

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tracleer 62,5 mg filmdragerade tabletter

Tracleer 125 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tracleer 62,5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 62,5 mg bosentan (i form av monohydrat).

Tracleer 125 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 125 mg bosentan (i form av monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tabletter):

Tracleer 62,5 mg filmdragerade tabletter

Orange-vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med "62,5" på ena sidan.

Tracleer 125 mg filmdragerade tabletter

Orange-vita, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med "125" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) för att förbättra ansträngningskapacitet och symptom hos patienter med WHO funktionsklass III. Effekt har påvisats vid:

- Primär (idiopatisk och ärftlig) pulmonell arteriell hypertension
- Pulmonell arteriell hypertension sekundär till sklerodermi utan signifikant interstitiell lungsjukdom
- Pulmonell arteriell hypertension associerad med kongenital systemisk till pulmonell shunt och Eisenmengers fysiologi

Vissa förbättringar har också visats hos patienter med pulmonell arteriell hypertension WHO funktionsklass II (se avsnitt 5.1)

Tracleer är också indicerat för att minska antalet nya digitala sår hos patienter med systemisk skleros och pågående sjukdom med digitala sår (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Tabletterna skall tas oralt morgon och kväll med eller utan mat. De filmdragerade tabletterna skall sväljas tillsammans med vatten.

Patienterna ska uppmanas att se till att inte svälja torkmedlet som finns i de vita flaskorna av högdensitetspolyeten.

Dosering

Pulmonell arteriell hypertension

Behandling skall endast inledas och monitoreras av läkare med erfarenhet av att behandla PAH.

Vuxna

Till vuxna patienter skall behandlingen med Tracleer inledas med en dos på 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor och sedan ökas till underhållsdosen 125 mg två gånger dagligen. Samma rekommendation gäller även för återinsättning av Tracleer efter behandlingsuppehåll (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data hos barn har visat att plasmakoncentrationerna av bosentan hos barn med PAH från 1 till 15 års ålder i genomsnitt var lägre än hos vuxna patienter och ökade inte när dosen av Tracleer ökades till över 2 mg/kg kroppsvikt eller genom att öka doseringsfrekvensen från två gånger dagligen till tre gånger dagligen (se avsnitt 5.2). Att öka dosen eller doseringsfrekvensen kommer troligen inte att ge någon ytterligare klinisk effekt.

Baserat på dessa farmakokinetiska resultat är den rekommenderade start- och underhållsdosen 2 mg/kg morgon och kväll till barn 1 år och äldre som har PAH.

Hos nyfödda med ihållande pulmonell hypertension hos nyfödda (PPHN) har nyttan med bosentan inte visats med standardbehandling. Inga doseringsrekommendationer kan därför ges (se avsnitt 5.1 och 5.2).

I händelse av klinisk försämring av PAH

I händelse av klinisk försämring (t.ex. minskning i 6-minuters gångtest med minst 10 % jämfört med mätning före behandling) trots Tracleer-behandling i minst 8 veckor (måldos i minst 4 veckor), skall alternativa terapier övervägas. Vissa patienter som inte visat terapi svar efter 8 veckors behandling med Tracleer kan dock svara gynnsamt efter ytterligare 4 till 8 veckors behandling.

I händelse av sen klinisk försämring trots behandling med Tracleer (dvs. efter flera månaders behandling), skall ny bedömning av insatt behandling göras. Vissa patienter som inte svarar bra på Tracleer 125 mg två gånger dagligen kan förbättra sin ansträngningskapacitet något när dosen ökas till 250 mg två gånger dagligen. En noggrann bedömning av förhållandet nytta/risk skall göras, där man också beaktar att levertoxiciteten är dosberoende (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Avbrytande av behandling

Erfarenhet av abrupt utsättande av behandling med Tracleer för patienter med PAH är begränsad. Inga tecken på akuta rebound effekter har observerats. För att undvika uppkomst av en eventuellt skadlig klinisk försämring på grund av potentiell rebound effekt, skall en gradvis minskning av dosen (halvering av dosen under 3 till 7 dagar) övervägas. Intensifierade kontroller under utsättningsperioden rekommenderas.

Om man fattar beslutet att sätta ut Tracleer, skall detta ske gradvis samtidigt som alternativ behandling sätts in.

Systemisk skleros och pågående sjukdom med digitala sår

Behandling skall endast inledas och monitoreras av läkare med erfarenhet av att behandla systemisk skleros.

