCs fi stat fiss kienu simili b'dozi orali ta' 2 u 4 mg/kg (AUC<sub>τ</sub>: 3 577 ng·siegħa/mL u 3 371 ng·siegħa/mL għal 2 mg/kg darbtejn kuljum u 4 mg/kg darbtejn kuljum, rispettivament). B'doża ta' manteniment ta' 125 mg darbtejn kuljum l-esponiment medju għal bosentan f'dawn il-pazjenti pedjatriċi kien madwar nofs l-esponiment f'pazjenti adulti iżda wera koinċidenza kbira mal-esponimenti fl-adulti.

Fi studju AC-052-373 (FUTURE 3), bl-użu ta' pilloli li jinxterdu, l-esponiment għal bosentan f'pazjenti kkurati b'2 mg/kg darbtejn kuljum kien komparabbli ma' dak fi studju FUTURE 1. Fil-popolazzjoni totali (n = 31), 2 mg/kg darbtejn kuljum irriżulta f'esponiment ta' kuljum ta' 8 535 ng siegħa/mL; AUC<sub>τ</sub> kien ta' 4 268 ng siegħa/mL (CV: 61%). F'pazjenti b'età bejn 3 xhur u sentejn l-esponiment ta' kuljum kien ta' 7 879 ng siegħa/mL; AUC<sub>τ</sub> kien ta' 3 939 ng siegħa/mL (CV: 72%). F'pazjenti bejn 3 xhur u sena (n = 2) AUC<sub>τ</sub> kien ta' 5,914 ng siegħa/mL (CV: 85%), u f'pazjenti bejn sena u sentejn (n = 7) AUC<sub>τ</sub> kien ta' 3 507 ng siegħa/mL (CV: 70%). F'pazjenti b'età ta' aktar minn sentejn (n = 22) l-esponiment ta' kuljum kien ta' 8 820 ng siegħa/mL; AUC<sub>τ</sub> kien ta' 4 410 ng siegħa/mL (CV: 58%). Id-dożaġġ ta' bosentan 2 mg/kg tliet darbiet kuljum ma ziedx l-esponiment; l-esponiment ta' kuljum kien ta' 7 275 ng siegħa/mL (CV: 83%, n = 27).

Ibbażat fuq is-sejbiet fl-istudji BREATHE-3, FUTURE 1, u FUTURE-3, jidher li l-esponiment għal bosentan jilhaq stat fiss b'dozi aktar baxxi f'pazjenti pedjatriċi minn fl-adulti, u jidher li dozi oghla minn 2 mg/kg darbtejn kuljum (4 mg/kg darbtejn kuljum jew 2 mg/kg tliet darbiet kuljum) ma jwasslux għall-esponiment akbar għal bosentan f'pazjenti pedjatriċi.

Fi studju AC-052-391 (FUTURE 4) li twettaq fi trabi tat-twelid, il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan żdiedu bil-mod u b'mod kontinwu matul l-ewwel intervall ta' dożaġġ, li wassal għal esponiment baxx

(AUC<sub>0-12</sub> fid-demm shiħ: 164 ng·siegħa/mL, n = 11). Fi stat fiss, l-AUC<sub>τ</sub> kienet ta' 6,165 ng·siegħa/mL (CV: 133%, n = 7), li huwa simili għall-esponiment osservat f'pazjenti adulti b'PAH li kienu qed jirċievu 125 mg darbtejn kuljum u b'kunsiderazzjoni tal-proporzjon ta' distribuzzjoni fid-demm/plażma ta' 0.6.

Il-konsegwenzi ta' dawn is-sejbiet dwar l-epatotossicità mhumiex magħrufa. Is-sess u l-użu flimkien ta' epoprostenol fil-vini ma kellhom l-ebda effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' bosentan.

#### *Indeboliment tal-fwied*

F'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A) ma ġew osservati l-ebda bidliet farmakokinetiċi sinifikanti. L-AUC fi stat fiss ta' bosentan kienet 9% oġhla u l-AUC tal-metabolit attiv, Ro 48-5033, kienet 33% oġhla f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied milli f'voluntiera f'saħħithom.

L-impatt ta' indeboliment moderat fil-funzjoni tal-fwied (Child-Pugh klassi B) fuq il-farmakokinetika ta' bosentan u l-metabolit primarju tiegħu Ro 48-5033 kien investigat fi studju li kien jinkludi 5 pazjenti bi pressjoni pulmonari għolja assoċjata ma' pressjoni portali għolja u indeboliment tal-fwied Child-Pugh Klassi B, u 3 pazjenti b'PAH minn kawżi oħra u funzjoni tal-fwied normali. Fil-pazjenti b'indeboliment tal-fwied Child-Pugh Klassi B, l-AUC medja (CI ta' 95%) fi stat fiss ta' bosentan kienet ta' 360 (212–613) ng h/mL, jiġifieri, 4.7 darbiet oġhla, u l-AUC medja (CI ta' 95%) tal-metabolit attiv Ro 48-5033 kienet ta' 106 (58.4–192) ng h/mL, jiġifieri, 12.4 darbiet oġhla milli f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali (bosentan: medja [CI ta' 95%] AUC: 76.1 [9.07–638] ng siegħa/mL; Ro 48-5033: medja [CI ta' 95%] AUC 8.57 [1.28–57.2] ng siegħa/mL). Ghalkemm in-numru ta' pazjenti inkluzi kien limitat u b'varjabilità għolja, din id-dejta tindika żieda notevoli fl-esponiment għal bosentan u għall-metabolit primarju tiegħu Ro 48-5033 f'pazjenti b'indeboliment moderat fil-funzjoni tal-fwied (Child-Pugh klassi B).

Il-farmakokinetika ta' bosentan ma kinitx studjata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied Child-Pugh Klassi Ċ. Tracleer hu kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment moderat sa sever fil-fwied, jiġifieri, Child-Pugh klassi B jew Ċ (ara sezzjoni 4.3).

#### *Indeboliment tal-kliewi*

F'pazjenti b'indeboliment serju tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina 15–30 mL/min), il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma naqsu b'madwar 10%. Il-konċentrazzjonijiet tal-metaboliti ta' bosentan fil-plażma rduppjaw f'dawn il-pazjenti meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi. M'hemm bżonn l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. M'hemm l-ebda esperjenza klinika speċifika f'pazjenti li qed issirihom id-dijalizi. Ibbażat fuq proprjetajiet fiżiċi u kimiċi u l-ammont qawwi ta' bosentan li jehel mal-proteini, mhux mistenni li d-dijalizi tnaqqas l-ammont ta' bosentan fiċ-ċirkolazzjoni b'mod sinifikanti (ara sezzjoni 4.2).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Studju fil-ġrieden dwar il-karċinogeniċità li dam sentejn, wera żieda fl-inċidenza kombinata ta' adenomi fiċ-ċelluli tal-fwied flimkien ma' karċinomi fil-ġrieden irġiel, imma mhux fil-ġrieden nisa, f'konċentrazzjonijiet fil-plażma madwar darbtejn sa erba' darbiet aktar mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma li ntlahqu fid-doża terapewtika fil-bniedem. Fil-firien, l-għoti mill-ħalq ta' bosentan għal sentejn ipproduċa żieda żgħira imma sinifikanti fl-inċidenza ta' adenomi taċ-ċelluli follikulari tat-tirojde u karċinomi fil-firien irġiel, imma mhux fil-firien nisa, f'konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' madwar 9 sa 14-il darba iktar mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma li ntlahqu fid-doża terapewtika fil-bniedem. Bosentan kien negattiv fit-testijiet għal ġenotossicità. Kien hemm evidenza ta' żbilanċ żgħir fl-ormoni tat-tirojde kkawżat minn bosentan fil-firien. Madankollu, m'hemm l-ebda evidenza li bosentan jaffettwa l-funzjoni tat-tirojde (thyroxine, TSH) fil-bnedmin.

L-effett ta' bosentan fuq il-funzjoni tal-mitokondrija mhumiex magħruf.

Bosentan wera effetti teratoġeniċi fil-firien fejn intlaħqu livelli fil-plażma oġhla minn 1.5 darbiet iktar mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma li ntlahqu fid-doża terapewtika fil-bniedem. L-effetti teratoġeniċi, li jinkludu malformazzjonijiet tar-ras u tal-wiċċ u tal-vini u arterji prinċipali, kienu jiddependu mid-doża. Ix-xebh ta' kif kienu l-malformazzjonijiet li kienu osservati b'antagonisti oħra tar-riċetturi ta' ET u fi ġrieden ET *knock-out* jindikaw effett tal-klassi. Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet adattati f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.6).

Żvilupp ta' atrofiya tubulari tat-testikoli u fertilità mdgħajfa ġew marbuta ma' għoti kroniku ta' antagonisti tar-riċettur ta' endothelin f'annimali gerriema.

Fi studji dwar il-fertilità fil-firien irġiel u nisa, ma ġew osservati l-ebda effetti fuq l-għadd, il-motilità u l-vijabilità tal-isperma, fuq il-prestazzjoni tal-att sesswali jew fuq il-fertilità, b'esponimenti li kienu 21 u 43 darba l-livell terapewtiku mistenni fil-bniedem, rispettivament; u ma kien hemm l-ebda effett avvers fuq l-iżvilupp tal-embriju qabel jew waqt l-impjantazzjoni.

Incidenza kemxejn miżjuda ta' atrofiya tubulari tat-testikoli kienet osservata fil-firien mogħtija bosentan mill-ħalq f' doži baxxi ta' 125 mg/kg/jum (madwar 4 darbiet id-doża massima rakkomandata għall-bniedem [MRHD - *maximum recommended human dose*] u l-anqas doži ttestjati) għal sentejn imma mhux f' doži għolja sa 1 500 mg/kg/jum (madwar 50 darba l-MRHD) għal 6 xhur. Fi studju dwar l-effett tossiku fil-firien żgħażaġh, fejn il-firien kienu kkurati minn Jum 4 *post partum* sa meta jsiru adulti, kien osservat tnaqqis fil-piż assolut tat-testikoli u tal-epididimi, u numru mnaqqas ta' sperma fl-epididimi wara li nfatmu. L-NOAEL kien 21 darba (f' Jum 21 *post partum*) u 2.3 darbiet (Jum 69 *post partum*) l-esponiment terapewtiku tal-bniedem, rispettivament.

Madankollu, ma kienu osservati l-ebda effetti fuq l-iżvilupp ġenerali, tkabbir, funzjoni sensorjali, funzjoni konokxittiva u l-prestazzjoni riproduttiva b'7 darbiet (irġiel) u 19-il darba (nisa) l-esponiment terapewtiku fil-bniedem f' Jum 21 *post partum*. Fl-età adulta (Jum 69 *post partum*), ma kienu osservati l-ebda effetti ta' bosentan b'1.3 darbiet (irġiel) u 2.6 darbiet (nisa) l-esponiment terapewtiku fi tfal b'PAH.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

#### Qalba tal-pillola:

Maize starch  
Pregelatinised starch  
Sodium starch glycolate (Tip A)  
Povidone  
Glycerol dibehenate  
Magnesium stearate

#### Kisja tar-rita:

Hypromellose  
Glycerol triacetate  
Talc  
Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide yellow (E172)  
Iron oxide red (E172)  
Ethylcellulose

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

4 snin

Għall-fliexken bojod tal-polyethylene ta' densità għolja, uża fi żmien 30 ġurnata wara l-ewwel ftuħ.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Għall-folji tal-PVC/PE/PVDC/aluminju:

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Għall-fliexken bojod tal-polyethylene ta' densità għolja:

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Tracleer 62.5 mg pilloli miksija b'rita

Folji magħmula minn PVC/PE/PVDC/aluminju li fihom 14-il pillola miksija b'rita.

Il-kartun fihom 14, 56 jew 112-il pillola miksija b'rita.

Fliexken bojod magħmula minn polyethylene ta' densità għolja b'dessikant tas-silika ġell li fihom 56 pillola miksija b'rita.

Kaxxi tal-kartun fihom 56 pillola miksija b'rita.

Tracleer 125 mg pilloli miksija b'rita

Folji magħmula minn PVC/PE/PVDC/aluminju li fihom 14-il pillola miksija b'rita.

Il-kartun fihom 56 jew 112-il pillola miksija b'rita.

Fliexken bojod magħmula minn polyethylene ta' densità għolja b'dessikant tas-silika ġell li fihom 56 pillola miksija b'rita.

Kaxxi tal-kartun fihom 56 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Tracleer 62.5 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/02/220/001

EU/1/02/220/002

EU/1/02/220/003

EU/1/02/220/007

Tracleer 125 mg pilloli miksija b'rita  
EU/1/02/220/004  
EU/1/02/220/005  
EU/1/02/220/008

#### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Mejju, 2002

Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' April 2012

#### **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.



## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Tracleer 32 mg, pilloli li jinxterdu

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola li tinxtered fiha 32 mg ta' bosentan (bħala monohydrate).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola li tinxtered fiha 3.7 mg ta' aspartame (E951).

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, li tista' tghid hija essenzjalment 'mingħajr sodium'.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li tinxtered:

Pilloli sofor ċari sa *off-white*, forma ta' silla, b'sinjali biex jinqasmu f'erbgħa fuq naħa waħda u b'"32" imnaqqax fuq in-naħa l-oħra. Il-pillola li tinxtered tista' tinqasam f'erba' partijiet ugwali.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (PAH - *pulmonary arterial hypertension*) biex jiġu mtejba l-kapaċità tal-eżerċizzju fiżiku kif ukoll is-sintomi f'pazjenti bi klassi III tal-istat funzjonali tad-WHO. L-effikaċja ntweriet fi:

- Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun primarja (idjopatika u li tintiret)
- Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun bħala konsegwenza tal-iskleroderma (meta l-ġilda teħxien) mingħajr mard sinifikanti tal-interstizzju tal-pulmun
- Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun marbuta ma' *systemic-to-pulmonary shunts* kongenitali u fiżjoloġija ta' Eisenmenger

Intwera xi titjib ukoll f'pazjenti bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun ta' klassi II tal-istat funzjonali tad-WHO (ara sezzjoni 5.1).

Tracleer huwa indikat ukoll biex inaqqas in-numru ta' ulċeri ġodda fis-swaba' f'pazjenti bi sklerosi sistemika u l-preżenza tal-marda tal-ulċeri fis-swaba' (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli għandhom jittieħdu mill-halq filgħodu u filgħaxija, mal-ikel jew mingħajr ikel.

Il-pilloli li jinxterdu għandhom jiżdiedu ma' ftit ilma fuq mgħarfa u qabel jinbela' l-likwidu għandu jiġi mħawwad biex jgħin id-dissoluzzjoni. Ftit ilma iehor għandu jiġi miżjud fuq l-imgħarfa u dan għandu jinbela' mill-pazjent biex ikun żgurat li l-mediċina ngħatat kollha. Jekk possibbli għandha tittiehed tazza ilma biex ikun żgurat li l-mediċina ittiehdet kollha. Jekk hemm bżonn, il-pillola li tinxtered tista' tinqasam tul is-sinjali mnaqqa fuq il-wiċċ (ara sezzjoni 6.6).

Il-pillola li tinxtered giet studjata biss f'pazjenti pedjatriċi. Paragun tal-bijodisponibbiltà bejn pilloli li jinxterdu u pilloli miksija b'rita li twestaq f'individwi adulti indika esponiment aktar baxx għal bosentan bil-pillola li tinxtered (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk l-użu tagħhom fl-adulti għandu jiġi riservat għall-pazjenti li ma jistgħux jieħdu l-pillola miksija b'rita.

## Požoloġija

### Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun

Il-kura għandha tinbeda u tkun immonitorjata biss minn tabib b'esperjenza fil-kura tal-PAH. Fil-pakkett hija inkluża Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent li tipprovdi informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li l-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwarha qabel u matul it-trattament b'Tracleer.

### Adulti

F'pazjenti adulti, il-kura b'Tracleer għandha tinbeda b'doża ta' 62.5 mg, darbtejn kuljum għal 4 ġimgħat, u mbagħad tiżdied għad-doża tal-manteniment ta' 125 mg darbtejn kuljum. L-istess rakkomandazzjonijiet japplikaw għall-introduzzjoni mill-ġdid ta' Tracleer wara interruzzjoni tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

### Popolazzjoni pedjatrika

Tagħrif farmakokinetiku pedjatriku wera li l-koncentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma fit-tfal li jbatu minn PAH b'età minn sena sa 15-il sena bħala medja kienu aktar baxxi minn daww f'pazjenti adulti u ma ždidux b'żidiet fid-doża ta' Tracleer 'il fuq minn 2 mg/kg ta' piż tal-ġisem jew b'żieda fil-frekwenza tad-dożaġġ minn darbtejn kuljum għal tliet darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.2). Żieda fid-doża jew fil-frekwenza tad-dożaġġ x'aktarx li mhux se twassal għal benefiċċju kliniku addizzjonali.

Abbażi ta' dawn ir-riżultati farmakokinetiċi, meta jintuża fit-tfal li jbatu minn PAH b'età minn sena 'l fuq, id-doża tal-bidu u ta' manteniment rakkomandata hija ta' 2 mg/kg filgħodu u filgħaxija.

Fi trabi tat-twelid bi pressjoni pulmonari għolja b'mod persistenti tat-trabi tat-twelid (PPHN - *persistent pulmonary hypertension of the newborn*), il-benefiċċju ta' bosentan ma ntweriex b'kura standard. Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar požoloġija (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

### Ġestjoni fil-każ ta' deterjorament kliniku ta' PAH

Fil-każ ta' deterjorament kliniku (eż. tnaqqis fid-distanza tat-test tal-mixja ta' 6 minuti b'mill-inqas 10% meta mqabbel mal-kejl ta' qabel il-kura) minkejja kura b'Tracleer għal mill-inqas 8 ġimgħat (bid-doża fil-mira mogħtija għal mill-inqas 4 ġimgħat), terapiji alternattivi għandhom jiġu kkunsidrati. Madankollu, xi pazjenti li ma wrew l-ebda rispons wara 8 ġimgħat ta' kura b'Tracleer, jistgħu jirrispondu b'mod favorevoli wara 4-8 ġimgħat addizzjonali ta' kura.

Fil-każ ta' deterjorament kliniku tard minkejja kura b'Tracleer (jiġifieri wara ħafna xhur ta' kura), il-kura għandha terġa' tkun evalwata mill-ġdid. Xi pazjenti li ma jirrispondux tajjeb għal doża ta' Tracleer ta' 125 mg darbtejn kuljum, jistgħu jtejbju xi ffit il-kapaċità tal-eżerċizzju tagħhom meta d-doża tiżdied għal 250 mg darbtejn kuljum. Għandha ssir evalwazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċju/riskju, u jiġi kkunsidrat il-fatt li t-tossicità tal-fwied tiddependi mid-doża (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

### Twaqqif tal-kura

Hemm esperjenza limitata dwar it-twaqqif f'daqqa ta' Tracleer f'pazjenti b'PAH. Ma kienet osservata l-ebda evidenza ta' *rebound* akuta. Madankollu, biex tiġi evitata l-possibbiltà ta' deterjorament kliniku ta' ħsara minhabba l-effett potenzjali tar-*rebound*, it-tnaqqis bil-mod tad-doża (id-doża titnaqqas binofs għal 3 sa 7 ijiem) għandu jiġi kkunsidrat. Matul dan il-perjodu ta' twaqqif, monitoraġġ intensifikat hu rakkomandat.

Jekk tittiehed deċiżjoni li jitwaqqaf Tracleer, dan għandu jsir b'mod gradwali waqt li tinbeda terapija alternattiva.

### Sklerosi sistemika bil-preżenza tal-marda tal-ulċeri fis-swaba'

Il-kura għandha tinbeda biss u tiġi sorveljata minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' sklerosi sistemika. Fil-pakkett hija inkluża Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent li tipprovdi informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li l-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwarha qabel u matul it-trattament b'Tracleer.

### Adulti

Kura b'Tracleer għandha tinbeda b'doża ta' 62.5 mg darbtejn kuljum għal 4 ġimgħat u mbagħad tiżdied għal doża ta' manteniment ta' 125 mg darbtejn kuljum. L-istess rakkomandazzjonijiet japplikaw għall-introduzzjoni mill-ġdid ta' Tracleer wara interruzzjoni tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Esperjenza minn studji kliniċi kkontrollati f'din l-indikazzjoni hija limitata għal 6 xhur (ara sezzjoni 5.1).

Ir-rispons tal-pazjent għall-kura u l-bżonn ta' aktar terapija għandu jiġi evalwat mill-ġdid fuq bażi regolari. Għandha ssir stima b'attenzjoni tal-benefiċċju/riskju b'konsiderazzjoni tat-tossicità għall-fwied ta' bosentan (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

### Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx *data* dwar is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti taħt l-età ta' 18-il sena. *Data* farmakokinetika mhux disponibbli għal Tracleer fi tfal żgħar b'din il-marda.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment tal-fwied*

Tracleer huwa kontraindikati f'pazjenti b'funzjoni hażina tal-fwied li tkun minn moderata sa severa (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2). F'każ ta' indeboliment hafif tal-fwied, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża li tinghata (jiġifieri Child-Pugh Klassi A) (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment tal-kliwi*

F'każ ta' indeboliment tal-kliwi, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti li jkunu qed jiġu kkurati bid-dijalizi (ara sezzjoni 5.2).

#### *Anzjani*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti li għandhom 'il fuq minn 65 sena.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- Indeboliment tal-fwied minn moderat sa sever, jiġifieri Child-Pugh klassi B jew Ċ (ara sezzjoni 5.2)
- Valuri tal-linja bażi tal-aminotransferases fil-fwied, jiġifieri aspartate aminotransferase (AST) u/jew alanine aminotransferase (ALT), ta' aktar minn  $3 \times$  il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN - *upper limit of normal*; ara sezzjoni 4.4)
- Użu konkomitanti ta' cyclosporine A (ara sezzjoni 4.5)
- Tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6)
- Nisa li għandhom il-potenzjal li johorġu tqal u li mhumiex qed jużaw metodi affidabbli ta' kontraċezzjoni (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 4.6)

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

L-effikaċja ta' Tracleer ma gietx stabbilita f'pazjenti li għandhom PAH severa. Jekk il-kundizzjoni klinika tal-pazjent tmur għall-aġar, għandu jiġi kkunsidrat jekk il-kura għandhiex tinbidel għal dik li hi rakkomandata fil-fażi severa tal-marda (eż. epoprostenol) (ara sezzjoni 4.2).

Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' bosentan ma għiex stabbilit f'pazjenti bi Klassi I tal-istat funzjonali tad-WHO tal-PAH.

Tracleer għandu jinbeda biss jekk il-pessjoni sistolika sistemika tad-demmi hi oġġla minn 85 mmHg.

Tracleer ma ntweriex li għandu xi effett ta' benefiċċju fuq il-fejqan ta' ulċeri fis-swaba' eżistenti.

#### Funzjoni tal-fwied

Żieda ta' aminotransferases fil-fwied, jiġifieri ta' aspartate u ta' alanine aminotransferases (AST u/jew ALT), assoċjata ma' bosentan tiddependi mid-doża. Normalment, tibdiliet fl-enzimi tal-fwied isehħu fl-ewwel 26 ġimgħa tal-kura, iżda jistgħu jsehħu wkoll f'fażi mwaħħra fil-kura (ara sezzjoni 4.8). Din iż-żieda tista' tkun parzjalment minhabba l-inibizzjoni kompetittiva tal-eliminazzjoni tal-*bile salts* mill-hepatocytes, iżda mekkaniżmi oħrajn, li ma kinux stabbiliti b'mod ċar, probabbli huma involuti wkoll fl-okkorrenza ta' funzjoni hażina tal-fwied. L-akkumulazzjoni ta' bosentan fiċ-ċelluli tal-fwied li tirriżulta f'ċitolizi bil-potenzjal ta' ħsara serja fil-fwied, jew xi mekkaniżmu immunoloġiku, mhumiex esklużi. Ir-riskju ta' funzjoni hażina fil-fwied jista' jiżdied ukoll meta prodotti mediċinali oħra li huma impedituri tal-*bile salt export pump*, eż. rifampicin, glibenclamide u cyclosporine A (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5), jittieħdu flimkien ma' bosentan. Madankollu, m'hemm x biżżejjed informazzjoni dwar dan.

**Il-livelli ta' aminotransferase fil-fwied għandhom jitkejlu qabel ma tinbeda l-kura u wara dan, kull xahar għal kemm iddum il-kura b'Tracleer. Flimkien ma' dan, il-livelli ta' aminotransferase tal-fwied għandhom jitkejlu ħmistax wara kull żieda li ssir fid-doża.**

#### **Rakkomandazzjonijiet fil-każ ta' żidiet fl-ALT/AST**

##### **Livelli tal-ALT/AST Rakkomandazzjonijiet dwar il-kura u l-monitoraġġ.**

> 3 u ≤ 5 × ULN	Ir-riżultat għandu jiġi kkonfermat b'test ieħor tal-fwied; jekk dan jiġi kkonfermat, għandha tittiehed deċiżjoni fuq bażi individwali biex jitkompla Tracleer, possibbilment b'doża imnaqqsa, jew biex jitwaqqaf l-għoti ta' Tracleer (ara sezzjoni 4.2). Sorveljanza tal-livelli tal-aminotransferase għandha titkompla mill-inqas darba kull ħmistax. Jekk il-livelli tal-aminotransferase jerggħu lura għall-istess livell ta' qabel inbdiet il-kura, għandu jiġi kkunsidrat li Tracleer jitkompla jew jerga' jibda jintuża skont il-kundizzjonijiet deskritti aktar 'l isfel.
> 5 u ≤ 8 × ULN	Ir-riżultat għandu jiġi kkonfermat b'test ieħor tal-fwied; jekk dan jiġi kkonfermat, il-kura għandha titwaqqaf u l-livelli ta' aminotransferase ssorveljati mill-inqas darba kull ħmistax. Jekk il-livelli tal-aminotransferase jerggħu lura għall-istess livell ta' qabel inbdiet il-kura, għandu jiġi kkunsidrat li Tracleer jerga' jibda jintuża skont il-kundizzjonijiet deskritti aktar 'l isfel.
> 8 × ULN	Il-kura għandha titwaqqaf u m'għandux jiġi kkunsidrat li l-kura b'Tracleer terġa' tinbeda.

**Fil-każ ta' sintomi kliniċi assoċjati ma' ħsara tal-fwied, jiġifieri dardir, rimettar, deni, uġiġħ addominali, suffejra, telqa jew gheja mhux tas-soltu, sindrome bħall-influwenza (uġiġħ fil-ġogi, uġiġħ fil-muskoli, deni), il-kura għandha titwaqqaf u m'għandux jiġi kkunsidrat li l-kura b'Tracleer terġa' tinbeda.**

### Meta terġa' tinbeda l-kura

Il-bidu mill-ġdid tal-kura b'Traceer għandu jiġi kkunsidrat biss jekk il-benefiċċji potenzjali jkunu ikbar mir-riskji potenzjali, u meta l-livelli ta' aminotransferase fil-fwied ikunu bħal dawk ta' qabel ma nbdiet il-kura. Huwa rakkomandat li jkun hemm konsultazzjoni ma' speċjalista tal-fwied. Il-bidu mill-ġdid tal-kura għandu jsegwi l-linji gwida deskritti fid-dettall f'sezzjoni 4.2. **Il-livelli ta' aminotransferase għandhom jkunu ċċekkjati fi żmien 3 ijiem wara li terġa' tinbeda l-kura, u mbagħad mill-ġdid wara hmistax, u wara dan skont ir-rakkomandazzjonijiet t'hawn fuq.**

ULN= limitu ta' fuq tan-normal

### Koncentrazzjoni tal-emoglobina

Il-kura b'bosentan għet assoċjata ma' tnaqqis relatat mad-doża fil-koncentrazzjoni tal-emoglobina (ara sezzjoni 4.8). Fi studji kkontrollati bil-plaċebo, tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-emoglobina marbuta mal-użu ta' bosentan ma kienx progressiv u stabbilizza wara l-ewwel 4-12-il ġimgħa tal-kura. Hu rakkomandat li l-koncentrazzjonijiet tal-emoglobina għandhom jiġu ċċekkjati qabel ma tinbeda l-kura, kull xahar matul l-ewwel 4 xhur, u mbagħad kull 3 xhur. Jekk iseħħ tnaqqis li hu klinikament rilevanti fil-koncentrazzjoni tal-emoglobina, għandhom isiru evalwazzjoni u investigazzjoni ulterjuri biex issir magħrufa l-kawża u l-ħtieġa għal kura speċifika. Fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrapporati każijiet ta' anemija li kienu jinħtieġu trasfużjoni ta' ċelluli ħomor tad-demem (ara sezzjoni 4.8).

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Peress li Traceer jista' jneħhi l-effett tal-kontraċettivi ormonali, u b'konsiderazzjoni tar-riskju li pressjoni għolja pulmonari tista' tiddeterjora bit-tqala kif ukoll tal-effetti teratoġeniċi osservati fl-animali:

- Kura b'Traceer m'għandhiex tinbeda f'nisa li jistgħu joħorġu tqal jekk huma ma jipprattikawx kontraċezzjoni affidabbli u r-rizultat tat-test tat-tqala ta' qabel il-kura ma jkunx negattiv
- Kontraċettivi ormonali ma jistgħux ikunu l-uniku metodu ta' kontraċezzjoni waqt il-kura b'Traceer
- Testijiet tat-tqala kull xahar huma rakkomandati waqt il-kura biex jippermettu sejba bikrija tat-tqala

Għal aktar informazzjoni ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6.

### Mard veno-okklussiv pulmonari

Każijiet ta' edima pulmonari kienu rrapportati meta ntużaw vażodilataturi (l-aktar prostacyclins) meta użati f'pazjenti li għandhom mard veno-okklussiv pulmonari. Għalhekk, jekk ikun hemm sinjali ta' edima pulmonari waqt li Traceer ikun qed jingħata lill-pazjenti li għandhom PAH, għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà li dan jista' jkun assoċjat ma' mard veno-okklussiv pulmonari. Fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq, kien hemm rapporti rari ta' edima pulmonari f'pazjenti kkurati b'Traceer li kellhom dijanjosi suspetta ta' mard veno-okklussiv pulmonari.

### Pazjenti bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun u kollass ventrikulari tax-xellug

Ma sar l-ebda studju speċifiku f'pazjenti bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun u funzjoni hażina ventrikulari tax-xellug. Madankollu, 1 611-il pazjent (804 li kienu qed jieħdu bosentan u 807 li kienu qed jieħdu l-plaċebo) b'insuffiċjenza kronika severa tal-qalb (CHF - *chronic heart failure*) kienu kkurati għal tul ta' żmien medju ta' sena u nofs fl-istudju kkontrollat bil-plaċebo (studju numru AC-052-301/302 [ENABLE 1&2]). F'dan l-istudju, kien hemm żieda fl-inċidenza tan-numru ta' pazjenti li ddaħħlu l-isptar minħabba CHF matul l-ewwel 4-8 ġimgħat ta' kura b'bosentan, li seta' rriżulta minn żamma ta' fluwidu. F'dan l-istudju, iż-żamma ta' fluwidu ntweriet b'żieda fil-piż tal-pazjent fil-bidu tal-kura, tnaqqis fil-koncentrazzjoni tal-emoglobina u żieda fl-inċidenza ta' edima fis-saqajn. Fl-aħħar ta' dan l-istudju, ma kien hemm l-ebda differenza fin-numru totali ta' pazjenti li ddaħħlu l-isptar

minhabba kollass tal-qalb u lanqas fil-mortalità ta' pazjenti li kienu kkurati b'bosentan u dawk bil-plaċebo. Għaldaqstant, hu rakkomandat li l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' żamma ta' fluwidu (eż. zieda fil-piż), speċjalment jekk ikunu jbatu fl-istess hin minn funzjoni hażina sistolika serja. Jekk dan iseħħ, hu rakkomandat li tinghata kura bid-dijuretiċi, jew id-doża ta' dijuretiċi eżistenti għandha tiżdied. Il-kura bid-dijuretiċi għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti b'sinjali ta' żamma ta' fluwidu qabel il-bidu tal-kura b'Tracleer.

#### Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun marbuta ma' infezzjoni bl-HIV

Hemm esperjenza limitata minn studji kliniċi bl-użu ta' Tracleer f'pazjenti b'PAH marbuta ma' infezzjoni bl-HIV, ikkurati bi prodotti mediċinali antiretrovirali (ara sezzjoni 5.1). Studju dwar l-interazzjoni bejn bosentan u lopinavir+ritonavir f'individwi f'saħħithom wera konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma miżjuda, bil-livell massimu waqt l-ewwel 4 ijiem ta' kura (ara sezzjoni 4.5). Meta tinbeda kura b'Tracleer f'pazjenti li jeħtieġu inibituri ta' protease msaħħa b'ritonavir, fil-bidu tal-fażi ta' inizjazzjoni t-tolleranza tal-pazjent għal Tracleer għandha tiġi mmonitorjata mill-viċin b'attenzjoni speċjali, għar-riskju ta' pressjoni baxxa u għal testijiet tal-funzjoni tal-fwied. Meta bosentan jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali ma jistax jiġi eskluż riskju miżjud fuq tul ta' żmien ta' tossiċità tal-fwied u ta' avvenimenti ematoloġiċi avversi. Minhabba l-potenzjal ta' interazzjonijiet marbuta mal-effett ta' induzzjoni ta' bosentan fuq CYP450 (ara sezzjoni 4.5), li jista' jaffettwa l-effikaċja tat-terapija antiretrovirali, dawn il-pazjenti għandhom jiġu wkoll immonitorjati bl-attenzjoni dwar l-infezzjoni tagħhom bl-HIV.

#### Pressjoni pulmonari għolja sekondarja għall-marda kronika ostruttiva tal-pulmun (COPD - *chronic obstructive pulmonary disease*)

Is-sigurtà u t-tollerabilità ta' bosentan kienu investigati fi studju esplorattiv mhux ikkontrollat ta' 12-il ġimgħa fi 11-il pazjent bi pressjoni pulmonari għolja sekondarja għal COPD severa (stadju III tal-klassifikazzjoni GOLD). Kienu osservati zieda fil-ventilazzjoni ta' minuta u tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossigenu, u l-aktar reazzjoni avversa frekwenti kienet qtugħ ta' nifs, li għaddiet wara waqfien ta' bosentan.

#### L-użu flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

L-użu ta' Tracleer flimkien ma' cyclosporine A huwa kontraindikata (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

L-użu ta' Tracleer flimkien ma' glibenclamide, fluconazole u rifampicin mhux rakkomandat. Għal aktar dettalji jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.5.

L-għoti flimkien kemm ta' impeditur ta' CYP3A4 kif ukoll ta' impeditur ta' CYP2C9 ma' Tracleer għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

#### Eċċipjent

Tracleer 32 mg pilloli li jinxterdu fihom sors ta' phenylalanine (Aspartame – E951). Dan jista' jkun ta' ħsara għall-persuni b'phenylketonuria. La hija disponibbli *data* mhux klinika u lanqas klinika biex tevalwa l-użu tal-aspartame fit-trabi li għandhom anqas minn 12-il ġimgħa.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Bosentan hu induttur tal-isoenzimi CYP2C9 u CYP3A4 taċ-ċitokroma P450 (CYP). L-informazzjoni minn studji *in vitro* tindika li bosentan jinduci wkoll CYP2C19. Bħala konsegwenza, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sustanzi li jiġu metabolizzati minn dawn l-isoenzimi jonqsu meta Tracleer jinghata magħhom. Għandha tkun ikkunsidrata l-possibbiltà li l-effikaċja ta' prodotti mediċinali metabolizzati minn dawn l-isoenzimi tinbidel. Jista' jkun li d-dożaġġ ta' dawn il-prodotti mediċinali jkollu bżonn li jiġi aġġustat wara l-bidu tal-kura, tibdil fid-doża, jew twaqqif ta' kura ta' Tracleer fl-istess waqt.

Bosentan huwa metabolizzat minn CYP2C9 u CYP3A4. Inibizzjoni ta' dawn l-isoenzimi tista' żżid il-konċentrazzjoni ta' bosentan fil-plażma (ara ketoconazole). L-influwenza tal-impedituri CYP2C9 fuq il-konċentrazzjoni ta' bosentan ma kinitx studjata. Din il-kombinazzjoni għandha tintuża bl-attenzjoni.

*Fluconazole u inibituri oħra kemm ta' CYP2C9 kif ukoll ta' CYP3A4:* L-ghoti flimkien ma' fluconazole, li prinċipalment jimpedixxi CYP2C9, iżda anki xi ftit lil CYP3A4, jista' jwassal għal żidiet kbar fil-konċentrazzjoni ta' bosentan fil-plażma. Din il-kombinazzjoni mhix rakkomandata. Għall-istess raġuni, l-ghoti flimkien kemm ta' impeditur qawwi ta' CYP3A4 (bħal ketoconazole, itraconazole jew ritonavir) u ta' impeditur ta' CYP2C9 (bħal voriconazole) flimkien ma' Tracleer mhuwiex rakkomandat.

*Cyclosporine A:* L-ghoti flimkien ta' Tracleer u cyclosporine A (impeditur ta' calcineurin) huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). Meta dawn iż-żewġ mediċini jingħataw flimkien, l-inqas konċentrazzjonijiet inizjali ta' bosentan kienu madwar 30 darba oghla minn dawk imkejla wara li bosentan ingħata waħdu. Fi stat fiss, il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma kienu 3 darbiet sa 4 darbiet oghla minn dawk b'bosentan waħdu. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni x'aktarx hija inibizzjoni ta' teħid medjat minn proteini tat-trasport ta' bosentan fl-epatoċiti minn cyclosporine. Il-konċentrazzjonijiet ta' cyclosporine A (sottostrat ta' CYP3A4) fid-demmm naqset b'madwar 50%. Din x'aktarx hija minhabba induzzjoni ta' CYP3A4 minn bosentan.

*Tacrolimus, sirolimus:* L-ghoti flimkien ta' tacrolimus jew sirolimus u Tracleer ma kienx studjat fil-bniedem, imma l-ghoti flimkien ta' tacrolimus jew sirolimus u Tracleer jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet miżjuda ta' bosentan fil-plażma, bħal fil-każ tal-ghoti flimkien ma' cyclosporine A. It-teħid flimkien ma' Tracleer jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus u sirolimus fil-plażma. Għalhekk, l-ghoti flimkien ta' Tracleer u tacrolimus jew sirolimus mhuwiex rakkomandat. Pazjenti li jkollhom bżonn jieħdu din il-kombinazzjoni ta' mediċini għandhom ikunu ssorveljati mill-qrib għal avvenimenti avversi marbuta ma' Tracleer u għall-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus u sirolimus fid-demmm.

*Glibenclamide:* L-ghoti flimkien ta' 125 mg ta' bosentan darbtejn kuljum għal 5 ijiem naqqas il-konċentrazzjonijiet ta' glibenclamide fil-plażma (sottostrat ta' CYP3A4) b'40%, bi tnaqqis sinifikanti potenzjali tal-effett ipoglicemiku. Il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma tnaqqsu wkoll b'29%. Flimkien ma' dan, incidenza miżjuda ta' żieda fil-livell ta' aminotransferases kienet osservata f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija konkomitanti. Kemm glibenclamide kif ukoll bosentan jimpedixxu l-bile salt export pump, u dan jista' jispjega għaliex il-livell ta' aminotransferases jiżdied. Din il-kombinazzjoni m'għandhiex tintuża. M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-interazzjoni bejn il-mediċini ma' sulfonilureas oħrajn.

*Rifampicin:* L-ghoti flimkien għal 7 ijiem ta' bosentan 125 mg darbtejn kuljum u rifampicin, induttur potenti ta' CYP2C9 u CYP3A4, lil 9 pazjenti f'saħħithom naqqas il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma bi 58%, u dan it-tnaqqis jista' jilhaq kważi 90% f'każ individwali. Bħala riżultat, huwa mistenni tnaqqis sinifikanti fl-effett ta' bosentan meta dan jingħata flimkien ma' rifampicin. Użu ta' rifampicin flimkien ma' Tracleer mhux rakkomandat. Hemm nuqqas ta' tagħrif dwar indutturi oħrajn ta' CYP3A4, eż., carbamazepine, phenobarbital, phenytoin u St John's wort, iżda l-ghoti flimkien tagħhom huwa mistenni li jwassal għal tnaqqis fl-esponiment sistemiku għal bosentan. Tnaqqis klinikament sinifikanti tal-effikaċja ma jistax jiġi eskluż.

*Lopinavir+ritonavir (u inibituri ta' protease msahħa b'ritonavir oħrajn):* L-ghoti ta' bosentan 125 mg darbtejn kuljum flimkien ma' lopinavir+ritonavir 400+100 mg darbtejn kuljum għal 9.5 ijiem f'voluntiera f'saħħithom, irriżulta f'konċentrazzjonijiet tal-bidu l-aktar baxxi fil-plażma ta' bosentan li kienu madwar 48 darba oghla minn dawk imkejla wara li bosentan kien mogħti waħdu. F'gurnata 9, konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma kienu madwar 5 darbiet oghla minn dawk wara li bosentan kien mogħti waħdu. Din l-interazzjoni x'aktarx hija kkawżata minn inibizzjoni minn ritonavir ta' teħid medjat minn proteini tat-trasport fl-epatoċiti u ta' CYP3A4, li b'hekk tnaqqas it-teħid ta' bosentan.

Meta mogħti flimkien ma' lopinavir+ritonavir, jew inibituri ta' protease msaħħa b'ritonavir oħrajn, it-tolleranza tal-pazjent għal Tracleer għandha tiġi mmonitorjata.

Wara għoti flimkien ta' bosentan għal 9.5 ijiem, l-esponimenti tal-plażma għal lopinavir u ritonavir naqsu b'mod li mhux ta' sinifikanza klinika (b'madwar 14% u 17%, rispettivament). Madankollu, induzzjoni sħiħa minn bosentan jista' ma tkunx intlaħqet u ma jistax jiġi eskluż aktar tnaqqis ta' inibituri ta' protease. Huwa rakkomandat monitoraġġ xieraq tat-terapija tal-HIV. Effetti simili huma mistennija b'inibituri ta' protease msaħħa b'ritonavir oħrajn (ara sezzjoni 4.4).

*Sustanzi antiretrovirali oħra:* Minhabba nuqqas ta' tagħrif ma jistgħux jiġu magħmula rakkomandazzjonijiet speċifiċi rigward sustanzi antiretrovirali disponibbli oħrajn. Minhabba l-epatotossicità qawwija ta' nevirapine, li tista' takkumula ma' tossicità tal-fwied ta' bosentan, din il-kombinazzjoni mhux rakkomandata.

*Kontraċettivi ormonali:* L-għoti flimkien ta' bosentan 125 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem ma' doża waħda ta' kontraċettiv orali li fih norethisterone 1 mg + ethinyl estradiol 35 mcg naqqas l-AUC ta' norethisterone u ethinyl estradiol b'14% u 31%, rispettivament. Madankollu, tnaqqis fl-espożizzjoni kien sa 56% u 66%, rispettivament, f'pazjenti individwali. Għalhekk, kontraċettivi bbażati fuq l-ormoni waħedhom, indipendentament mir-rotta tal-għoti (jiġifieri orali, li jiġu injettati, li jingħataw minn ġol-ġilda jew li jiġu impjantati) mhux ikkunsidrati bhala metodi ta' kontraċezzjoni affidabbli (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

*Warfarin:* L-għoti flimkien ta' 500 mg ta' bosentan darbtejn kuljum għal 6 ijiem naqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plażma kemm ta' S-warfarin (sottostrat ta' CYP2C9) kif ukoll ta' R-warfarin (sottostrat ta' CYP3A4) b'29% u 38%, rispettivament. L-esperjenza klinika bl-għoti ta' bosentan flimkien ma' warfarin f'pazjenti b'PAH ma rriżultatx f'bidliet kliniċi rilevanti tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) jew tad-doża ta' warfarin (linja bażi meta mqabbla mal-livelli li ntlahqu fit-tmien tal-istudji kliniċi). Flimkien ma' dan, il-frekwenza tat-tidil fid-doża ta' warfarin matul l-istudji minhabba bidliet fl-INR jew minhabba avvenimenti avversi kienu simili fil-pazjenti kkurati b'bosentan u f'dawk ikkurati bil-placebo. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal warfarin jew għal mediċini oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demmi li jittiehdu mill-ħalq meta tinbeda l-kura b'bosentan, imma monitoraġġ intensifikat tal-INR hu rakkomandat, speċjalment waqt il-bidu tal-kura b'bosentan u matul il-perjodu taż-żieda fid-doża.

*Simvastatin:* L-għoti flimkien ta' 125 mg ta' bosentan darbtejn kuljum għal 5 ijiem naqqas il-konċentrazzjonijiet ta' simvastatin fil-plażma (sottostrat ta' CYP3A4) u l-metabolit attiv tiegħu  $\beta$ -hydroxy acid b'34% u 46% rispettivament. L-għoti flimkien ta' simvastatin flimkien ma' bosentan ma kellux effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma. Il-monitoraġġ tal-livelli tal-kolesterol u aġġustament sussegwenti tad-doża għandhom ikunu kkunsidrati.

*Ketoconazole:* L-għoti flimkien għal 6 ijiem ta' bosentan 62.5 mg darbtejn kuljum ma' ketoconazole, impeditur qawwi ta' CYP3A4, żied il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma b'madwar id-doppju. L-ebda aġġustament fid-doża ta' Tracleer mhu meħtieġ. Għalkemm ma ntweriex permezz ta' studji *in vivo*, żidiet simili fil-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma huma mistennija bl-użu ta' impedituri qawwija oħra ta' CYP3A4 (bħal itraconazole jew ritonavir). Madankollu, meta bosentan jintuża ma' impeditur ta' CYP3A4, hemm ir-riskju li l-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma tal-pazjenti li ma jimmetabolizzawx sewwa CYP2C9 jizdedu, u għalhekk dan jista' jwassal għal avvenimenti avversi li potenzjalment jistgħu jkunu ta' ħsara.

*Epoprostenol:* Tagħrif limitat miksub minn studju (AC-052-356 [BREATHE-3]) fejn 10 pazjenti pedjatriċi ngħataw il-kombinazzjoni ta' bosentan u epoprostenol jindika li wara l-għoti kemm ta' doża waħda u kemm ta' doži multipli, il-valuri tas- $C_{max}$  kif ukoll tal-AUC ta' bosentan kienu simili kemm fil-pazjenti li ngħataw infużjoni kontinwa ta' epoprostenol kif ukoll f'dawk li ma ngħatawx infużjoni kontinwa (ara sezzjoni 5.1).



*Sildenafil*: L-ghoti flimkien ta' 125 mg ta' bosentan darbtejn kuljum (stat fiss) ma' 80 mg ta' sildenafil tliet darbiet kuljum (fl-istat fiss) mogħtija flimkien fuq medda ta' 6 ijiem f'voluntiera f'saħħithom, irriżulta fi tnaqqis ta' 63% fl-AUC ta' sildenafil u zieda ta' 50% fl-AUC ta' bosentan. L-attenzjoni hi rakkomandata fil-każ ta' għoti flimkien.

*Tadalafil*: Bosentan (125 mg darbtejn kuljum) naqqas l-esponiment sistemiku ta' tadalafil (40 mg darba kuljum) bi 42% u  $C_{max}$  b'27% wara l-ghoti fl-istess waqt ta' dozi multipli. Tadalafil ma affettwax l-esponiment (AUC u  $C_{max}$ ) ta' bosentan jew il-metaboliti tiegħu.

*Digoxin*: L-ghoti flimkien għal 7 ijiem ta' bosentan 500 mg darbtejn kuljum ma' digoxin naqqas l-AUC,  $C_{max}$  u  $C_{min}$  ta' digoxin bi 12%, 9% u 23%, rispettivament. Il-mekkanizmu għal din l-interazzjoni jista' jkun l-induzzjoni ta' P-glycoprotein. Din l-interazzjoni mhux mistennija li tkun ta' rilevanza klinika.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Tqala

Studji fl-animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (teratogeniċità, embrijotossiċità; ara sezzjoni 5.3). M'hemmx tagħrif affidabbli dwar l-użu ta' Tracleer f'nisa tqal. Ir-riskju potenzjali fil-bniedem għadu mhux magħruf. Tracleer hu kontraindikant waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

#### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Qabel tinbeda kura b'Tracleer f'nisa li jistgħu joħorġu tqal, in-nuqqas tat-tqala għandu jiġi ċċekkjat, għandu jingħata parir xieraq dwar metodi ta' kontraċezzjoni affidabbli u għandha tinbeda kontraċezzjoni affidabbli. Il-pazjenti u t-tobba għandhom ikunu jafu li, minhabba interazzjonijiet farmakokinetiċi potenzjali, hemm il-possibbiltà li Tracleer ineħhi l-effetti tal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.5). Għalhekk nisa li jistgħu joħorġu tqal m'għandhomx jużaw kontraċettivi ormonali (li jinkludu forum ta' kontraċettivi orali, li jistgħu jiġi injettati, transdermali jew dawk li jistgħu jiġu impjantati) bħala l-uniku metodu ta' kontraċezzjoni, iżda għandhom jużaw metodu addizzjonali jew metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni alternattiva. Jekk għandek xi dubju dwar liema parir ta' kontraċezzjoni għandu jingħata lill-pazjent individwali, konsultazzjoni ma' ġinekologu hija rakkomandata. Minhabba l-possibbiltà ta' falliment ta' kontraċezzjoni ormonali waqt kura b'Tracleer, kif ukoll b'konsiderazzjoni tar-riskju li pressjoni pulmonari għolja tista' tiddeterjora b'mod sever bit-tqala, hu rakkomandat li jsiru testijiet tat-tqala kull xahar matul il-kura b'Tracleer biex tkun possibbli s-sejba bikrija tat-tqala.

#### Treddigh

Mhux magħruf jekk bosentan jiġix eliminat fil-halib tas-sider uman. It-treddigh mhux rakkomandat waqt kura b'Tracleer.

#### Fertilità

Studji fl-animali wrew effetti fuq it-testikoli (ara sezzjoni 5.3). Fi studju kliniku li investiga l-effetti ta' bosentan fuq il-funzjoni tat-testikoli f'pazjenti maskili b'PAH, sitta mill-24 individwu (25 %) kellhom konċentrazzjoni mnaqqsa tal-isperma mil-linja bażi ta' mill-inqas 50% wara 6 xhur ta' trattament b'bosentan. Ibbażat fuq dawn is-sejbiet u fuq dejta ta' qabel l-użu kliniku, ma jistax jiġi eskluż li bosentan jista' jkollu effett detrimental fuq l-ispermatogenezi fl-irġiel. Fi tfal maskili ma jistax jiġi eskluż impatt fit-tul fuq il-fertilità wara kura b'bosentan.

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji speċifiċi biex jevalwaw l-effett dirett ta' Tracleer fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, Tracleer jista' jinduċi pressjoni baxxa, b'sintomi ta' sturdament, vista m'cajpra jew sinkope li jistgħu jaffettwaw il-hila biex issuq jew thaddem magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

F'20 studju kkontrollat bil-plaċebo, imwettqa f'varjetà ta' indikazzjonijiet terapewtiċi, total ta' 2 486 pazjent kienu kkurati b'bosentan b'doži ta' kuljum li varjaw minn 100 mg sa 2 000 mg u 1 838 pazjent kienu kkurati bil-plaċebo. It-tul medju tal-kura kien ta' 45 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi kienu definiti bhala avvenimenti li jseħħu f'mill-inqas 1% tal-pazjenti kkurati b'bosentan u bi frekwenza ta' mill-inqas 0.5% aktar minn dawk fuq plaċebo. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti huma uġiġħ ta' ras (11.5%), edima / żamma ta' fluwidu (13.2%), test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (10.9%) u anemija / tnaqqis tal-emoglobina (9.9%).

Kura b'bosentan kienet assoċjata ma' elevazzjonijiet dipendenti mid-doża fl-aminotransferases tal-fwied u tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-emoglobina (ara sezzjoni 4.4).

Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'20 studju kkontrollat bil-plaċebo u waqt esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'bosentan huma kklassifikati skont il-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10\ 000$  sa  $< 1/1\ 000$ ); rari hafna ( $< 1/10\ 000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-dejta disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel. Ma kienet osservata l-ebda differenza ta' rilevanza klinika fir-reazzjonijiet avversi bejn is-sett tad-*data* globali u l-indikazzjonijiet approvati.

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Anemija, tnaqqis fl-emoglobina, (ara sezzjoni 4.4)
	Mhux magħruf	Anemija jew tnaqqis fl-emoglobina li jeħtieġu trasfużjoni ta' ċelluli homor tad-demem <sup>1</sup>
	Mhux komuni	Tromboċitopenija <sup>1</sup>
	Mhux komuni	Newtropenija, lewkopenija <sup>1</sup>
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (inkluż dermatite, ħakk u raxx) <sup>2</sup>
	Rari	Anafilassi u/jew angjoedima <sup>1</sup>
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Uġiġħ ta' ras <sup>3</sup>
	Komuni	Sinkope <sup>1, 4</sup>
Disturbi fl-ġhajnejn	Mhux magħrufa	Vista m'cajpra <sup>1</sup>
Disturbi fil-qalb	Komuni	Palpitazzjonijiet <sup>1, 4</sup>
Disturbi vaskulari	Komuni	Fwawar
	Komuni	Pressjoni baxxa <sup>1, 4</sup>
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Kongestjoni fl-immieher <sup>1</sup>
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Marda ta' rifluss gastro-esofagali Dijarea
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni hafna	Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (ara sezzjoni 4.4)
	Mhux komuni	Żidiet ta' aminotransferase

		assoċjati ma' epatite (inkluż il-possibbiltà ta' aggravar ta' epatite eżistenti) u/jew suffeġra <sup>1</sup> (ara sezzjoni 4.4)
	Rari	Ċirrozi tal-fwied, insuffiċjenza tal-fwied <sup>1</sup>
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni	Eritema
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Edima, Żamma ta' fluwidu <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Dejta derivata minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, frekwenzi bbażati fuq mudellar statistiku ta' dejta minn provi kliniċi kkontrollati bil-plaċebo.

<sup>2</sup> Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva kienu rrapportati f'9.9% tal-pazjenti fuq bosentan u f'9.1% tal-pazjenti fuq plaċebo.

<sup>3</sup> Uġiġh ta' ras kien irrapportat fi 11.5% tal-pazjenti fuq bosentan u f'9.8% tal-pazjenti fuq il-plaċebo.

<sup>4</sup> Dawn it-tipi ta' reazzjonijiet jistgħu jkunu relatati wkoll mal-marda eżistenti.

<sup>5</sup> Edima jew żamma ta' fluwidu kienet irrapportata fi 13.2% tal-pazjenti fuq bosentan u f'10.9% tal-pazjenti fuq il-plaċebo.

Fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq kienu rrapportati każijiet rari ta' ċirrozi tal-fwied mhux spjegati wara terapija fit-tul b'Tracleer f'pazjenti b'komorbiditajiet multipli u terapiji bi prodotti mediċinali. Kien hemm ukoll rapporti rari ta' insuffiċjenza tal-fwied. Dawn il-każijiet isahħu l-importanza ta' osservazzjoni stretta tal-iskeda ta' kull xahar ta' sorveljanza tal-funzjoni tal-fwied għat-tul tal-kura b'Tracleer (ara sezzjoni 4.4).

### Popolazzjoni pedjatrika

#### *Studji kliniċi mhux ikkontrollati f'pazjenti pedjatriċi*

Il-profil ta' sigurtà fl-ewwel studju pedjatriku mhux ikkontrollat li twettaq bil-pillola miksija b'rita (BREATHE-3: n = 19, età medjana 10 snin [firxa 3–15-il sena], bosentan *open-label* 2 mg/kg darbtejn kuljum; tul ta' kura ta' 12-il ġimgħa) kien simili għal dak osservat fil-provi piviali f'pazjenti adulti b'PAH. Fi BREATHE-3, l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti kienu fwawar (21%), uġiġh ta' ras, u test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (kull wiehed 16%).

Analizi miġbura ta' studji pedjatriċi mhux ikkontrollati li saru f'PAH bil-formulazzjoni tal-pillola li tinxtered ta' bosentan 32 mg (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Estensjoni) kienet tinkludi total ta' 100 tifel/tifla kkurati b'bosentan 2 mg/kg darbtejn kuljum (n = 33), 2 mg/kg tliet darbtejn kuljum (n = 31), jew 4 mg/kg darbtejn kuljum (n = 36). Meta ġew irregistrati, sitt pazjenti kellhom età bejn 3 xhur u sena, 15-il tifel/tifla kellhom età bejn sena u inqas minn sentejn, u 79 kellhom età bejn sentejn u 12-il sena. It-tul medjan tal-kura kien ta' 71.8 ġimgħat (firxa 0.4-258 ġimgħa).

Il-profil tas-sigurtà f'din l-analizi miġbura flimkien ta' studji pedjatriċi mhux ikkontrollati kien simili għal dak osservat fil-provi piviali f'pazjenti adulti b'PAH ħlief għal infezzjonijiet, li kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti milli fl-adulti (69.0% kontra 41.3%). Din id-differenza fil-frekwenza ta' infezzjoni tista' tkun parzjalment minhabba esponiment medjan għall-kura itwal fil-grupp pedjatriku (medjan 71.8 ġimgħat) meta mqabbel mal-grupp ta' adulti (medjan 17.4 ġimgħat). L-avvenimenti avversi l-aktar frekwenti kienu infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (25%), pressjoni għolja (fl-arterji) tal-pulmun (20%), nażofaringite (17%), deni (15%), rimettar (13%), bronkite (10%), uġiġh fl-addome (10%) u dijarea (10%). Ma kien hemm l-ebda differenza rilevanti fil-frekwenzi ta' avvenimenti avversi bejn pazjenti b'età ta' aktar jew inqas minn sentejn (2); iżda, dan huwa bbażat biss fuq 21 tifel/tifla ta' anqas minn sentejn, inklużi 6 pazjenti ta' età bejn 3 xhur sa sena. Avvenimenti avversi ta' anormalitajiet fil-fwied u anemija\tnaqis fl-emoglobina seħħew f'9% u 5% tal-pazjenti, rispettivament.

Fi studju arbitrarju u kkontrollat bil-plaċebo, li sar f'pazjenti b'PPHN (FUTURE-4), total ta' 13-il tarbija tat-twelid kienu kkurati bil-formulazzjoni tal-pillola li tinxtered ta' bosentan b'doża ta' 2 mg/kg

darbtejn kuljum (8 pazjenti kienu fuq placebo). It-tul medjan ta' kura b'bosentan u placebo kien, rispettivament, 4.5 ijiem (firxa 0.5–10.0 ijiem) u 4.0 ijiem (firxa 2.5–6.5 ijiem). L-avvenimenti avversi l-aktar frekwenti f'pazjenti kkurati b'bosentan u bi placebo kienu, rispettivament, anemija jew tnaqqis fl-emoglobina (7 u 2 pazjenti), edima ġeneralizzata (3 u 0 pazjenti), u rimettar (2 u 0 pazjenti).

#### Anormalitajiet fil-laboratorju

##### *Anormalitajiet fit-testijiet tal-fwied*

Fil-programm kliniku, żidiet dipendenti mid-doża fl-aminotransferases tal-fwied ġeneralment sehhew matul l-ewwel 26 ġimgħa tal-kura, u normalment żviluppaw gradwalment, u kienu ġeneralment asintomatiċi. Fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq, każijiet rari ta' ċirrozi tal-fwied u kollass tal-fwied kienu rrapportati.

Il-mekkanizmu ta' dawn l-effetti avversi mhux magħruf. Iż-żieda fl-aminotransferases tista' terġa' lura għan-normal b'mod spontanju waqt it-tkomplija tal-kura bid-doża tal-manteniment ta' Tracleer jew wara li titnaqqas id-doża, imma l-interruzzjoni jew it-twaqqif tal-kura jistgħu jkunu meħtieġa (ara sezzjoni 4.4).

Fl-20 studju integrat ikkontrollat bil-placebo, żieda fl-aminotransferases tal-fwied ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  kienu osservati fi 11.2% tal-pazjenti kkurati b'bosentan meta mqabbla ma' 2.4% tal-pazjenti kkurati bil-placebo. Żidiet sa  $\geq 8 \times \text{ULN}$  kienu osservati fi 3.6% tal-pazjenti kkurati b'bosentan u 0.4% tal-pazjenti kkurati bil-placebo. Żidiet fl-aminotransferases kienu assoċjati ma' bilirubin elevat ( $\geq 2 \times \text{ULN}$ ) minghajr evidenza ta' ostruzzjoni tal-bili f'0.2% (5 pazjenti) fuq bosentan u f'0.3% (6 pazjenti) fuq placebo.

Fl-analiżi miġbura ta' 100 tifel u tifla b'PAH mill-istudji pedjatriċi mhux ikkontrollati FUTURE 1/2 u FUTURE 3/Estensjoni, elevazzjonijiet fl-aminotransferases tal-fwied ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  kienu osservati fi 2% tal-pazjenti.

Fl-istudju FUTURE-4 li kien jinkludi 13-il tarbija tat-twelid b'PPHN ikkurati b'bosentan 2 mg/kg darbtejn kuljum għal inqas minn 10 ijiem (firxa 0.5-10.0 ijiem), ma kien hemm l-ebda każ ta' aminotransferases tal-fwied ta'  $\geq 3 \times \text{ULN}$  waqt il-kura, iżda sehh każ wiehed ta' epatite 3 ijiem wara t-tmiem tal-kura b'bosentan.

##### *Emoglobina*

Fl-istudji kkontrollati bil-placebo fl-adulti, tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-emoglobina għal inqas minn 10 g/dL mil-linja bażi kien irrappurtat fi 8.0% ta' pazjenti kkurati b'bosentan u 3.9% ta' pazjenti kkurati bil-placebo (ara sezzjoni 4.4).

Fl-analiżi miġbura ta' 100 tifel/tifla b'PAH mill-istudji pedjatriċi mhux ikkontrollati FUTURE 1/2 u FUTURE 3/Estensjoni, tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-emoglobina mil-linja bażi għal inqas minn 10 g/dL kien irrappurtat f'10.0% tal-pazjenti. Ma kien hemm l-ebda tnaqqis għal inqas minn 8 g/dL.

Fl-istudju FUTURE-4, 6 minn 13-il tarbija tat-twelid b'PPHN ikkurati b'bosentan kellhom tnaqqis fl-emoglobina mill-firxa ta' referenza fil-linja bażi għal inqas mil-limitu l-aktar baxx tan-normal matul il-kura.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V.

## 4.9 Doża eċċessiva

Bosentan inghata bħala doża wahda sa 2 400 mg f'pazjenti f'saħħithom u sa 2 000 mg kuljum għal xahrejn f'pazjenti b'mard ieħor barra pressjoni għolja pulmonari. L-aktar reazzjoni avversa komuni kienet uġiġħ ta' ras ħafif sa moderat.

Doża eċċessiva massiva tista' tirriżulta fi pressjoni baxxa ħafna fejn ikun hemm bżonn ta' appoġġ kardjovaskulari attiv. Fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienet irrapportata doża eċċessiva wahda ta' 10 000 mg ta' Tracleer li ttiehdet minn pazjent maskili adolexxenti. Huwa kellu sintomi ta' tqalligħ, rimettar, pressjoni baxxa, sturdament, għaraq u vista mċajpra. Huwa rkupra kompletament fi żmien 24 siegħa b'apoġġ għall-pressjoni tad-demem. Nota: bosentan ma jitneħħiex permezz ta' dijalisi.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi oħra kontra l-pressjoni għolja, Kodiċi ATC: C02KX01

#### Mekkanizmu ta' azzjoni

Bosentan huwa antagonist doppju tar-riċetturi ta' endothelin (ERA) b'affinità għar-riċetturi ta' endothelin A u B (ET<sub>A</sub> u ET<sub>B</sub>). Bosentan inaqqas ir-reżistenza vaskulari pulmonari kif ukoll dik sistemika u dan jirriżulta f'żieda fl-output kardijaku mingħajr ma tiżdied ir-rata li biha tħabbat il-qalb.

In-newro-ormon endothelin-1 (ET-1) huwa wieħed mis-sustanzi magħrufa l-iktar qawwija li jdejjaq il-vini u l-arterji u li jista' jikkawża wkoll il-fibrozi, il-proliferazzjoni taċ-ċelluli, it-tkabbir tal-qalb, u jista' jerga' jimmudella l-qalb, u jippromwovi l-infjammazzjoni. Dawn l-effetti jseħħu billi endothelin jeħel mar-riċetturi ET<sub>A</sub> u ET<sub>B</sub> li qegħdin fl-endotilju u fiċ-ċelluli tal-muskoli l-lixxi vaskulari. Il-konċentrazzjonijiet ta' ET-1 fit-tessuti u fil-plażma jiżdiedu f'diversi disturbi kardjovaskulari u mard tat-tessut konnettiv, li jinkludu PAH, skleroderma, insuffiċjenza akuta jew kronika tal-qalb, iskemija mijokardijaka, pressjoni sistemika għolja u aterosklerozi, li jissuġġerixxi rwol patoġeniku ta' ET-1 f'dan il-mard. Fil-każ ta' PAH u insuffiċjenza tal-qalb, u fl-assenza tal-antagonizmu tar-riċettur ta' endothelin, konċentrazzjonijiet għolja ta' ET-1 huma kkorrelatati sew mas-severità u mal-pronjożi ta' dan il-mard.

Bosentan jikkompeti mat-twaħħil ta' ET-1 u peptidi ET oħrajn mar-riċetturi kemm ta' ET<sub>A</sub> u ET<sub>B</sub>, b'affinità kemxejn oġħla għar-riċetturi ta' ET<sub>A</sub> ( $K_i = 4.1-43$  nanomolar) milli għar-riċetturi ta' ET<sub>B</sub> ( $K_i = 38-730$  nanomolar). Bosentan jantagonizza speċifikament ir-riċetturi ta' ET u ma jeħilx ma' riċetturi oħrajn.

#### Effikaċja

##### *Mudelli ta' annimali*

F'mudelli ta' annimali bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun, għoti kroniku mill-halq ta' bosentan naqqas ir-reżistenza vaskulari pulmonari u reġġa' lura l-ipertrofija vaskulari pulmonari u dik tal-ventrikolu tal-lemin. F'mudell ta' annimali b'fibrozi pulmonari, bosentan naqqas id-depożitu tal-kollagen fil-pulmuni.

##### *Effikaċja f'pazjenti adulti bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun*

Saru żewġ studji arbitrarji, *double-blind*, multi-ċentriċi, ikkontrollati bil-placebo, fi 32 (studju AC-052-351) u 213 (studju AC-052-352, [BREATHE-1]) pazjent adult b'PAH tal-klassi funzjonali III-IV tad-WHO (pressjoni għolja pulmonari primarja jew pressjoni għolja pulmonari bħala konsegwenza tal-iskleroderma). Wara 4 ġimgħat ta' kura b'bosentan b'doża ta' 62.5 mg darbtejn kuljum, id-doži ta'

manteniment studjati f' dawn l-istudji kienet ta' 125 mg darbtejn kuljum f' AC-052-351, u 125 mg darbtejn kuljum u 250 mg darbtejn kuljum f' AC-052-352.

Bosentan żdied mat-terapija attwali tal-pazjenti, li setgħet tinkludi kombinazzjoni ta' sustanzi kontra l-koagulazzjoni, sustanzi vażodilataturi (eż. *imblokkaturi tal-kanali tal-calcium*), dijuretiċi, ossiġnu, u digoxin, imma mhux epoprostenol. Il-kontroll kien il-plaċebo flimkien mat-terapija attwali.

Il-punt finali primarju għal kull studju kien it-tibdil fid-distanza tal-mixja ta' 6 minuti, wara 12-il ġimgħa għall-ewwel studju, u wara 16-il ġimgħa għat-tieni studju. Fiż-żewġ studji, il-kura b'bosentan irriżultat f'żieda sinifikanti fil-kapaċità tal-eżerċizzju fiżiku. Iż-żidiet fid-distanza tal-mixja korretti għal plaċebo, meta mqabbla mal-linja bażi kienu 76 metru ( $p = 0.02$ ; t-test) u 44 metru ( $p = 0.0002$ ; U test ta' Mann-Whitney) fil-punt finali primarju ta' kull studju, rispettivament. Id-differenzi bejn iż-żewġ gruppi, fejn grupp ingħata 125 mg darbtejn kuljum u grupp ieħor ingħata 250 mg darbtejn kuljum, ma kinux statistikament sinifikanti imma kien hemm tendenza lejn titjib fil-kapaċità tal-eżerċizzju fiżiku fil-grupp ikkurat bil-250 mg darbtejn kuljum.

It-titjib fid-distanza tal-mixja deher wara 4 ġimgħat ta' kura, u kien evidenti wara 8 ġimgħat ta' kura u nżamm sa 28 ġimgħa ta' kura *double-blind* f'sottoset tal-populazzjoni tal-pazjenti.

F'analizi tar-rispons retrospettiv (*retrospective responder analysis*) ibbażata fuq bidla fid-distanza tal-mixja, il-klassi funzjonali tad-WHO u dispnea tal-95 pazjent magħzula b'mod arbitrarju għal bosentan 125 mg darbtejn kuljum fl-istudji kkontrollati mill-plaċebo, instab li wara 8 ġimgħat, 66 pazjent marru għall-aħjar, 22 kienu stabbli u 7 marru għall-agħar. Mit-22 pazjent li kienu stabbli wara 8 ġimgħat, 6 marru għall-aħjar wara 12/16-il ġimgħa u 4 marru għall-agħar meta mqabbla mal-linja bażi. Mis-7 pazjenti li marru għall-agħar wara 8 ġimgħat, 3 marru għall-aħjar wara 12/16-il ġimgħa u 4 marru għall-agħar meta mqabbla mal-linja bażi.

Il-parametri emodinamiċi invażivi kienu evalwati fl-ewwel studju biss. Il-kura b'bosentan wasslet għal żieda sinifikanti fl-indiċi tal-qalb assoċjati ma' tnaqqis sinifikanti fil-pressjoni fl-arterji tal-pulmun, fir-reżistenza vaskulari pulmonari u fil-pressjoni medja tal-atriju tal-lemin.

Kien osservat tnaqqis fis-sintomi tal-PAH bil-kura b'Tracleer. Il-kejl tad-dispnea matul it-testijiet tal-mixi wera titjib fil-pazjenti kkurati b'bosentan. Fl-istudju AC-052-352, 92% mill-213-il pazjent kienu kklassifikati fil-linja bażi bħala klassi funzjonali III tad-WHO u 8% bħala Klassi IV. Kura b'bosentan wasslet għal titjib fil-klassi funzjonali tad-WHO fi 42.4% tal-pazjenti (plaċebo 30.4%). Il-bidla totali fil-klassi funzjonali tad-WHO matul iż-żewġ studji kienet aħjar b'mod sinifikanti fil-pazjenti li ngħataw bosentan meta mqabbla mal-pazjenti kkurati bil-plaċebo. Il-kura b'bosentan kienet assoċjata ma' tnaqqis sinifikanti fir-rata tas-sitwazzjoni klinika li tmur għall-agħar meta mqabbla mal-kura bil-plaċebo wara 28 ġimgħa (10.7% vs 37.1%, rispettivament;  $p = 0.0015$ ).

Fi studju arbitrarju, *double-blind*, multi-ċentriku u kkontrollat bil-plaċebo (AC-052-364 [EARLY]), 185 pazjent b'PAH fi klassi II tal-istat funzjonali tad-WHO (medja fil-linja bażi tad-distanza ta' mixja f'6 minuti ta' 435 metru) irċevew bosentan 62.5 mg darbtejn kuljum għal 4 ġimgħat segwit minn 125 mg darbtejn kuljum ( $n = 93$ ), jew plaċebo ( $n = 92$ ) għal 6 xhur. Pazjenti li dahlu fl-istudju jew qatt ma kienu ħadu kura qabel għal PAH ( $n = 156$ ) jew kienu fuq doża stabbli ta' sildenafil ( $n = 29$ ). L-*endpoints* koprimarji kienu l-persentaġġ ta' bidla mil-linja bażi fir-reżistenza vaskulari fil-pulmun (PVR) u bidla mil-linja bażi fid-distanza ta' mixja f'6 minuti sa Xahar 6 kontra l-plaċebo. It-tabella isfel turi l-analizi tal-protokoll speċifikat minn qabel.

	PVR (dyn.sec/cm <sup>5</sup> )		Distanza ta' Mixja f'6 Minuti (m)	
	Plaċebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Plaċebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Linja bażi (BL); medja (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Bidla minn BL; medja (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Effetti tal-kura	-22.6%		19	
95% CL	-34, -10		-4, 42	

Valur-p	< 0.0001	0.0758
---------	----------	--------

CL = limitu ta' kunfidenza; PVR = rezistenza vaskulari fil-pulmun; SD = devjazzjoni standard.

Kura b'bosentan kienet assoċjata ma' tnaqqis fir-rata ta' aggravar kliniku, definita bhala taħlita ta' progressjoni sintomatika, żamma l-isptar minħabba PAH u mewt, meta mqabbla mal-plaċebo (tnaqqis proporzjonali fir-riskju ta' 77%, intervall ta' kunfidenza ta' 95% [CI - *confidence interval*] 20–94%,  $p = 0.0114$ ). L-effett tal-kura kien immexxi minn titjib fil-komponent ta' progressjoni sintomatika. Kien hemm każ wiehed ta' żamma l-isptar relatat ma' aggravar ta' PAH fil-grupp ta' bosentan u tliet każijiet ta' żamma l-isptar fil-grupp bil-plaċebo. F'kull grupp ta' kura seħħet biss mewta waħda waqt il-perjodu ta' studju *double-blind* ta' 6 xhur, għalhekk ma tista' tittiehed l-ebda konkluzjoni dwar is-sopravivenza.

Dejta fit-tul inkisbet mill-173 pazjent kollha li kienu kkurati b'bosentan fil-faži kkontrollata u/jew li nqalbu mill-plaċebo għal bosentan fil-faži *open-label* ta' estensjoni tal-istudju EARLY. It-tul medju ta' espożizzjoni għall-kura b'bosentan kien ta'  $3.6 \pm 1.8$  snin (sa 6.1 snin), bi 73% tal-pazjenti kkurati għal mill-inqas 3 snin u 62% għal mill-inqas 4 snin. Il-pazjenti setghu jirċievu kura addizzjonali għal PAH kif meħtieġ fl-estensjoni *open-label*. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu ddiġanjostikati b'PAH idjopatika jew li tintiret (61%). B'mod ġenerali, 78% tal-pazjenti baqgħu fi klassi funzjonali II ta' WHO. Stimi Kaplan-Meier għal sopravivenza kienu ta' 90% u 85%, 3 u 4 snin wara l-bidu tal-kura, rispettivament. Fl-istess żmien, 88% u 79% tal-pazjenti baqgħu ħielsa minn aggravar ta' PAH (definita bhala mewt ta' kull kawża, trapjant tal-pulmun, septostomija atriġjali jew bidu ta' kura bi prostanoid fil-vini jew taħt il-ġilda). Il-kontribuzzjonijiet relattivi ta' kura preċedenti bil-plaċebo fil-faži *double-blind* u ta' mediċini oħra li nbdew matul il-perjodu *open-label* ta' estensjoni mhumiex magħrufa.

Fi studju prospettiv, multi-ċentriku, arbitrarju, *double-blind* u kkontrollat bil-plaċebo (AC-052-405 [BREATHE-5]), pazjenti b'PAH ta' klassi funzjonali III tad-WHO u fiżjoloġija ta' Eisenmenger marbuta ma' mard tal-qalb kongenitali, irċievew bosentan 62.5 mg mogħti darbtejn kuljum għal 4 ġimgħat, imbagħad 125 mg mogħti darbtejn kuljum għal 12-il ġimgħa addizzjonali ( $n = 37$ , li minnhom 31 kellhom *shunt* bidirezzjonali, il-biċċa l-kbira mil-lemin għax-xellug). L-għan prinċipali kien li jintwera li bosentan ma jiggravax il-livell baxx ta' ossiġnu fid-dem. Wara 16-il ġimgħa, il-medja tas-saturazzjoni tal-ossiġnu żdiedet fil-grupp ta' bosentan b'1.0% (CI ta' 95%  $-0.7\%$ – $2.8\%$ ) meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo ( $n = 17$ ), li turi li bosentan ma kompliex jiggrava l-livell baxx ta' ossiġnu fid-dem. Il-medja tar-rezistenza vaskulari pulmonari kienet imnaqqsa b'mod sinifikattiv fil-grupp ta' bosentan (b'effett predominanti osservat fis-sottogrupp ta' pazjenti b'*shunt* intrakardjaku bidirezzjonali). Wara 16-il ġimgħa, il-medja taż-żieda fid-distanza tal-mixja ta' 6 minuti, ikkoreġuta għall-plaċebo, kienet ta' 53 metru ( $p = 0.0079$ ), li tirrifletti t-titjib fil-kapaċità tal-eżerċizzju. Sitta u għoxrin pazjent baqgħu jirċievu bosentan fil-faži *open-label* ta' estensjoni ta' 24 ġimgħa (AC-052-409) tal-istudju BREATHE-5 (tul medju tal-kura =  $24.4 \pm 2.0$  ġimgħat) u, b'mod ġenerali l-effikaċja kienet miżmuma.

Studju *open-label*, mhux komparattiv (AC-052-362 [BREATHE-4]) twestaq fuq 16-il pazjent bil-PAH ta' klassi funzjonali III tad-WHO marbuta ma' infezzjoni bl-HIV. Il-pazjenti kienu kkurati bi 62.5 mg ta' bosentan mogħtija darbtejn kuljum għal 4 ġimgħat, segwiti minn 125 mg mogħtija darbtejn kuljum għal 12-il ġimgħa addizzjonali. Wara 16-il ġimgħa ta' kura, kien hemm titjib sinifikanti mil-linja bażi fil-kapaċità tal-eżerċizzju: iż-żieda medja fid-distanza ta' mixi f'6 minuti kienet 91.4 metri minn 332.6 metri bhala medja fil-linja bażi ( $p < 0.001$ ). Ma tistax tintlaħaq konkluzjoni formali dwar l-effetti ta' bosentan fuq l-effikaċja tal-mediċina antiretrovirali (ara wkoll sezzjoni 4.4).

M'hemm l-ebda studji li juru effetti ta' beneficeju ta' kura b'Tracleer fuq is-sopravivenza. Madankollu, l-istatus vitali għal tul ta' żmien kien irreġistrat għall-235 pazjent kollha li kienu kkurati b'bosentan f'żewġ studji importanti hafna kkontrollati bil-plaċebo (AC-052-351 u AC-052-352) u/jew iż-żewġ estensjonijiet *open-label* u mhux ikkontrollati tagħhom. Il-medja tat-tul ta' żmien tal-espożizzjoni għal bosentan kienet ta'  $1.9$  snin  $\pm 0.7$  snin; (minimu: 0.1 snin; massimu: 3.3 snin) u l-pazjenti kienu osservati għal medja ta'  $2.0 \pm 0.6$  snin. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu diġanjostikati bhala pressjoni għolja pulmonari primarja (72%) u kienu fil-klassi funzjonali III tad-WHO (84%). F'din il-popolazzjoni totali, l-istimi ta' Kaplan-Meier tas-sopravivenza kienu ta' 93% u 84% sena u

sentejn wara l-bidu tal-kura b'bosentan, rispettivament. L-istimi tas-sopravivenza kienu iktar baxxi fis-sottogrupp ta' pazjenti b'PAH sekondarja għal sklerozi sistemika. L-istimi setgħu kienu influwenzati mill-bidu tal-kura b'epoprostenol fi 43/235 pazjent.

#### *Studji fit-tfal bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun*

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

Bosentan pilloli miksija b'rita kienu evalwati fi studju *open-label*, mhux ikkontrollat f'19-il pazjent pedjatriku b'PAH b'età minn 3 snin sa 15-il sena. Dan l-istudju kien primarjament maħsub bhala studju farmakokinetiku (ara sezzjoni 5.2). Il-pazjenti kellhom pressjoni għolja pulmonari primarja (10 pazjenti) jew PAH marbuta ma' mard kongenitali tal-qalb (9 pazjenti) u kienu fi klassi funzjonali II tad-WHO (n = 15, 79%) jew fi klassi III (n = 4, 21%) fil-linja bażi. Il-pazjenti nqas fi 3 gruppi skont il-piż tal-ġisem tagħhom u kienu ddożati b'bosentan b'madwar 2 mg/kg darbtejn kuljum għal 12-il ġimgħa. Nofs il-pazjenti f'kull grupp kienu diġà qed jiġu kkurati b'epoprostenol minn ġol-vini u d-doża ta' epoprostenol baqgħet l-istess matul l-istudju.

L-emodinamiċi kienu mkejla fi 17-il pazjent. Iż-zieda medja fl-indiċi tal-qalb mil-linja bażi kienet ta' 0.5 L/min/m<sup>2</sup>, it-tnaqqis medju fil-pressjoni fl-arterji tal-pulmun kien ta' 8 mmHg, u t-tnaqqis medju f'PVR kien ta' 389 dyn·sek·cm<sup>-5</sup>. Dan it-titjib emodinamiku mil-linja bażi kien simili bl-għoti flimkien ta' eproprostenol jew mingħajru. Il-bidliet fil-parametri tat-test tal-eżerċizzju wara 12-il ġimgħa mil-linja bażi varjaw hafna u l-ebda wiehed minnhom ma kien sinifikanti.

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

FUTURE 1 kien studju *open-label*, mhux ikkontrollat li twettaq bil-formulazzjoni tal-pillola li tinxtered ta' bosentan mogħti b'doża ta' manteniment ta' 4 mg/kg darbtejn kuljum lil 36 pazjent b'età minn sentejn sa 11-il sena. Dan l-istudju kien primarjament maħsub bhala studju farmakokinetiku (ara sezzjoni 5.2). Fil-linja bażi, il-pazjenti kellhom PAH idjopatika (31 pazjent [86%]) jew familjali (5 pazjenti [14%]), u kienu fi klassi funzjonali II tad-WHO (n = 23, 64%) jew fi klassi III (n = 13, 36%). Fl-istudju FUTURE 1, l-esponiment medjan għall-kura tal-istudju kien ta' 13.1 ġimgħat (firxa: 8.4 sa 21.1). 33 minn dawn il-pazjenti kienu pprovduti b'kura kontinwa b'pilloli li jinxterdu ta' bosentan b'doża ta' 4 mg/kg darbtejn kuljum fil-fażi mhux ikkontrollata ta' estensjoni ta' FUTURE 2 għal tul medjan ta' kura globali ta' 2.3 snin (firxa: 0.2 sa 5.0 snin). Fil-linja bażi f'FUTURE 1, 9 pazjenti kienu qed jieħdu eproprostenol. 9 pazjenti nbdeu fuq medikazzjoni speċifika għal PAH għall-ewwel darba matul l-istudju. L-istima Kaplan-Meier mingħajr avveniment għal aggravar ta' PAH (mewt, trapjant tal-pulmun, jew dħul l-isptar minhabba aggravar ta' PAH) wara sentejn kienet ta' 78.9%. L-istima Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali wara sentejn kienet ta' 91.2%.

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

F'dan l-istudju arbitrarju u *open-label* bil-formulazzjoni ta' pillola li tinxtered ta' bosentan 32 mg, 64 tifel/tifla b'PAH stabbli b'età minn 3 xhur sa 11-il sena ntagħzlu b'mod arbitrarju għal 24 ġimgħa ta' kura b'bosentan 2 mg/kg darbtejn kuljum (n = 33) jew 2 mg/kg tliet darbiet kuljum (n = 31). 43 (67.2%) kellhom età ta' ≥ sentejn sa 11-il sena, 15 (23.4%) kellhom età bejn sena u sentejn, u 6 (9.4%) kellhom età bejn 3 xhur u sena. L-istudju kien iddisinjat primarjament bhala studju farmakokinetiku (ara sezzjoni 5.2), u l-punti finali tal-effikaċja kienu esploratorji biss. L-etjoloġija ta' PAH, skont il-klassifikazzjoni Dana Point, kienet tinkludi PAH idjopatika (46%), PAH ereditarja (3%), PAH assoċjata wara kirurġija korrettiva tal-qalb (38%), u PAH marbuta ma' mard kongenitali tal-qalb assoċjata ma' *systemic-to-pulmonary shunts*, inkluż is-sindrome Eisenmenger (13%). Il-pazjenti kienu fi klassi funzjonali I tad-WHO (n = 19, 29%), fi klassi II (n = 27, 42%) jew fi klassi III (n = 18, 28%) fil-bidu tal-kura tal-istudju. Meta daħlu fl-istudju, il-pazjenti kienu kkurati b'medikazzjoni għall-PAH (l-aktar frekwenti, inibitur ta' phosphodiesterase tat-tip 5 [sildenafil] waħdu [35.9%], bosentan waħdu [10.9%], u kombinazzjoni ta' bosentan, iloprost, u sildenafil [10.9%]) u komplew il-kura tagħhom għal PAH matul l-istudju.

Fil-bidu tal-istudju, inqas minn nofs il-pazjenti inklużi (45.3% [29/64]) kellhom kura ta' bosentan waħdu mhux ikkombinat ma' medikazzjoni oħra għal PAH. 40.6% (26/64) baqgħu fuq monoterapija ta' bosentan matul l-24 ġimgħa ta' kura tal-istudju mingħajr ma kellhom aggravar ta' PAH. L-analiżi



tal-popolazzjoni globali inkluża (64 pazjent) uriet li l-maġġoranza kienu baqgħu għall-inqas stabbli (jiġifieri mingħajr aggravar) ibbażat fuq valutazzjoni tal-klassi funzjonali tad-WHO mhux speċifika għat-tfal (97% darbtejn kuljum, 100% tliet darbiet kuljum) u l-impressjoni klinika globali tat-tabib (94% darbtejn kuljum, 93% tliet darbiet kuljum) matul il-perjodu ta' kura. L-istima Kaplan-Meier mingħajr avveniment għal aggravar ta' PAH (mewt, trapjant tal-pulmun, jew dħul l-isptar minħabba aggravar ta' PAH) wara 24 ġimgħa kienet ta' 96.9% u 96.7% fil-gruppi ta' darbtejn kuljum u tliet darbiet kuljum, rispettivament.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' xi benefiċċju kliniku b'2 mg/kg tliet darbiet kuljum meta mqabbel ma' dożaġġ ta' 2 mg/kg darbtejn kuljum.

*Studju mwettaq fi trabi tat-twelid bi pressjoni pulmonari għolja b'mod persistenti tat-trabi tat-twelid (PPHN - persistent pulmonary hypertension of the newborn):*

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

Dan kien studju *double-blind*, ikkontrollat bil-plaċebo u arbitrarju fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien u trabi li twieldu fi żmienhom (età ta' ġestazzjoni ta' 36-42 ġimgħa) b'PPHN. Pazjenti b'rispons inqas minn ottimali għal nitric oxide meħud man-nifs (iNO - *inhaled nitric oxide*) minkejja mill-inqas 4 sigħat ta' kura kontinwa kienu kkurati b'pilloli li jinxterdu bosentan b'doża ta' 2 mg/kg darbtejn kuljum (N = 13) jew plaċebo (N = 8) permezz tat-tubu nażogastriku bħala terapija miżjuda ma' iNO sakemm iNO tnaqqas bil-mod għax-xejn jew sa falliment tal-kura (definit bħala l-ħtieġa ta' għoti ta' ossiġnu permezz ta' membrana barra l-ġisem [ECMO - *extra-corporeal membrane oxygenation*] jew bidu ta' vasodilatatur għall-pulmun alternattiv), u għal massimu ta' 14-il ġurnata.

L-esponiment medjan għall-kura tal-istudju kien ta' 4.5 (firxa: 0.5-10.0) ijiem fil-grupp ta' bosentan u 4.0 (firxa: 2.5-6.5) ijiem fil-grupp tal-plaċebo.

Ir-riżultati ma jindikawx xi benefiċċju addizzjonali ta' bosentan f'din il-popolazzjoni:

- Iż-żmien medjan sakemm iNO tnaqqas għax-xejn kien ta' 3.7 ijiem (limiti ta' kunfidenza [CLs - *confidence limits*] ta' 95% 1.17, 6.95) fuq bosentan u 2.9 ijiem (CLs ta' 95% 1.26, 4.23) fuq plaċebo (p = 0.34).
- Iż-żmien medjan sakemm il-ventilazzjoni mekkanika tneħhiet għalkollox kien ta' 10.8 ijiem (CLs ta' 95% 3.21, 12.21 ijiem) fuq bosentan u 8.6 ijiem (CLs ta' 95% 3.71, 9.66 ijiem) fuq il-plaċebo (p = 0.24).
- Pazjent wieħed fil-grupp ta' bosentan kellu falliment tal-kura (ħtieġa ta' ECMO skont id-definizzjoni tal-Protokoll), li kien iddikjarat ibbażat fuq żieda fil-valuri tal-Indiċi ta' Ossigenazzjoni 8 sigħat wara l-ewwel doża tal-medicina tal-istudju. Dan il-pazjent irkupra fil-perjodu ta' segwitu ta' 60 ġurnata.

#### *Tahlita ma' epoprostenol*

Il-kombinazzjoni ta' bosentan u epoprostenol kienet investigata f'żewġ studji: AC-052-355 (BREATHE-2) u AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 kien studju multi-ċentriku, arbitrarju, *double-blind*, *parallel-group* ta' bosentan kontra l-plaċebo fi 33 pazjent b'PAH severa li kienu qed jirċievu terapija b'epoprostenol konkomitanti. AC-052-356 kien studju *open-label*, mhux ikkontrollat; 10 mid-19-il pazjent pedjatriku kienu qed jieħdu bosentan u terapija b'epoprostenol fl-istess hin matul it-12-il ġimgħa tal-prova. Il-profil tas-sigurtà tal-kombinazzjoni ma kienx differenti minn dak mistenni b'kull komponent, u t-terapija mħallta kienet ittollerata sew fit-tfal u fl-adulti. Il-benefiċċju kliniku ta' din il-kombinazzjoni ma ntwerix.

#### *Sklerosi sistemika bil-marda tal-ulċeri fis-swaba'*

Saru żewġ studji kkontrollati bil-plaċebo, arbitrarji, *double-blind* u multi-ċentriċi, f'122 (studju AC-052-401 [RAPIDS-1]) u 190 (studju AC-052-331 [RAPIDS-2]) pazjent adult bi sklerosi sistemika u l-marda tal-ulċeri fis-swaba' (preżenza ta' ulċeri fis-swaba' jew passat ta' ulċeri fis-swaba' fis-sena ta' qabel). Fl-istudju AC-052-331, il-pazjenti ried ikollhom mill-anqas ulċera waħda fis-swaba' b'bidu reċenti, u tul iż-żewġ studji 85% tal-pazjenti kellhom il-preżenza tal-marda tal-ulċeri fis-swaba' fil-

linja bażi. Wara 4 ġimgħat b'bosentan 62.5 mg darbtejn kuljum, id-doża ta' manteniment studjata fiż-żewġ studji kienet ta' 125 mg darbtejn kuljum. It-terapija *double-blind* damet 16-il ġimgħa fl-istudju AC-052-401, u 24 ġimgħa fl-istudju AC-052-331.

Kura oħra li kienet qed tittiehed għal sklerosi sistemika u l-ulċeri fis-swaba' kienet permessa jekk baqgħet konstanti mill-anqas xahar qabel il-bidu tal-kura u waqt il-perjodu tal-istudju *double-blind*.

In-numru ta' ulċeri fis-swaba' ġodda mil-linja bażi sal-punt aħħari tal-istudju kien il-mira prinċipali taż-żewġ studji. Meta mqabbla ma' placebo, kura b'bosentan irriżultat f'anqas ulċeri ġodda waqt it-terapija. Fl-istudju AC-052-401, waqt 16-il ġimgħa ta' terapija *double-blind*, il-pazjenti fil-grupp b'bosentan żviluppaw medja ta' 1.4 ulċeri fis-swaba' ġodda vs. 2.7 ulċeri fis-swaba' ġodda fil-grupp bil-placebo ( $p = 0.0042$ ). Fl-istudju AC-052-331, waqt 24 ġimgħa ta' terapija *double-blind*, il-figuri korrispondenti kienu ta' 1.9 vs. 2.7 ulċeri fis-swaba' ġodda, rispettivament ( $p = 0.0351$ ). Fiż-żewġ studji, pazjenti fuq bosentan kienu anqas probabbli li jiżviluppaw ulċeri fis-swaba' ġodda waqt l-istudju u damu iżjed biex jiżviluppaw ulċera fis-swaba' ġodda ta' wara, meta mqabbla ma' dawk fuq il-placebo. L-effett ta' bosentan li jnaqqas in-numru ta' ulċeri fis-swaba' ġodda deher aktar f'pazjenti b'ulċeri fis-swaba' multipli.

Fiż-żewġ studji ma kien osservat l-ebda effett ta' bosentan fuq iż-żmien sal-fejqaq tal-ulċeri fis-swaba'.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' bosentan kienet dokumentata l-aktar f'pazjenti f'saħħithom. Informazzjoni limitata dwar il-pazjenti turi li l-espożizzjoni ta' bosentan f'pazjenti adulti b'PAH hi madwar id-doppju ta' dik f'pazjenti f'saħħithom.

F'pazjenti f'saħħithom, bosentan juri farmakokinetika li tiddependi mid-doża u mill-ħin. Ir-rata ta' tneħħija u l-volum tad-distribuzzjoni jonqsu meta jiżdiedu d-doži mogħtija ġol-vini u jiżdiedu maż-żmien. Wara l-ġhoti mill-ħalq, l-espożizzjoni sistemika hi proporzjonali mad-doża sa 500 mg. B'doži orali oġhla, is- $C_{max}$  u l-AUC jiżdiedu inqas minn proporzjonalment mad-doża.

### Assorbiment

F'pazjenti f'saħħithom, il-bijodisponibbiltà assoluta ta' bosentan hi ta' madwar 50%, u mhix affettwata mill-ikel. Il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jintlaħqu fi żmien 3–5 sigħat.

### Distribuzzjoni

Bosentan jehel sew (> 98%) mal-proteini tal-plażma, l-aktar mal-albumina. Bosentan ma jippenetrax fiċ-ċelluli tad-demem ħomor.

Il-volum tad-distribuzzjoni ( $V_{ss}$ ) ta' madwar 18-il litru kien determinat wara doża ġol-vini ta' 250 mg.

### Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Wara doża waħda ġol-vini ta' 250 mg, ir-rata li biha jitneħħa bosentan kienet ta' 8.2 L/sieġha. Hemm bżonn ta' 5.4 sigħat ( $t_{1/2}$ ) biex il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan tonqos bin-nofs.

Wara ħafna dozi, il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma jonqsu gradwalment għal 50–65% ta' dawk li jidhru wara doża waħda. Dan it-tnaqqis probabbilment isehħ minħabba l-awto-induzzjoni tal-enzimi li jimmetabolizzaw tal-fwied. Il-kundizzjonijiet tal-istat fiss jintlaħqu fi żmien 3–5 ijiem.

Bosentan jiġi eliminat mis-sistema tal-marrara wara metabolizmu fil-fwied mill-isoenzimi taċ-ċitokroma P450, CYP2C9 u CYP3A4. Inqas minn 3% tad-doża meħuda mill-ħalq tiġi rkuprata fl-awrina.

Bosentan jifforma tliet metaboliti u wiehed biss minn dawn hu attiv farmakologikament. Dan jitneħħa fil-biċċa l-kbira tiegħu mhux mibdul permezz tal-bila. F'pazjenti adulti, l-espożizzjoni għal metabolit attiv hi akbar milli fil-pazjenti f'saħħithom. F'pazjenti li għandhom evidenza ta' kolestaži, l-espożizzjoni għall-metabolit attiv tista' tiżdied.

Bosentan jinduċi CYP2C9 u CYP3A4 u possibbilment CYP2C19 ukoll u P-glycoprotein. *In vitro*, bosentan jimpedixxi l-*bile salt export pump* f'kultivazzjoni taċ-ċelluli tal-fwied.

Tagħrif minn studji *in vitro* juri li bosentan ma kellu l-ebda effett rilevanti ta' inibizzjoni fuq l-isoenzimi CYP li ġew ittestjati (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Għalhekk, bosentan mhux mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li jiġu metabolizzati minn dawn l-isoenzimi.

### Paragun bejn formulazzjonijiet

Fi studju *crossover* dwar il-farmakokinetika (AC-052-116), 16-il individwu adult f'saħħithom irċevew 62.5 mg ta' bosentan fejn intużat il-formulazzjoni ta' pillola miksija b'rita ta' 62.5 mg jew 64 mg ta' bosentan fejn intużat il-formulazzjoni ta' pillola li tinxtred ta' 32 mg. Wara l-kura bil-pillola li tinxtred, l-esponiment għal bosentan kien inqas minn dak bil-pillola miksija b'rita (proporzjon ta' medji ġeometriċi għal  $AUC_{0-\infty}$  0.87 [90% CI: 0.78, 0.97]).  $T_{max}$  u  $t_{1/2}$  ta' bosentan ma kinux affettwati b'mod sinifikanti mill-formulazzjoni.

### Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali.

Ibbażat fuq il-medda investigata ta' kull varjant, mhux mistenni li l-farmakokinetiċi ta' bosentan se jiġu influwenzati mis-sess, il-piż tal-ġisem, ir-razza, jew l-età fil-popolazzjoni adulta sa punt li hu rilevanti.

#### *Tfal*

Il-farmakokinetika kienet studjata f'pazjenti pedjatriċi f'4 studji kliniċi (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 u FUTURE-4; ara sezzjoni 5.1). Minħabba dejta limitata fi tfal b'età ta' inqas minn sentejn, il-farmakokinetika baqgħet mhux ikkaratterizzata tajjeb f'din il-kategorija ta' età.

Studju AC-052-356 (BREATHE-3) evalwa l-farmakokinetika ta' doži orali singoli u ripetuti tal-formulazzjoni tal-pillola miksija b'rita ta' bosentan f'19-il tifel/tifla b'età minn 3 snin sa 15-il sena b'PAH li ngħataw doża ta' 2 mg/kg darbtejn kuljum skont il-piż tal-ġisem tagħhom. F'dan l-istudju l-espożizzjoni għal bosentan naqset maż-żmien b'mod konsistenti mal-proprietajiet magħrufa tal-awto-induzzjoni ta' bosentan. Il-valuri medji tal-AUC (CV%) ta' bosentan f'pazjenti pedjatriċi kkurati b'doża ta' 31.25, 62.5 jew 125 mg darbtejn kuljum kienu 3 496 (49), 5 428 (79), u 6 124 (27) ng siegħa/mL, rispettivament, u kienu inqas mill-valur ta' 8 149 (47) ng siegħa/mL osservat f'pazjenti adulti b'PAH li kienu qed jirċievu doża ta' 125 mg darbtejn kuljum. Fl-istat f'iss, l-espożizzjonijiet sistemici fit-tfal li jiżnu 10–20 kg, 20–40 kg u > 40kg kienu 43%, 67% u 75%, rispettivament, tal-espożizzjoni sistemika fl-adulti.

Fl-istudju AC-052-365 (FUTURE 1), pilloli li jinxtedu ngħataw lil 36 tifel/tifla b'PAH b'età minn 2 sa 11-il sena. Ma kienet osservata l-ebda proporzjonalità mad-doża, peress li l-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma u l-AUCs fi stat f'iss kienu simili b'doži orali ta' 2 u 4 mg/kg (AUC: 3 577 ng siegħa/mL u 3 371 ng siegħa/mL għal 2 mg/kg darbtejn kuljum u 4 mg/kg darbtejn kuljum, rispettivament). B'doża ta' manteniment ta' 125 mg darbtejn kuljum l-esponiment medju għal bosentan f'dawn il-pazjenti pedjatriċi kien madwar nofs l-esponiment f'pazjenti adulti iżda wera koinċidenza kbira mal-esponimenti fl-adulti.

Fi studju AC-052-373 (FUTURE 3), bl-użu ta' pilloli li jinxtedu, l-esponiment għal bosentan f'pazjenti kkurati b'2 mg/kg darbtejn kuljum kien komparabbli ma' dak fi studju FUTURE 1. Fil-popolazzjoni totali (n = 31), 2 mg/kg darbtejn kuljum irriżulta f'esponiment ta' kuljum ta'

8 535 ng siegħa/mL;  $AUC_t$  kien ta' 4 268 ng siegħa/mL (CV: 61%). F'pazjenti b'età bejn 3 xhur u sentejn l-esponiment ta' kuljum kien ta' 7 879 ng siegħa/mL;  $AUC_t$  kien ta' 3 939 ng siegħa/mL (CV: 72%). F'pazjenti bejn 3 xhur u sena (n = 2)  $AUC_t$  kien ta' 5 914 ng siegħa/mL (CV: 85%), u f'pazjenti bejn sena u sentejn (n = 7)  $AUC_t$  kien ta' 3 507 ng siegħa/mL (CV: 70%). F'pazjenti b'età ta' aktar minn sentejn (n = 22) l-esponiment ta' kuljum kien ta' 8 820 ng siegħa/mL;  $AUC_t$  kien ta' 4 410 ng siegħa/mL (CV: 58%). Id-dożagġ ta' bosentan 2 mg/kg tliet darbiet kuljum ma žiedx l-esponiment; l-esponiment ta' kuljum kien ta' 7 275 ng siegħa/mL (CV: 83%, n = 27).

Ibbażat fuq is-sejbiet fl-istudji BREATHE-3, FUTURE 1, u FUTURE-3, jidher li l-esponiment għal bosentan jilhaq stat fiss b'dożi aktar baxxi f'pazjenti pedjatriċi minn fl-adulti, u jidher li dożi oġġla minn 2 mg/kg darbtejn kuljum (4 mg/kg darbtejn kuljum jew 2 mg/kg tliet darbiet kuljum) ma jwasslux għall-esponiment akbar għal bosentan f'pazjenti pedjatriċi.

Fi studju AC-052-391 (FUTURE 4) li twettaq fi trabi tat-twelid, il-koncentrazzjonijiet ta' bosentan ždiedu bil-mod u b'mod kontinwu matul l-ewwel intervall ta' dożagġ, li wassal għal esponiment baxx ( $AUC_{0-12}$  fid-demmi sħiħ: 164 ng siegħa/mL, n = 11). Fi stat fiss, l- $AUC_t$  kienet ta' 6 165 ng siegħa/mL (CV: 133%, n = 7), li huwa simili għall-esponiment osservat f'pazjenti adulti b'PAH li kienu qed jirċievu 125 mg darbtejn kuljum u b'kunsiderazzjoni tal-proporzjon ta' distribuzzjoni fid-demmi/plażma ta' 0.6.

Il-konsegwenzi ta' dawn is-sejbiet dwar l-epatotossicità mhumiex magħrufa. Is-sess u l-użu flimkien ta' epoprostenol fil-vini ma kellhom l-ebda effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' bosentan.

#### *Indeboliment tal-fwied*

F'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A) ma ġew osservati l-ebda bidliet farmakokinetiċi sinifikanti. L- $AUC$  fi stat fiss ta' bosentan kienet 9% oġġla u l- $AUC$  tal-metabolit attiv, Ro 48-5033, kienet 33% oġġla f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied milli f'voluntiera f'saħħithom.

L-impatt ta' indeboliment moderat fil-funzjoni tal-fwied (Child-Pugh klassi B) fuq il-farmakokinetika ta' bosentan u l-metabolit primarju tiegħu Ro 48-5033 kien investigat fi studju li kien jinkludi 5 pazjenti bi pressjoni pulmonari għolja assoċjata ma' pressjoni portali għolja u indeboliment tal-fwied Child-Pugh Klassi B, u 3 pazjenti b'PAH minn kawżi oħra u funzjoni tal-fwied normali. Fil-pazjenti b'indeboliment tal-fwied Child-Pugh Klassi B, l- $AUC$  medja (CI ta' 95%) fi stat fiss ta' bosentan kienet ta' 360 (212–613) ng siegħa/mL, jiġifieri, 4.7 darbiet oġġla, u l- $AUC$  medja (CI ta' 95%) tal-metabolit attiv Ro 48-5033 kienet ta' 106 (58.4–192) ng siegħa/mL, jiġifieri, 12.4 darbiet oġġla milli f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali (bosentan: medja [CI ta' 95%]  $AUC$ : 76.1 [9.07–638] ng siegħa/mL; Ro 48-5033: medja [CI ta' 95%]  $AUC$  8.57 [1.28–57.2] ng siegħa/mL). Għalkemm in-numru ta' pazjenti inkluzi kien limitat u b'varjabilità għolja, din id-dejta tindika žieda notevoli fl-esponiment għal bosentan u għall-metabolit primarju tiegħu Ro 48-5033 f'pazjenti b'indeboliment moderat fil-funzjoni tal-fwied (Child-Pugh klassi B).

Il-farmakokinetika ta' bosentan ma kinitx studjata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied Child-Pugh Klassi Ċ. Tracleer hu kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment moderat sa sever fil-fwied, jiġifieri, Child-Pugh klassi B jew Ċ (ara sezzjoni 4.3).

#### *Indeboliment tal-kliewi*

F'pazjenti b'indeboliment serju tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina 15–30 mL/min), il-koncentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma naqsu b'madwar 10%. Il-koncentrazzjonijiet tal-metaboliti ta' bosentan fil-plażma rduppjaw f'dawn il-pazjenti meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi. M'hemm bżonn l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. M'hemm l-ebda esperjenza klinika speċifika f'pazjenti li qed issirilhom id-dijalizi. Ibbażat fuq proprjetajiet fiżiċi u kimiċi u l-ammont qawwi ta' bosentan li jehel mal-proteini, mhux mistenni li d-dijalizi tnaqqas l-ammont ta' bosentan fiċ-ċirkolazzjoni b'mod sinifikanti (ara sezzjoni 4.2).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Studju fil-ġrieden dwar il-karċinoġeniċità li dam sentejn, wera żieda fl-inċidenza kombinata ta' adenomi fiċ-ċelluli tal-fwied flimkien ma' karċinomi fil-ġrieden irġiel, imma mhux fil-ġrieden nisa, f'konċentrazzjonijiet fil-plażma madwar darbtejn sa erba' darbiet aktar mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma li ntlahqu fid-doża terapewtika fil-bniedem. Fil-firien, l-ġhoti mill-ħalq ta' bosentan għal sentejn iproduċa żieda żgħira imma sinifikanti fl-inċidenza ta' adenomi taċ-ċelluli follikulari tat-tirojde u karċinomi fil-firien irġiel, imma mhux fil-firien nisa, f'konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' madwar 9 sa 14-il darba iktar mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma li ntlahqu fid-doża terapewtika fil-bniedem. Bosentan kien negattiv fit-testijiet għal ġenotossicità. Kien hemm evidenza ta' żbilanċ żgħir fl-ormoni tat-tirojde kkawżat minn bosentan fil-firien. Madankollu, m'hemm l-ebda evidenza li bosentan jaffettwa l-funzjoni tat-tirojde (thyroxine, TSH) fil-bnedmin.

L-effett ta' bosentan fuq il-funzjoni tal-mitokondrija mhuwiex magħruf.

Bosentan wera effetti teratoġeniċi fil-firien fejn intlahqu livelli fil-plażma oghla minn 1.5 darbiet iktar mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma li ntlahqu fid-doża terapewtika fil-bniedem. L-effetti teratoġeniċi, li jinkludu malformazzjonijiet tar-ras u tal-wiċċ u tal-vini u arterji prinċipali, kienu jiddependu mid-doża. Ix-xebh ta' kif kienu l-malformazzjonijiet li kienu osservati b'antagonisti oħra tar-riċetturi ta' ET u fi ġrieden ET *knock-out* jindikaw effett tal-klassi. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet adattati f'nisa li jistgħu johorġu tqal (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.6).

Żvilupp ta' atrofiya tubulari tat-testikoli u fertilità mdgħajfa ġew marbuta ma' ġhoti kroniku ta' antagonisti tar-riċettur ta' endothelin f'annimali ġerriema.

Fi studji dwar il-fertilità fil-firien irġiel u nisa, ma ġew osservati l-ebda effetti fuq l-ġhadd, il-motilità u l-vijabilità tal-isperma, fuq il-prestazzjoni tal-att sesswali jew fuq il-fertilità, b'esponimenti li kienu 21 u 43 darba l-livell terapewtiku mistenni fil-bniedem, rispettivament; u ma kien hemm l-ebda effett avvers fuq l-iżvilupp tal-embriju qabel jew waqt l-impjantazzjoni.

Inċidenza kemxejn miżjuda ta' atrofiya tubulari tat-testikoli kienet osservata fil-firien mogħtija bosentan mill-ħalq f'doži baxxi ta' 125 mg/kg/jum (madwar 4 darbiet id-doża massima rakkomandata għall-bniedem [MRHD - *maximum recommended human dose*] u l-anqas doži ttestjati) għal sentejn imma mhux f'doži għolja sa 1 500 mg/kg/jum (madwar 50 darba l-MRHD) għal 6 xhur. Fi studju dwar l-effett tossiku fil-firien żgħażaġh, fejn il-firien kienu kkurati minn Jum 4 *post partum* sa meta jsiru adulti, kien osservat tnaqqis fil-piż assolut tat-testikoli u tal-epididimi, u numru mnaqqas ta' sperma fl-epididimi wara li nfatmu. L-NOAEL kien 21 darba (f'Jum 21 *post partum*) u 2.3 darbiet (Jum 69 *post partum*) l-esponiment terapewtiku tal-bniedem, rispettivament.

Madankollu, ma kienu osservati l-ebda effetti fuq l-iżvilupp ġenerali, tkabbir, funzjoni sensorjali, funzjoni konoxxittiva u l-prestazzjoni riproduttiva b'7 darbiet (irġiel) u 19-il darba (nisa) l-esponiment terapewtiku fil-bniedem f'Jum 21 *post partum*. Fl-età adulta (Jum 69 *post partum*), ma kienu osservati l-ebda effetti ta' bosentan b'1.3 darbiet (irġiel) u 2.6 darbiet (nisa) l-esponiment terapewtiku fi tfal b'PAH.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Cellulose microcrystalline  
Calcium hydrogen phosphate anhydrous  
Croscarmellose sodium  
Silica colloidal anhydrous  
Tartaric acid  
Benna ta' Tutti frutti  
Aspartame (E951)

Acesulfame potassium  
Magnesium stearate

## 6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

## 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin

Il-partijiet li jifdal ta' pillola li tinxtered maqsuma jistgħu jinhażnu f'temperatura tal-kamra u għandhom jintużaw fi żmien 7 ijiem.

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji 'peel-push' ta' Aluminju/Aluminju li fihom 14-il pillola li tinxtered.  
Il-kartun fihom 56 pillola li tinxtered.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Il-pillola li tinxtered tinstab f'folja li ma tinfetaħx mit-tfal.

Kull pillola li tinxtered tista' tinħall fl-ilma biex tagħti mediċina likwida billi żżid il-pillola ma' ftit ilma fuq mgħarfa u tuża biżżejjed ilma biex tgħatti l-pillola kollha. Meta l-pillola tinħall kompletament, għati l-likwidu lill-pazjent.

Jekk hemm bżonn, il-pillola li tinxtered tista' tinqasam tul is-sinjali mnaqqxa fuq il-wieċ. Żomm il-pillola b'subgħajk il-kbir u subgħajk il-werrej fuq kull naħa ta' wiehed mis-sinjali imnaqqax, bis-sinjali iħares 'il fuq u aqşam il-pillola tul is-sinjali (ara l-istampa taħt).



Il-partijiet li jifdal ta' pillola li tinxtered maqsuma jistgħu jinhażnu f'temperatura tal-kamra u għandhom jintużaw fi żmien 7 ijiem

## 7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

## 8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/02/220/006

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Mejju, 2002

Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' April 2012

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.emea.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIVTAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**



## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

### Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs inklużi rapporti dwar il-fwied għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2. tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni.
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Il-programm edukattiv jikkonsisti f'Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent li għandha tinzamm mill-pazjent. L-għan kollu tal-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent huwa li teduka l-pazjenti dwar informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li huma għandhom ikunu mgħarrfa dwarha qabel u matul it-trattament b'Tracleer.

L-għan tal-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent, provduta bħala parti mill-ippakkjar tal-prodott, huwa li:

- tiffaċilita l-għarfien tal-pazjent dwar il-ħtieġa ta' testijiet regolari tad-demem għall-funzjoni tal-fwied.

- tgharraf lill-pazjenti dwar il-htiega li jevitaw tqala u biex jiżguraw li jintużaw miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi.

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KARTUNA B'14, 56 U 112-IL PILLOLA**

**KARTUNA TA' BARRA/FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tracleer 62.5 mg, pilloli miksija b'rita

bosentan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 62.5 mg bosentan (bhala monohydrate)

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il pillola miksija b'rita

56 pillola miksija b'rita

112-il pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP [XX/SSSS]

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Tracleer 62.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KARTUNA B'56 U 112-IL PILLOLA**

**KARTUNA TA' BARRA/FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tracleer 125 mg, pilloli miksija b'rita

bosentan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 125 mg bosendan (bhala monohydrate)

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

56 pillola miksija b'rita

112-il pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP [XX/SSSS]

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Tracleer 125 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KARTUNA B'56 PILLOLA**

**KARTUNA TA' BARRA/FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tracleer 32 mg, pilloli li jinxterdu

bosentan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola li tinxtered fiha 32 mg bosentan (bħala monohydrate)

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Aspartame (E951), ara l-fuljett ta' tagħrif għall-aktar informazzjoni  
Aspartame (E951) jista' jkun ta' ħsara għall-persuni b'phenylketonuria

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

56 pillola li tinxtered (14 x 4)

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP [XX/SSSS]

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/02/220/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Tracleer 32 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
KARTUNA B'56 PILLOLA**

**KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA TAL-FLIXKUN/ FLIEXKEN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tracleer 62.5 mg, pilloli miksija b'rita

bosentan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 62.5 mg bosentan (bhala monohydrate)

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

56 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Tiblox id-dessikant.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP {XX/SSSS}

Uża fi żmien 30 jum wara l-ewwel ftuħ

Data meta nfetaħ:

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/02/220/007

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Tracleer 62.5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
KARTUNA B'56 PILLOLA**

**KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA TAL-FLIXKUN/ FLIEXKEN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tracleer 125 mg, pilloli miksija b'rita

bosentan

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha 125 mg bosentan (bħala monohydrate)

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

56 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Tiblox id-dessikant.

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP {XX/SSSS}

Uża fi żmien 30 jum wara l-ewwel ftuħ

Data meta nfetaħ:

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/02/220/008

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Tracleer 125 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI  
FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tracleer 62.5 mg, pilloli

bosentan

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag Int

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP {XX/SSSS}

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI  
FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tracleer 125 mg, pilloli

bosentan

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag Int

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP {XX/SSSS}

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI  
FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tracleer 32 mg, pilloli li jinxterdu

bosentan

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen-Cilag Int

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP {XX/SSSS}

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## KARTUNA TA' TWISSIJA TAL-PAZJENT

((Faċċata ta' quddiem))

### Twissijiet importanti dwar is-Sigurtà għall-Pazjenti li qed jiehdu Tracleer (bosentan)

Din il-kartuna fiha informazzjoni importanti dwar Tracleer. Jekk jogħġbok aqra din il-kartuna b'attenzjoni qabel tibda l-kura tiegħek b'Tracleer

Ismek: \_\_\_\_\_

It-tabib li kiteb ir-riċetta: \_\_\_\_\_

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar Tracleer staqsi lit-tabib tiegħek.

Janssen-Cilag International NV

((Faċċata ta' wara))

### Kontraċezzjoni

Bħalissa qed tuża jew tiegħu kontraċettivi?

Iva

Le

Jekk Iva, ikteb l-ismijiet tagħhom hawn:

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

Hu din il-kartuna għand it-tabib jew ġinekologu tiegħek fil-vista tiegħek li jmiss u hu/hi jkunx jistgħu jagħtuk parir dwar jekk int għandekx bżonn tuża metodi kontraċettivi oħra jew alternattivi.

((Ġewwa 1))

### Jekk inti mara ta' età li jista' jkollok it-tfal aqra din il-paġna b'attenzjoni

#### Tqala

Tracleer jista' jagħmel ħsara lit-tarbija li għadha ma twelditx. Għalhekk, m'għandekx tiegħu Tracleer jekk inti tqila u m'għandekx tohrōg tqila waqt li qed tiegħu Tracleer.

Barra dan, jekk issofri minn pressjoni pulmonari għolja, l-okkorrenza ta' tqala tista' tiddeterjora b'mod sever is-sintomi tal-marda tiegħek. Jekk għandek suspett li tista' tkun tqila, għid lit-tabib jew ġinekologu tiegħek.

#### Kontraċezzjoni

Kontroll tat-twelid ibbażat fuq l-ormoni – bħal kontraċettivi orali jew pilloli għall-kontroll tat-twelid, injezzjonijiet tal-ormoni, impjanti, jew garża li tipprovi medicina għall-kontroll tat-twelid li tgħaddi minn ġol-ġilda ma jipprevenux it-tqala b'mod affidabbli f'nisa li qed jiehdu Tracleer. Trid tuża forma ta' barriera għall-kontroll tat-twelid – bħal kondom, dijaframma jew sponża vaġinali – barra kull tip ta' kontroll tat-twelid ormonali. Kun ċert li tiddiskuti kull mistoqsija li jista' jkollok mat-tabib jew ġinekologu tiegħek – imla d-dettalji kollha fuq il-parti ta' wara ta' din il-kartuna u hudha miegħek fil-vista li jmiss għand it-tabib jew ġinekologu tiegħek.

Għandek tagħmel test tat-tqala qabel tibda tiegħu Tracleer u kull xahar waqt il-kura anki jekk taħseb li m'intix tqila.

Data tal-ewwel test ta' kull xahar: \_\_\_\_\_

((Ġewwa 2))

### Test tad-Demm għall-Funzjoni tal-Fwied

Instab li xi pazjenti li kienu qed jiehdu Tracleer kellhom testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali. Matul il-kura b'Tracleer, it-tabib tiegħek se jirrangalek biex isirulek testijiet tad-demm regolari biex jiċċekkja għal bidliet fil-funzjoni tal-fwied tiegħek.

**Ftakar biex tagħmel it-test tad-demm tal-fwied kull xahar.**

**Wara żieda fid-doża, għandu jsir test addizzjonali wara ġimagħtejn.**

Data tal-ewwel test ta' kull xahar: \_\_\_\_\_

L-iskeda tiegħek ta' kull xahar tat-test tad-demm għall-funzjoni tal-fwied:

Jan \_\_\_\_\_

Mej \_\_\_\_\_

Set \_\_\_\_\_

Frar \_\_\_\_\_

Ġun \_\_\_\_\_

Ott \_\_\_\_\_

Mar \_\_\_\_\_

Lul \_\_\_\_\_

Nov \_\_\_\_\_

Apr \_\_\_\_\_

Aww \_\_\_\_\_

Diċ \_\_\_\_\_

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Tracleer 62.5 mg pilloli miksija b'rita bosentan

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Tracleer u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tracleer
3. Kif għandek tiehu Tracleer
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tracleer
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Tracleer u għalxiex jintuża

Il-pilloli Tracleer fihom bosentan, li jimblokka ormon li jsehh b'mod naturali msejjaħ endothelin-1 (ET-1), li jġieghel lill-arterji u l-vini jidjiequ. Għalhekk Tracleer iġieghel lill-arterji u l-vini biex jespandu u jagħmel parti mill-klassi ta' mediċini msejjaħ "antagonisti tar-riċettur ta' *endothelin*".

Tracleer jintuża għall-kura ta':

- **Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun** (PAH - *pulmonary arterial hypertension*). PAH hija marda kkaratterizzata minn djuq sever tal-arterji u l-vini fil-pulmun li twassal għal pressjoni għolja fl-arterji u l-vini (l-arterji tal-pulmun) li jgħorru d-demmm mill-qalb għall-pulmun. Din il-pressjoni tnaqqas l-ammont ta' ossiġnu li jista' jidhol fid-demmm fil-pulmun, u dan jagħmel l-attività fiżika aktar diffiċli. Tracleer iwessa' l-arterji tal-pulmun, u b'hekk ikun aktar faċli għall-qalb biex tippompja d-demmm minn ġewwa fihom. Dan ibaxxi l-pressjoni tad-demmm u jtaffi s-sintomi.

Tracleer jintuża biex jikkura pazjenti b'PAH ta' klassi III biex itejjeb il-kapaċità li wiehed jagħmel eżerċizzju (il-ħila li twettaq attività fiżika) u s-sintomi. Il-'klassi' tirrifletti s-serjetà tal-marda: 'klassi III' tinvolvi limitazzjoni sostanzjali tal-attività fiżika. Intwera xi titjib ukoll f'pazjenti b'PAH ta' klassi II. 'Klassi II' tinvolvi limitazzjoni hafifa tal-attività fiżika. PAH li għaliha Tracleer huwa indikat tista' tkun:

- primarja (bl-ebda kawża identifikata jew familjari);
- ikkawżata minn skleroderma (imsejjaħ wkoll sklerosi sistemika, marda fejn ikun hemm tkabbir mhux normali tat-tessut konnettiv li jsostni l-ġilda u organi oħra);
- ikkawżata minn difetti kongenitali (titwieled bihom) tal-qalb b'*shunts* (passaġġi mhux normali) li jikkawżaw fluss mhux normali tad-demmm mill-qalb u l-pulmun.
- **Ulċeri fis-swaba'**: (feriti fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn) f'pazjenti adulti b'kondizzjoni msejjaħ skleroderma. Tracleer inaqqas in-numru ta' ulċeri ġodda fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Tracleer

### Tihux Tracleer

- **jekk inti allergiku għal bosentan** jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6)
- **jekk tbatu minn problemi tal-fwied** (staqsi lit-tabib tiegħek)
- **jekk int tqila, jew tista' toħroġ tqila** minhabba li m'intix qed tuża metodu ta' kontraċezzjoni affidabbli. Jekk jogħġbok aqra l-informazzjoni taħt "Kontraċettivi" u "Mediċini oħra u Tracleer"
- **jekk qed tiehu cyclosporine A** (medicina li tittiehed wara trapjant jew biex tikkura l-psorjasi)

Jekk xi wieħed minn dawn jgħodd għalik, għid lit-tabib tiegħek.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

#### Testijiet li se jagħmel it-tabib tiegħek qabel il-kura

- test tad-demem biex jiċċekkja l-funzjoni tal-fwied tiegħek
- test tad-demem biex jiċċekkja għall-anemija (emoglobina baxxa)
- test tat-tqala jekk inti mara li tista' toħroġ tqila

Xi pazjenti li jieħdu Tracleer instabu li għandhom testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali u anemija (emoglobina baxxa).

#### Testijiet li t-tabib tiegħek se jagħmel waqt il-kura

Waqt kura b'Tracleer, it-tabib tiegħek se jirranġa biex isiru testijiet tad-demem regolari biex jiċċekkja għal bidliet fil-funzjoni tal-fwied u fil-livell tal-emoglobina tiegħek.

Għal dawn it-testijiet kollha jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent (fil-pakkett tiegħek ta' pilloli Tracleer). Huwa importanti li tagħmel dawn it-testijiet tad-demem b'mod regolari sakemm tibqa' tiehu Tracleer. Nissuġġerixxu li tikteb id-data tal-aktar test reċenti u wkoll tat-test li jmiss tiegħek (staqsi lit-tabib tiegħek għad-data) fuq il-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent, biex b'hekk tgħinek tiftakar meta għandek it-test li jmiss tiegħek.

#### Testijiet tad-demem għall-funzjoni tal-fwied

Dawn se jsiru kull xahar tul il-kura b'Tracleer. Wara żieda fid-doża se jsir test ieħor wara ġimagħtejn.

#### Testijiet tad-demem għall-anemija

Dawn se jsiru kull xahar għall-ewwel 4 xhur ta' kura, wara dan kull 3 xhur, għax pazjenti li qed jieħdu Tracleer jista' jkollhom anemija.

Jekk dawn ir-riżultati ma jkunux normali, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża tiegħek jew li jwaqqaf il-kura b'Tracleer u jwettaq aktar testijiet biex jinvestiga l-kawża.

#### Tfal u adolexxenti

Tracleer mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi li jbatu minn sklerosi sistemika u mill-marda kronika ta' ulċeri fis-swaba'. Jekk jogħġbok ara wkoll sezzjoni 3. Kif għandek tiehu Tracleer.

#### Mediċini oħra u Tracleer

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki daww mingħajr riċetta. B'mod speċjali, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu:

- cyclosporine A (medicina li tintuża wara trapjanti u biex tikkura l-psorjasi), li m'għandhiex tintuża flimkien ma' Tracleer.
- sirolimus jew tacrolimus, li huma mediċini wżati wara trapjanti, peress li dawn mhumiex rakkomandati biex jintużaw flimkien ma' Tracleer.
- glibenclamide (medicina għad-dijabete), rifampicin (medicina għat-tuberkulosi), fluconazole (medicina kontra infezzjonijiet mill-fungu), ketoconazole (medicina biex tittratta s-sindrome ta' Cushing), jew nevirapine (medicina għall-HIV), peress li dawn il-mediċini mhumiex rakkomandati biex jintużaw flimkien ma' Tracleer.

- mediċini oħra għall-kura tal-infezzjoni tal-HIV, li jistgħu jehtiegu sorveljanza speċjali jekk jintużaw flimkien ma' Tracleer.
- kontraċettivi ormonali, li mhumiex effettivi bħala metodu uniku ta' kontraċezzjoni meta inti tiegħu Tracleer. Fil-pakkett tiegħek tal-pilloli Tracleer se ssib Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent li inti għandek taqra b'attenzjoni. It-tabib u/jew ginekologu tiegħek se jistabbilixxu liema kontraċezzjoni hija xierqa għalik.
- mediċini oħra għat-trattament ta' pressjoni fil-pulmun: sildenafil u tadalafil;
- warfarina (sustanza antikoagulanti);
- simvastatin (użat għal trattament ta' iperkolesterolemija).

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Tracleer m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, Tracleer jista' jinduċi pressjoni baxxa (tnaqqis fil-pressjoni tiegħek) li tista' gġiegħlek tħossok sturdut, taffettwa l-vista tiegħek u taffettwa l-ħila tiegħek li ssuq u thaddem magni. Għalhekk, jekk tħossok sturdut jew li l-vista tiegħek hija mċajpra waqt li tkun qed tiegħu Tracleer, issuqx u thaddimx għodda jew magni.

### **Nisa ta' età li jista' jkollhom it-tfal**

TIHUX Tracleer jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.

### **Testijiet tat-tqala**

Tracleer jista' jagħmel ħsara lil trabi li għadhom ma tweldux li ġew konċeputi qabel inbdiet il-kura jew waqt il-kura. Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek se jgħidlek tagħmel test tat-tqala qabel tibda tiegħu Tracleer, u b'mod regolari waqt li tkun qed tiegħu Tracleer.

### **Kontraċettivi**

Jekk hemm possibbiltà li toħroġ tqila, uża mezz affidabbli ta' kontroll tat-twelid (kontraċezzjoni) waqt li tkun qed tiegħu Tracleer. It-tabib jew ginekologu tiegħek se jagħtuk parir dwar metodi affidabbli ta' kontraċezzjoni għal waqt li tkun qed tiegħu Tracleer. Peress li Tracleer jista' jirrendi l-kontraċezzjoni ormonali (eż. orali, injezzjoni, impjant jew garzi li jipprovdnu mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda) mhux effettiva, dan il-metodu waħdu mhux affidabbli. Għalhekk, jekk tuża kontraċettivi ormonali għandek tuża wkoll metodu ta' barriera (eż., kondom tan-nisa, dijaframma, sponża kontraċettiva jew is-sieħeb tiegħek għandu juża wkoll kondom). Ġewwa l-pakkett tiegħek ta' pilloli Tracleer se ssib Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent. Għandek timla din il-kartuna u teħodha lit-tabib tiegħek fil-vista li jmiss biex it-tabib jew ginekologu jkun jista' jivvaluta jekk għandekx bżonn metodi ta' kontraċezzjoni affidabbli addizzjonali jew alternattivi. Jekk għandek età li jista' jkollok it-tfal huwa rakkomandat li tagħmel test tat-tqala kull xahar waqt li tkun qed tiegħu Tracleer.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiegħu Tracleer, jew jekk qed tippjana li jkollok tarbija fil-futur qrib.

### **Treddiġh**

**Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk qed tredda'.** Inti avżata biex twaqqaf it-treddiġh jekk tiġi preskritta Tracleer, għax mhux magħruf jekk din il-mediċina tgħaddix fil-ħalib tas-sider.

### **Fertilità**

Jekk inti raġel li tiegħu Tracleer, huwa possibbli li din il-mediċina tista' tbaxxi l-għadd tal-isperma tiegħek. Ma jistax jiġi eskluż li dan jista' jaffettwa l-ħila tiegħek li jkollok it-tfal. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet jew tħassib dwar din.

### **Tracleer fih sodium**

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, li tista' tgħid hija essenzjalment 'mingħajr sodium'.

### 3. Kif għandek tiehu Tracleer

Il-kura b'Tracleer għandha tinbeda u tiġi ssorveljata biss minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' PAH jew ta' sklerosi sistemika. Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

#### **Tracleer ma' ikel u xorb**

Tracleer jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel.

#### **Doża rakkomandata**

##### **Adulti**

Il-kura fl-adulti generalment tinbeda b'62.5 mg darbtejn kuljum (filgħodu u filgħaxija) għall-ewwel 4 ġimgħat, u wara t-tabib tiegħek normalment se jagħtik parir biex tiehu pillola ta' 125 mg darbtejn kuljum, skont kif tirreagixxi għal Tracleer.

##### **Tfal u adolexxenti**

Ir-rakkomandazzjoni tad-doża fit-tfal hija biss għall-PAH. Għat-tfal ta' sena jew aktar, il-kura b'Tracleer normalment tinbeda b'2 mg kull kg ta' piż tal-ġisem darbtejn kuljum (filgħodu u filgħaxija). It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar id-dożaġġ tiegħek.

Jekk jogħġbok innota li Tracleer huwa disponibbli wkoll bħala formulazzjoni ta' pillola ta' 32 mg li tinhall fl-ilma, li tista' tagħmel dożaġġ korrett aktar faċli għat-tfal u pazjenti b'piż tal-ġisem baxx jew b'diffikultajiet biex jibilgħu pilloli miksija b'rita.

Jekk għandek l-impressjoni li l-effett ta' Tracleer huwa qawwi wisq jew dgħajjef wisq, kellek lit-tabib tiegħek sabiex issir taf jekk id-doża tiegħek għandhiex bżonn tinbidel.

#### **Kif għandek tiehu Tracleer**

Il-pilloli għandhom jittiehdu (filgħodu u filgħaxija), u jinbelgħu mal-ilma. Il-pilloli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mingħajr ikel.

#### **Jekk tiehu Tracleer aktar milli suppost**

Jekk tiehu Tracleer aktar milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjament.

#### **Jekk tinsa tiehu Tracleer**

Jekk tinsa tiehu Tracleer, hu d-doża malli tiftakar, u mbagħad kompli hu l-pilloli fil-hinijiet li suppost. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal pilloli li tkun insejt tiehu.

#### **Jekk tieqaf tiehu Tracleer**

Jekk tieqaf tiehu Tracleer f'daqqa waħda, dan jista' jwassal biex is-sintomi tiegħek imorru għall-aġġar. Tiegħaf tiehu Tracleer hlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek tagħmel hekk. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tnaqqas id-doża fuq medda ta' ftit jiem qabel ma tieqaf kompletament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-aktar effetti sekondarji serji b'Tracleer huma

- Funzjoni tal-fwied mhux normali li tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10
- Anemija (valur tad-demem baxx) li tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10. Anemija tista' kultant teħtieġ trasfużjoni tad-demem

Il-valuri tal-fwied u tad-demm tiegħek se jiġu ssorveljati matul il-kura b'Traceleer (ara sezzjoni 2). Huwa importanti li inti tagħmel dawn it-testijiet kif ordnat mit-tabib tiegħek.

Sinjali li l-fwied tiegħek jista' ma jkunx qed jaħdem sew jinkludu:

- tqalligh (thossok se tirremetti)
- rimettar
- deni (temperatura għolja)
- uġigh fl-istonku tiegħek (addome)
- suffejra (il-ġilda jew l-abjad ta' għajnejk jisfaru)
- awrina b'kulur skur
- ħakk fil-ġilda tiegħek
- letargija jew gheja (gheja mhux tas-soltu jew thossok bla sahha)
- sindrome tixbah lill-influenza (uġigh fil-ġogi u fil-muskoli flimkien ma' deni)

Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sinjali **ghid lit-tabib tiegħek minnufih**.

Effetti sekondarji ohra

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw **aktar minn persuna wahda minn kull 10**):

- Uġigh ta' ras
- Edima (nefha fis-saqajn u l-għekiesi jew sinjali ohra ta' zamma ta' fluwidu)

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw **sa persuna wahda minn kull 10**):

- Dehra li għandek fawra jew hmura tal-ġilda
- Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (inkluz infjammazzjoni fil-ġilda, ħakk u raxx)
- Marda ta' rifluss gastro-esofagali (rifluss tal-aċidu)
- Dijarea
- Sinkope (ħass ħażin)
- Palpitazzjonijiet (taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari)
- Pressjoni tad-demmm baxxa
- Kongestjoni fl-imnieher

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw **sa persuna wahda minn kull 100**):

- Tromboċitopenija (numru baxx ta' plejtlits fid-demmm)
- Newtrogenija/lewkopenija (għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm)
- Testijiet tal-funzjoni tal-fwied elevati flimkien ma' epatite (infjammazzjoni tal-fwied) inkluz il-possibbiltà ta' aggravar ta' epatite eżistenti u/jew suffejra (sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-għajnejn)

**Rari** (jistgħu jaffettwaw **sa persuna wahda minn kull 1 000**):

- Anafilassi (reazzjoni allergika ġenerali), angjoedima (nefha, l-aktar komuni madwar l-għajnejn, xofftejn, ilsien jew griżmejn)
- Ćirrozi (ċikatriċi) tal-fwied, insuffiċjenza tal-fwied (disturb serju fil-funzjoni tal-fwied)

Vista m'ajpra kienet irrappurtata wkoll bi frekwenza mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli).

**Effetti sekondarji fit-tfal u l-adolesxenti**

L-effetti sekondarji li kienu rappurtati fi tfal ikkurati b'Traceleer huma l-istess bħal dawk fl-adulti.



## Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendici V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex ti gi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Tracleer

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara "EXP". Għall-fliexken bojod tal-polyethylene ta' densità għolja, uża fi żmien 30 ġurnata wara l-ewwel ftuħ.

Għall-folji tal-PVC/PE/PVDC/aluminju:

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Għall-fliexken bojod tal-polyethylene ta' densità għolja:

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadex tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

### X'fih Tracleer

- **Tracleer 62.5 mg pilloli miksija b'rita:** Is-sustanza attiva hi bosentan bhala monohydrate. Kull pillola fiha 62.5 mg ta' bosentan (bhala monohydrate).
- **Is-sustanzi l-ohra** fil-qalba tal-pillola huma maize starch, pregelatinised starch, sodium starch glycolate (Tip A), povidone, glycerol dibehenate u magnesium stearate. **Il-kisja tar-rita** fiha hypromellose, glycerol triacetate, talc, titanium dioxide (E171), iron oxide yellow (E172), iron oxide red (E172) u ethylcellulose.

### Kif jidher Tracleer u l-kontenut tal-pakkett

Tracleer 62.5 mg, pilloli miksija b'rita huma pilloli, orangjo-bojod, tondi, miksija b'rita, b'"62.5" fuq naha minnhom.

**Folji ta' PVC/PE/PVDC/aluminju** li fihom **14-il pillola miksija b'rita**. Kaxxi tal-kartun fihom 14, 56 jew 112-il pillola miksija b'rita (Tracleer 62.5 mg pilloli miksija b'rita).

**Fliexken bojod magħmula minn polyethylene ta' densità għolja b'dessikant tas-silika ġell** li fihom 56 pillola miksija b'rita. Kaxxi tal-kartun fihom 56 pillola miksija b'rita (Tracleer 62.5 mg pilloli miksija b'rita).

Tiblax id-dessikant.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

**Manifattur:**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Tracleer 125 mg pilloli miksija b'rita bosentan

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Tracleer u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tracleer
3. Kif għandek tiehu Tracleer
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tracleer
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Tracleer u għalxiex jintuża

Il-pilloli Tracleer fihom bosentan, li jimblokka ormon li jsehh b'mod naturali msejjaħ endothelin-1 (ET-1), li jġieghel lill-arterji u l-vini jidjiequ. Għalhekk Tracleer iġieghel lill-arterji u l-vini biex jespandu u jagħmel parti mill-klassi ta' mediċini msejjaħ "antagonisti tar-riċettur ta' *endothelin*".

Tracleer jintuża għall-kura ta':

- **Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun** (PAH - *pulmonary arterial hypertension*). PAH hija marda kkaratterizzata minn djuq sever tal-arterji u l-vini fil-pulmun li twassal għal pressjoni għolja fl-arterji u l-vini (l-arterji tal-pulmun) li jgħorru d-demmm mill-qalb għall-pulmun. Din il-pressjoni tnaqqas l-ammont ta' ossiġnu li jista' jidhol fid-demmm fil-pulmun, u dan jagħmel l-attività fiżika aktar diffiċli. Tracleer iwessa' l-arterji tal-pulmun, u b'hekk ikun aktar faċli għall-qalb biex tippompja d-demmm minn ġewwa fihom. Dan ibaxxi l-pressjoni tad-demmm u jtaffi s-sintomi.

Tracleer jintuża biex jikkura pazjenti b'PAH ta' klassi III biex itejjeb il-kapaċità li wiehed jagħmel eżerċizzju (il-ħila li twettaq attività fiżika) u s-sintomi. Il-'klassi' tirrifletti s-serjetà tal-marda: 'klassi III' tinvolvi limitazzjoni sostanzjali tal-attività fiżika. Intwera xi titjib ukoll f'pazjenti b'PAH ta' klassi II. 'Klassi II' tinvolvi limitazzjoni hafifa tal-attività fiżika. PAH li għaliha Tracleer huwa indikat tista' tkun:

- primarja (bl-ebda kawża identifikata jew familjari);
- ikkawżata minn skleroderma (imsejjaħ wkoll sklerosi sistemika, marda fejn ikun hemm tkabbir mhux normali tat-tessut konnettiv li jsostni l-ġilda u organi oħra);
- ikkawżata minn difetti kongenitali (titwieled bihom) tal-qalb b'*shunts* (passaġġi mhux normali) li jikkawżaw fluss mhux normali tad-demmm mill-qalb u l-pulmun.
- **Ulċeri fis-swaba'**: (feriti fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn) f'pazjenti adulti b'kondizzjoni msejjaħ skleroderma. Tracleer inaqas in-numru ta' ulċeri ġodda fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Tracleer

### Tihux Tracleer

- **jekk inti allergiku għal bosentan** jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6)
- **jekk tbatu minn problemi tal-fwied** (staqsi lit-tabib tiegħek)
- **jekk int tqila, jew tista' toħroġ tqila** minhabba li m'intix qed tuża metodu ta' kontraċezzjoni affidabbli. Jekk jogħġbok aqra l-informazzjoni taht "Kontraċettivi" u "Mediċini oħra u Tracleer"
- **jekk qed tiehu cyclosporine A** (medicina li tittiehed wara trapjant jew biex tikkura l-psorjasi)

Jekk xi wieħed minn dawn jgħodd għalik, għid lit-tabib tiegħek.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

#### Testijiet li se jagħmel it-tabib tiegħek qabel il-kura

- test tad-demem biex jiċċekkja l-funzjoni tal-fwied tiegħek
- test tad-demem biex jiċċekkja għall-anemija (emoglobina baxxa)
- test tat-tqala jekk inti mara li tista' toħroġ tqila

Xi pazjenti li jieħdu Tracleer instabu li għandhom testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali u anemija (emoglobina baxxa).

#### Testijiet li t-tabib tiegħek se jagħmel waqt il-kura

Waqt kura b'Tracleer, it-tabib tiegħek se jirranġa biex isiru testijiet tad-demem regolari biex jiċċekkja għal bidliet fil-funzjoni tal-fwied u fil-livell tal-emoglobina tiegħek.

Għal dawn it-testijiet kollha jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent (fil-pakkett tiegħek ta' pilloli Tracleer). Huwa importanti li tagħmel dawn it-testijiet tad-demem b'mod regolari sakemm tibqa' tiehu Tracleer. Nissuġġerixxu li tikteb id-data tal-aktar test reċenti u wkoll tat-test li jmiss tiegħek (staqsi lit-tabib tiegħek għad-data) fuq il-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent, biex b'hekk tgħinek tiftakar meta għandek it-test li jmiss tiegħek.

#### Testijiet tad-demem għall-funzjoni tal-fwied

Dawn se jsiru kull xahar tul il-kura b'Tracleer. Wara żieda fid-doża se jsir test ieħor wara ġimagħtejn.

#### Testijiet tad-demem għall-anemija

Dawn se jsiru kull xahar għall-ewwel 4 xhur ta' kura, wara dan kull 3 xhur, għax pazjenti li qed jieħdu Tracleer jista' jkollhom anemija.

Jekk dawn ir-riżultati ma jkunux normali, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża tiegħek jew li jwaqqaf il-kura b'Tracleer u jwettaq aktar testijiet biex jinvestiga l-kawża.

#### Tfal u adolexxenti

Tracleer mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi li jbatu minn sklerosi sistemika u mill-marda kronika ta' ulċeri fis-swaba'. Jekk jogħġbok ara wkoll sezzjoni 3. Kif għandek tiehu Tracleer.

#### Mediċini oħra u Tracleer

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki daww mingħajr riċetta. B'mod speċjali, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu:

- cyclosporine A (medicina li tintuża wara trapjanti u biex tikkura l-psorjasi), li m'għandhiex tintuża flimkien ma' Tracleer.
- sirolimus jew tacrolimus, li huma mediċini wżati wara trapjanti, peress li dawn mhumiex rakkomandati biex jintużaw flimkien ma' Tracleer.
- glibenclamide (medicina għad-dijabete), rifampicin (medicina għat-tuberkulosi), fluconazole (medicina kontra infezzjonijiet mill-fungu), ketoconazole (medicina biex tittratta s-sindrome ta' Cushing), jew nevirapine (medicina għall-HIV), peress li dawn il-mediċini mhumiex rakkomandati biex jintużaw flimkien ma' Tracleer.

- mediċini oħra għall-kura tal-infezzjoni tal-HIV, li jistgħu jehtiegu sorveljanza speċjali jekk jintużaw flimkien ma' Tracleer.
- kontraċettivi ormonali, li mhumiex effettivi bħala metodu uniku ta' kontraċezzjoni meta inti tiegħu Tracleer. Fil-pakkett tiegħek tal-pilloli Tracleer se ssib Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent li inti għandek taqra b'attenzjoni. It-tabib u/jew ginekologu tiegħek se jistabbilixxu liema kontraċezzjoni hija xierqa għalik.
- mediċini oħra għat-trattament ta' pressjoni fil-pulmun: sildenafil u tadalafil;
- warfarina (sustanza antikoagulanti);
- simvastatin (użat għal trattament ta' iperkolesterolemija).

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Tracleer m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, Tracleer jista' jinduċi pressjoni baxxa (tnaqqis fil-pressjoni tiegħek) li tista' gġiegħlek tħossok sturdut, taffettwa l-vista tiegħek u taffettwa l-ħila tiegħek li ssuq u thaddem magni. Għalhekk, jekk tħossok sturdut jew li l-vista tiegħek hija mċajpra waqt li tkun qed tiegħu Tracleer, issuqx u thaddimx għodda jew magni.

### **Nisa ta' età li jista' jkollhom it-tfal**

TIHUX Tracleer jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.

### **Testijiet tat-tqala**

Tracleer jista' jagħmel ħsara lil trabi li għadhom ma tweldux li ġew konċeputi qabel inbdiet il-kura jew waqt il-kura. Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek se jgħidlek tagħmel test tat-tqala qabel tibda tiegħu Tracleer, u b'mod regolari waqt li tkun qed tiegħu Tracleer.

### **Kontraċettivi**

Jekk hemm possibbiltà li toħroġ tqila, uża mezz affidabbli ta' kontroll tat-twelid (kontraċezzjoni) waqt li tkun qed tiegħu Tracleer. It-tabib jew ginekologu tiegħek se jagħtuk parir dwar metodi affidabbli ta' kontraċezzjoni għal waqt li tkun qed tiegħu Tracleer. Peress li Tracleer jista' jirrendi l-kontraċezzjoni ormonali (eż. orali, injezzjoni, impjant jew garzi li jipprovdu mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda) mhux effettiva, dan il-metodu waħdu mhux affidabbli. Għalhekk, jekk tuża kontraċettivi ormonali għandek tuża wkoll metodu ta' barriera (eż., kondom tan-nisa, dijaframma, sponża kontraċettiva jew is-sieħeb tiegħek għandu juża wkoll kondom). Ġewwa l-pakkett tiegħek ta' pilloli Tracleer se ssib Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent. Għandek timla din il-kartuna u teħodha lit-tabib tiegħek fil-vista li jmiss biex it-tabib jew ginekologu jkun jista' jivvaluta jekk għandekx bżonn metodi ta' kontraċezzjoni affidabbli addizzjonali jew alternattivi. Jekk għandek età li jista' jkollok it-tfal huwa rakkomandat li tagħmel test tat-tqala kull xahar waqt li tkun qed tiegħu Tracleer.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiegħu Tracleer, jew jekk qed tippjana li jkollok tarbija fil-futur qrib.

### **Treddigh**

**Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk qed tredda'.** Inti avżata biex twaqqaf it-treddigh jekk tiġi preskritta Tracleer, għax mhux magħruf jekk din il-mediċina tgħaddix fil-ħalib tas-sider.

### **Fertilità**

Jekk inti raġel li tiegħu Tracleer, huwa possibbli li din il-mediċina tista' tbaxxi l-għadd tal-isperma tiegħek. Ma jistax jiġi eskluż li dan jista' jaffettwa l-ħila tiegħek li jkollok it-tfal. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet jew tħassib dwar din.

### **Tracleer fih sodium**

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, li tista' tgħid hija essenzjalment 'mingħajr sodium'.

### 3. Kif għandek tiehu Tracleer

Il-kura b'Tracleer għandha tinbeda u tiġi ssorveljata biss minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' PAH jew ta' sklerosi sistemika. Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

#### **Tracleer ma' ikel u xorb**

Tracleer jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel.

#### **Doża rakkomandata**

##### **Adulti**

Il-kura fl-adulti generalment tinbeda b'62.5 mg darbtejn kuljum (filgħodu u filgħaxija) għall-ewwel 4 ġimgħat, u wara t-tabib tiegħek normalment se jagħtik parir biex tiehu pillola ta' 125 mg darbtejn kuljum, skont kif tirreagixxi għal Tracleer.

##### **Tfal u adolexxenti**

Ir-rakkomandazzjoni tad-doża fit-tfal hija biss għall-PAH. Għat-tfal ta' sena jew aktar, il-kura b'Tracleer normalment tinbeda b'2 mg kull kg ta' piż tal-ġisem darbtejn kuljum (filgħodu u filgħaxija). It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar id-dożaġġ tiegħek.

Jekk jogħġbok innota li Tracleer huwa disponibbli wkoll bħala formulazzjoni ta' pillola ta' 32 mg li tinhall fl-ilma, li tista' tagħmel dożaġġ korrett aktar faċli għat-tfal u pazjenti b'piż tal-ġisem baxx jew b'diffikultajiet biex jibilgħu pilloli miksija b'rita.

Jekk għandek l-impressjoni li l-effett ta' Tracleer huwa qawwi wisq jew dgħajjef wisq, kellek lit-tabib tiegħek sabiex issir taf jekk id-doża tiegħek għandhiex bżonn tinbidel.

#### **Kif għandek tiehu Tracleer**

Il-pilloli għandhom jittiehdu (filgħodu u filgħaxija), u jinbelgħu mal-ilma. Il-pilloli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mingħajr ikel.

#### **Jekk tiehu Tracleer aktar milli suppost**

Jekk tiehu Tracleer aktar milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjament.

#### **Jekk tinsa tiehu Tracleer**

Jekk tinsa tiehu Tracleer, hu d-doża malli tiftakar, u mbagħad kompli hu l-pilloli fil-hinijiet li suppost. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal pilloli li tkun insejt tiehu.

#### **Jekk tieqaf tiehu Tracleer**

Jekk tieqaf tiehu Tracleer f'daqqa waħda, dan jista' jwassal biex is-sintomi tiegħek imorru għall-aġġar. Tiegħaf tiehu Tracleer hlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek tagħmel hekk. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tnaqqas id-doża fuq medda ta' ftit jiem qabel ma tieqaf kompletament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-aktar effetti sekondarji serji b'Tracleer huma

- Funzjoni tal-fwied mhux normali li tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10
- Anemija (valur tad-demmm baxx) li tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10. Anemija tista' kultant teħtieġ trasfużjoni tad-demmm

Il-valuri tal-fwied u tad-demm tiegħek se jiġu ssorveljati matul il-kura b'Traceleer (ara sezzjoni 2). Huwa importanti li inti tagħmel dawn it-testijiet kif ordnat mit-tabib tiegħek.

Sinjali li l-fwied tiegħek jista' ma jkunx qed jaħdem sew jinkludu:

- tqalligh (thossok se tirremetti)
- rimettar
- deni (temperatura għolja)
- uġigh fl-istonku tiegħek (addome)
- suffejra (il-ġilda jew l-abjad ta' għajnejk jisfaru)
- awrina b'kulur skur
- ħakk fil-ġilda tiegħek
- letargija jew gheja (gheja mhux tas-soltu jew thossok bla sahha)
- sindrome tixbah lill-influenza (uġigh fil-ġogi u fil-muskoli flimkien ma' deni)

Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sinjali **ghid lit-tabib tiegħek minnufih**.

Effetti sekondarji ohra

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw **aktar minn persuna wahda minn kull 10**):

- Uġigh ta' ras
- Edima (nefha fis-saqajn u l-għekiesi jew sinjali ohra ta' zamma ta' fluwidu)

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw **sa persuna wahda minn kull 10**):

- Dehra li għandek fawra jew hmura tal-ġilda
- Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva (inkluz infjammazzjoni fil-ġilda, ħakk u raxx)
- Marda ta' rifluss gastro-esofagali (rifluss tal-aċidu)
- Dijarea
- Sinkope (ħass ħazin)
- Palpitazzjonijiet (taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari)
- Pressjoni tad-demmm baxxa
- Kongestjoni fl-imnieher

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw **sa persuna wahda minn kull 100**):

- Tromboċitopenija (numru baxx ta' plejtlits fid-demmm)
- Newtrogenija/lewkopenija (għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm)
- Testijiet tal-funzjoni tal-fwied elevati flimkien ma' epatite (infjammazzjoni tal-fwied) inkluz il-possibbiltà ta' aggravar ta' epatite eżistenti u/jew suffejra (sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-għajnejn)

**Rari** (jistgħu jaffettwaw **sa persuna wahda minn kull 1 000**):

- Anafilassi (reazzjoni allergika ġenerali), angjoedima (nefha, l-aktar komuni madwar l-għajnejn, xofftejn, ilsien jew griżmejn)
- Ćirrozi (ċikatriċi) tal-fwied, insuffiċjenza tal-fwied (disturb serju fil-funzjoni tal-fwied)

Vista m'ajpra kienet irrappurtata wkoll bi frekwenza mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli).

**Effetti sekondarji fit-tfal u l-adolesxenti**

L-effetti sekondarji li kienu rappurtati fi tfal ikkurati b'Traceleer huma l-istess bħal dawk fl-adulti.



## Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Tracleer

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara "EXP". Għall-fliexken bojod tal-polyethylene ta' densità għolja, uża fi żmien 30 ġurnata wara l-ewwel ftuħ.

Għall-folji tal-PVC/PE/PVDC/aluminju:

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Għall-fliexken bojod tal-polyethylene ta' densità għolja:

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Tracleer

- **Tracleer 125 mg pilloli miksija b'rita:** Is-sustanza attiva hi bosentan bħala monohydrate. Kull pillola fiha 125 mg ta' bosentan (bħala monohydrate).
- **Is-sustanzi l-oħra** fil-qalba tal-pillola huma maize starch, pregelatinised starch, sodium starch glycolate (Tip A), povidone, glycerol dibehenate u magnesium stearate. **Il-kisja tar-rita** fiha hypromellose, glycerol triacetate, talc, titanium dioxide (E171), iron oxide yellow (E172), iron oxide red (E172) u ethylcellulose.

### Kif jidher Tracleer u l-kontenut tal-pakkett

Tracleer 125 mg, pilloli miksija b'rita huma pilloli, orangjo-bojod, ovali, miksija b'rita, b'"125" fuq naħa minnhom.

**Folji ta' PVC/PE/PVDC/aluminju** li fihom **14-il pillola miksija b'rita**. Kaxxi tal-kartun fihom 56 jew 112-il pillola miksija b'rita (Tracleer 125 mg pilloli miksija b'rita).

**Fliexken bojod magħmula minn polyethylene ta' densità għolja b'dessikant tas-silika ġell** li fihom 56 pillola miksija b'rita. Kaxxi tal-kartun fihom 56 pillola miksija b'rita (Tracleer 125 mg pilloli miksija b'rita).

Tiblaħ id-dessikant.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Il-Belġju

**Manifattur:**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Tracleer 32 mg pilloli li jinxterdu bosentan

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Tracleer u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Tracleer
3. Kif għandek tieħu Tracleer
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tracleer
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Tracleer u għalxiex jintuża

Il-pilloli Tracleer fihom bosentan, li jimblokka ormon li jseħħ b'mod naturali msejjaħ endothelin-1 (ET-1), li jġieghel lill-arterji u l-vini jidjiequ. Għalhekk Tracleer iġieghel lill-arterji u l-vini biex jespandu u jagħmel parti mill-klassi ta' mediċini msejjaħ "antagonisti tar-riċettur ta' *endothelin*".

Tracleer jintuża għall-kura ta':

- **Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun** (PAH - *pulmonary arterial hypertension*). PAH hija marda kkaratterizzata minn djuq sever tal-arterji u l-vini fil-pulmun li twassal għal pressjoni għolja fl-arterji u l-vini (l-arterji tal-pulmun) li jgħorru d-demmm mill-qalb għall-pulmun. Din il-pressjoni tnaqqas l-ammont ta' ossiġnu li jista' jidhol fid-demmm fil-pulmun, u dan jagħmel attività fiżika aktar diffiċli. Tracleer iwessa' l-arterji tal-pulmun, u b'hekk ikun aktar faċli għall-qalb biex tippompja d-demmm minn ġewwa fihom. Dan ibaxxi l-pressjoni tad-demmm u jtaffi s-sintomi.

Tracleer jintuża biex jikkura pazjenti b'PAH ta' klassi III biex itejjeb il-kapaċità li wieħed jagħmel eżerċizzju (il-ħila li twettaq attività fiżika) u s-sintomi. Il-'klassi' tirrifletti s-serjetà tal-marda: 'klassi III' tinvolvi limitazzjoni sostanzjali tal-attività fiżika. Intwera xi titjib wkoll f'pazjenti b'PAH ta' klassi II. 'Klassi II' tinvolvi limitazzjoni ħafifa tal-attività fiżika. PAH li għaliha Tracleer huwa indikat tista' tkun:

- primarja (bl-ebda kawża identifikata jew familjari);
- ikkawżata minn skleroderma (imsejjaħ wkoll sklerosi sistemika, marda fejn ikun hemm tkabbir mhux normali tat-tessut konnettiv li jsostni l-ġilda u organi oħra);
- ikkawżata minn difetti kongenitali (titwieled bihom) tal-qalb b'*shunts* (passaġġi mhux normali) li jikkawżaw fluss mhux normali tad-demmm mill-qalb u l-pulmun.
- **Ulċeri fis-swaba'**: (feriti fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn) f'pazjenti adulti b'kondizzjoni msejjaħ skleroderma. Tracleer inaqqas in-numru ta' ulċeri ġodda fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Tracleer

### Tihux Tracleer

- **jekk inti allergiku għal bosentan** jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6)
- **jekk tbatu minn problemi tal-fwied** (staqsi lit-tabib tiegħek)
- **jekk int tqila, jew tista' toħroġ tqila** minhabba li m'intix qed tuża metodu ta' kontraċezzjoni affidabbli. Jekk jogħġbok aqra l-informazzjoni taht "Kontraċettivi" u "Mediċini oħra u Tracleer"
- **jekk qed tiehu cyclosporine A** (medicina li tittiehed wara trapjant jew biex tikkura l-psorjasi)

Jekk xi wiehed minn dawn jgħodd għalik, għid lit-tabib tiegħek.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

#### Testijiet li se jagħmel it-tabib tiegħek qabel il-kura

- test tad-demem biex jiċċekkja l-funzjoni tal-fwied tiegħek
- test tad-demem biex jiċċekkja għall-anemija (emoglobina baxxa)
- test tat-tqala jekk inti mara li tista' toħroġ tqila

Xi pazjenti li jieħdu Tracleer instabu li għandhom testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali u anemija (emoglobina baxxa).

#### Testijiet li t-tabib tiegħek se jagħmel waqt il-kura

Waqt kura b'Tracleer, it-tabib tiegħek se jirranġa biex isiru testijiet tad-demem regolari biex jiċċekkja għal bidliet fil-funzjoni tal-fwied u fil-livell tal-emoglobina tiegħek.

Għal dawn it-testijiet kollha jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent (fil-pakkett tiegħek ta' pilloli Tracleer). Huwa importanti li tagħmel dawn it-testijiet tad-demem b'mod regolari sakemm tibqa' tiehu Tracleer. Nissuġġerixxu li tikteb id-data tal-aktar test reċenti u wkoll tat-test li jmiss tiegħek (staqsi lit-tabib tiegħek għad-data) fuq il-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent, biex b'hekk tgħinek tiftakar meta għandek it-test li jmiss tiegħek.

#### Testijiet tad-demem għall-funzjoni tal-fwied

Dawn se jsiru kull xahar tul il-kura b'Tracleer. Wara żieda fid-doża se jsir test ieħor wara ġimagħtejn.

#### Testijiet tad-demem għall-anemija

Dawn se jsiru kull xahar għall-ewwel 4 xhur ta' kura, wara dan kull 3 xhur, għax pazjenti li qed jieħdu Tracleer jista' jkollhom anemija.

Jekk dawn ir-riżultati ma jkunux normali, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża tiegħek jew li jwaqqaf il-kura b'Tracleer u jwettaq aktar testijiet biex jinwestiga l-kawża.

### Tfal u adolexxenti

Tracleer mhuwiex rakkomandat f'pazjenti pedjatriċi li jbatu minn sklerosi sistemika u mill-marda kronika ta' ulċeri fis-swaba'. Jekk jogħġbok ara wkoll sezzjoni 3. Kif għandek tiehu Tracleer.

### Mediċini oħra u Tracleer

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki daww mingħajr riċetta. B'mod speċjali, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu:

- cyclosporine A (medicina li tintuża wara trapjanti u biex tikkura l-psorjasi), li m'għandhiex tintuża flimkien ma' Tracleer.
- sirolimus jew tacrolimus, li huma mediċini wżati wara trapjanti, peress li dawn mhumiex rakkomandati biex jintużaw flimkien ma' Tracleer.
- glibenclamide (medicina għad-dijabete), rifampicin (medicina għat-tuberkulosi), fluconazole (medicina kontra infezzjonijiet mill-fungu), ketoconazole (medicina biex tittratta s-sindrome ta' Cushing), jew nevirapine (medicina għall-HIV), peress li dawn il-mediċini mhumiex rakkomandati biex jintużaw flimkien ma' Tracleer.

- mediċini oħra għall-kura tal-infezzjoni tal-HIV, li jistgħu jehtiegu sorveljanza speċjali jekk jintużaw flimkien ma' Tracleer.
- kontraċettivi ormonali, li mhumiex effettivi bħala metodu uniku ta' kontraċezzjoni meta inti tiegħu Tracleer. Fil-pakkett tiegħek tal-pilloli Tracleer se ssib Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent li inti għandek taqra b'attenzjoni. It-tabib u/jew ginekologu tiegħek se jistabbilixxu liema kontraċezzjoni hija xierqa għalik.
- mediċini oħra għat-trattament ta' pressjoni fil-pulmun: sildenafil u tadalafil;
- warfarina (sustanza antikoagulanti);
- simvastatin (użat għal trattament ta' iperkolesterolemija).

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Tracleer m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, Tracleer jista' jinduċi pressjoni baxxa (tnaqqis fil-pressjoni tiegħek) li tista' ġġiegħlek thossok sturdut, taffettwa l-vista tiegħek u taffettwa l-ħila tiegħek li ssuq u thaddem magni. Għalhekk, jekk thossok sturdut jew li l-vista tiegħek hija mċajpra waqt li tkun qed tiegħu Tracleer, issuqx u thaddimx għodda jew magni.

### **Nisa ta' età li jista' jkollhom it-tfal**

TIHUX Tracleer jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.

### **Testijiet tat-tqala**

Tracleer jista' jagħmel ħsara lil trabi li għadhom ma tweldux li ġew konċeputi qabel inbdiet il-kura jew waqt il-kura. Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek se jgħidlek tagħmel test tat-tqala qabel tibda tiegħu Tracleer, u b'mod regolari waqt li tkun qed tiegħu Tracleer.

### **Kontraċettivi**

Jekk hemm possibbiltà li toħroġ tqila, uża mezz affidabbli ta' kontroll tat-twelid (kontraċezzjoni) waqt li tkun qed tiegħu Tracleer. It-tabib jew ginekologu tiegħek se jagħtuk parir dwar metodi affidabbli ta' kontraċezzjoni għal waqt li tkun qed tiegħu Tracleer. Peress li Tracleer jista' jirrendi l-kontraċezzjoni ormonali (eż. orali, injezzjoni, impjant jew garzi li jipprovdu mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda) mhux effettiva, dan il-metodu waħdu mhux affidabbli. Għalhekk, jekk tuża kontraċettivi ormonali għandek tuża wkoll metodu ta' barriera (eż., kondom tan-nisa, dijaframma, sponża kontraċettiva jew is-sieħeb tiegħek għandu juża wkoll kondom). Ġewwa l-pakkett tiegħek ta' pilloli Tracleer se ssib Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent. Għandek timla din il-kartuna u teħodha lit-tabib tiegħek fil-vista li jmiss biex it-tabib jew ginekologu jkun jista' jivvaluta jekk għandekx bżonn metodi ta' kontraċezzjoni affidabbli addizzjonali jew alternattivi. Jekk għandek età li jista' jkollok it-tfal huwa rakkomandat li tagħmel test tat-tqala kull xahar waqt li tkun qed tiegħu Tracleer.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiegħu Tracleer, jew jekk qed tippjana li jkollok tarbija fil-futur qrib.

### **Treddigh**

**Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk qed tredda'.** Inti avżata biex twaqqaf it-treddigh jekk tiġi preskritta Tracleer, għax mhux magħruf jekk din il-mediċina tgħaddix fil-ħalib tas-sider.

### **Fertilità**

Jekk inti raġel li tiegħu Tracleer, huwa possibbli li din il-mediċina tista' tbaxxi l-għadd tal-isperma tiegħek. Ma jstax jiġi eskluż li dan jista' jaffettwa l-ħila tiegħek li jkollok it-tfal. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet jew thassib dwar din.

### **Tracleer fih aspartame u sodium**

Din il-medicina fiha 3.7 mg ta' aspartame f'kull pillola li tixtered. Aspartame huwa sors ta' phenylalanine. Huwa jista' jkun ta' hsara jekk inti ghandek phenylketonuria (PKU), disturb genetiku rari fejn il-phenylalanine jingema' minhabba li l-gisem ma jkunx jista' jnehhih kif support.

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, li tista' tghid hija essenzjalment 'minghajr sodium'.

### **3. Kif ghandek tiehu Tracleer**

Il-kura b'Tracleer ghandha tinbeda u tigi ssorveljata biss minn tabib li ghandu esperjenza fil-kura ta' PAH jew ta' sklerosi sistemika. Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib tieghek. Iccekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

#### **Tracleer ma' ikel u xorb**

Tracleer jista' jittiehed mal-ikel jew minghajr ikel.

#### **Doza rakkomandata**

##### **Adulti**

Il-kura fl-adulti generalment tinbeda b'62.5 mg darbtejn kuljum (filghodu u filghaxija) ghall-ewwel 4 gimghat, u wara t-tabib tieghek normalment se jaghtik parir biex tiehu pillola ta' 125 mg darbtejn kuljum, skont kif tirreagixxi ghal Tracleer.

##### **Tfal u adolexxenti**

Ir-rakkomandazzjoni tad-doza fit-tfal hija biss ghall-PAH. Ghat-tfal ta' sena jew aktar, il-kura b'Tracleer normalment tinbeda b'2 mg kull kg ta' piz tal-gisem darbtejn kuljum (filghodu u filghaxija). It-tabib tieghek se jaghtik parir dwar id-dozaġġ tieghek.

Jekk hemm bzonn il-pillola li tinxtered tista' tinqasam tul is-sinjali mnaqqxa f'erba' partijiet ugwali.

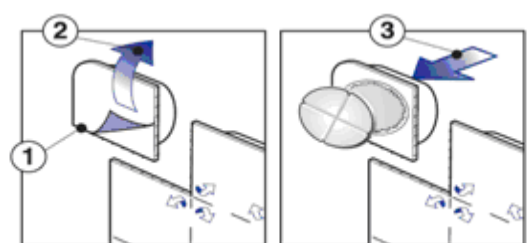
Jekk ghandek l-impressjoni li l-effett ta' Tracleer huwa qawwi wisq jew dgħajjed wisq, kellem lit-tabib tieghek sabiex issir taf jekk id-doza tieghek ghandhiex bzonn tinbidel.

#### **Kif ghandek tiehu Tracleer**

Il-pilloli ghandhom jittiehdu (filghodu u filghaxija), u jinbelghu mal-ilma. Il-pilloli jistghu jittiehdu mal-ikel jew minghajr ikel.

Il-pillola li tinxtered tinstab f'folja li ma tinfetahx mit-tfal.

Biex tneghi l-pillola li tinxtered:



1. Issepara l-bużżieqa individwali tal-folja minn mat-toqob.
2. Qaxxar is-saff ta' fuq.
3. Imbotta l-prodott medicinali minn ġol-folja.

Kull pillola li tinxtered ta' Tracleer tista' tinhall fl-ilma biex tagħti medicina likwida. Biex tagħmel medicina likwida, zid il-pillola ma' ftit ilma fuq mgħarfa. Uża bizzejjed ilma biex tghatti l-pillola

kollha. Halliha għal madwar minuta sakemm il-pillola tinhall kompletament, u wara ibla' l-likwidu kollu. Żid f'it ilma ieħor fuq l-imgħarfa u ibla' l-likwidu kollu biex tkun żgur li hadt il-mediċina kollha. Jekk possibbli għandek tixrob tazza ilma biex tiżgura li hadt il-mediċina kollha.

Jekk hemm bżonn il-pillola li tinxtred tista' tinqasam tul is-sinjali mnaqqxa. Żomm il-pillola b'subgħajk il-kbir u subgħajk il-werrej fuq kull naħa tas-sinjal imnaqqax, bis-sinjal imnaqqax iħares 'il fuq. Issepara n-nofsijiet billi taqşam il-pillola tul is-sinjali mnaqqxa (ara l-istampa taħt).



#### **Jekk tieħu Tracleer aktar milli suppost**

Jekk tieħu Tracleer aktar milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjament.

#### **Jekk tinsa tieħu Tracleer**

Jekk tinsa tieħu Tracleer, hu d-doża malli tiftakar, u mbagħad kompli hu l-pilloli fil-hinijiet li suppost. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal pilloli li tkun insejt tieħu.

#### **Jekk tieqaf tieħu Tracleer**

Jekk tieqaf tieħu Tracleer f'daqqa waħda, dan jista' jwassal biex is-sintomi tiegħek imorru għall-aġar. Tiqafx tieħu Tracleer hlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek tagħmel hekk. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tnaqqas id-doża fuq medda ta' f'it jiem qabel ma tieqaf kompletament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-aktar effetti sekondarji serji b'Tracleer huma

- Funzjoni tal-fwied mhux normali li tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10
- Anemija (valur tad-demmm baxx) li tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10. Anemija tista' kultant teħtiegħ trasfużjoni tad-demmm

Il-valuri tal-fwied u tad-demmm tiegħek se jiġu ssorveljati matul il-kura b'Tracleer (ara sezzjoni 2). Huwa importanti li inti tagħmel dawn it-testijiet kif ordnat mit-tabib tiegħek.

Sinjali li l-fwied tiegħek jista' ma jkunx qed jaħdem sew jinkludu:

- tqalligh (thossok se tirremetti)
- rimettar
- deni (temperatura għolja)
- uġiġħ fl-istonku tiegħek (addome)
- suffejra (il-ġilda jew l-abjad ta' għajnejk jisfaru)
- awrina b'kulur skur
- ħakk fil-ġilda tiegħek
- letarġija jew għeja (għeja mhux tas-soltu jew thossok bla saħħa)
- sindrome tixbah lill-influenza (uġiġħ fil-ġogi u fil-muskoli flimkien ma' deni)

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sinjali **għid lit-tabib tiegħek minnufih**.



## Effetti sekundarji ohra

### **Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10):**

- Ugigh ta' ras
- Edima (nefha fis-saqajn u l-ghekiesi jew sinjali ohra ta' zamma ta' fluwidu)

### **Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10):**

- Dehra li ghandek fawra jew hmura tal-gilda
- Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (inkluż infjammazzjoni fil-gilda, ħakk u raxx)
- Marda ta' rifluss gastro-esofagali (rifluss tal-aċidu)
- Dijarea
- Sinkope (ħass ħazin)
- Palpitazzjonijiet (taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari)
- Pressjoni tad-demm baxxa
- Kongestjoni fl-imnieher

### **Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100):**

- Tromboċitopenija (numru baxx ta' plejtlits fid-demm)
- Newtrogenija/lewkopenija (għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm)
- Testijiet tal-funzjoni tal-fwied elevati flimkien ma' epatite (infjammazzjoni tal-fwied) inkluż il-possibbiltà ta' aggravar ta' epatite eżistenti u/jew suffejra (sfurija tal-gilda jew tal-abjad tal-għajnejn)

### **Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1 000):**

- Anafilassi (reazzjoni allergika ġenerali), angjoedima (nefha, l-aktar komuni madwar l-għajnejn, xofftejn, ilsien jew griżmejn)
- Ćirrozi (ċikatriċi) tal-fwied, insuffiċjenza tal-fwied (disturb serju fil-funzjoni tal-fwied)

Vista mċajpra kienet irrappurtata wkoll bi frekwenza mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli).

### **Effetti sekundarji fit-tfal u l-adolessenti**

L-effetti sekundarji li kienu rrapportati fi tfal ikkurati b'Traceleer huma l-istess bħal dawg fl-adulti.

### **Rappurtar tal-effetti sekundarji**

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Traceleer**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara "EXP".

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Partijiet li jifdal ta' pillola li tinxtered maqsuma jistgħu jinħażnu f' temperatura tal-kamra u għandhom jintużaw fi żmien 7 ijiem.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Tracleer

- Is-sustanza attiva hi bosentan bħala monohydrate. Kull pillola li tinxtered fiha 32 mg ta' bosentan (bħala monohydrate).
- Is-sustanzi l-oħra huma: cellulose microcrystalline, calcium hydrogen phosphate anhydrous, croscarmellose sodium, silica colloidal anhydrous, tartaric acid, benna ta' tutti frutti, aspartame (E951, jekk jogħġbok aqra aktar tagħrif fl-aħħar ta' sezzjoni 2), acesulfame potassium, magnesium stearate.

### Kif jidher Tracleer u l-kontenut tal-pakkett

Tracleer 32 mg, pilloli li jinxterdu huma pilloli li jinxterdu sofor ċari sa *off-white*, forma ta' silla, b'sinjali biex jinqasmu f'erbgħa fuq naħa waħda u b'"32" imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Folji '*peel-push*' li fihom 14-il pillola li jinxterdu; kaxxi tal-kartun fihom 56 pillola li tinxtered.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

### Manifattur:

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq.

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

Janssen-Cilag A/S

#### Malta

AM MANGION LTD

Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **France**

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

#### **Hrvatska**

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

#### **Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

#### **Ísland**

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

#### **Italia**

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

#### **Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

#### **Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561

Tel: +356 2397 6000

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

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

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

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

#### **România**

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

#### **Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

#### **Slovenská republika**

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

#### **Suomi/Finland**

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

#### **Sverige**

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

#### **United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

lv@its.jnj.com

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.