Vuxna

Tracleer-behandling skall inledas med en dos på 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor och sedan ökas till underhållsdosen på 125 mg två gånger dagligen. Samma rekommendation gäller även för återinsättning av Tracleer efter behandlingsuppehåll (se avsnitt 4.4).

Erfarenhet gällande denna indikation från kontrollerade kliniska prövningar är begränsad till 6 månader (se avsnitt 5.1).

Patientens svar på behandlingen och behovet av fortsatt terapi skall omprövas regelbundet. En noggrann bedömning av nytta/risk skall göras där bosentans levertoxicitet skall övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Pediatrisk population

Erfarenhet saknas beträffande effekt och säkerhet hos patienter under 18 år. Farmakokinetiska data finns inte tillgängliga för små barn med denna sjukdom.

Speciella grupper

Nedsatt leverfunktion

Tracleer är kontraindicerat för patienter med måttlig till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2). Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (dvs. Child-Pugh klass A) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion. Ingen dosjustering krävs för patienter som genomgår dialys (se avsnitt 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter som är äldre än 65 år.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Måttlig till svårt nedsatt leverfunktion, dvs. Child-Pugh klass B eller C (se avsnitt 5.2)
- Utgångsvärden för leveraminotransferaser, dvs. aspartat-amino-transferas (ASAT) och/eller alanin-aminotransferas (ALAT), som överstiger $3 \times$ den övre normalgränsen (ULN; se avsnitt 4.4)
- Samtidig användning av ciklosporin A (se avsnitt 4.5)
- Graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Kvinnor i fertil ålder, som inte använder säkra preventivmetoder (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Effekten av Tracleer har inte fastställts hos patienter med svår PAH. Övergång till en terapi som rekommenderas i sjukdomens mest allvarliga stadium (t.ex. epoprostenol) skall övervägas om det kliniska tillståndet försämras (se avsnitt 4.2).

Balansen risk/nytta har inte fastställts för bosentan när det gäller patienter med en funktionell status för PAH enligt WHO klass I.

Tracleer skall endast sättas in om det systemiska systoliska blodtrycket är högre än 85 mmHg.

Tracleer har inte visats ha en gynnsam effekt på läkningen av existerande digitala sår.

Leverfunktion

Förhöjningar av leveraminotransferaser, dvs. aspartat- och alanin-aminotransferas (ASAT och/eller ALAT) som förknippas med bosentan är dosberoende. Leverenzymförändringar inträffar typiskt inom

de första 26 veckorna av behandlingen, men kan också uppträda sent i behandlingen (se avsnitt 4.8). Dessa ökningarna beror förmodligen delvis på kompetitiv hämning av elimineringen av gallsalter från hepatocyter men andra mekanismer som ännu ej helt fastställts, är troligen också involverade i uppkomsten av leverdysfunktion. Ansamling av bosentan i hepatocyter vilket leder till cytolys med potentiellt allvarlig leverskada, eller en immunologisk mekanism, kan ej uteslutas. Risken för leverdysfunktion kan även ökas när läkemedel som hämmar gallsaltutförselpumpen, t.ex. rifampicin, glibenklamid och ciklosporin A (se avsnitt 4.3 och 4.5) administreras samtidigt med bosentan, men endast begränsade data finns tillgängliga.

Leveraminotransferaser måste kontrolleras innan behandlingen påbörjas och därefter varje månad så länge som behandling med Tracleer pågår. Dessutom måste leveraminotransferasnivån mätas 2 veckor efter en dosökning.

Rekommendation vid ALAT/ASAT-ökningar

ALAT/ASAT-nivåer Behandlings- och kontrollrekommendationer

| | |
|-----------------------------|--|
| > 3 och $\leq 5 \times$ ULN | Resultaten ska bekräftas med ett andra leverfunktionstest; om resultaten bekräftas bör beslut fattas för den enskilda patienten om den dagliga dosen ska minskas, eller om behandlingen med Tracleer ska avbrytas (se avsnitt 4.2). Kontroll av aminotransferasnivåerna bör fortsätta minst varannan vecka. Om aminotransferasnivåerna återgår till de utgångsvärden de hade innan behandlingen överväg att fortsätta behandlingen eller återinsätta behandlingen med Tracleer enligt beskrivningen nedan. |
| > 5 och $\leq 8 \times$ ULN | Resultaten ska bekräftas med ett andra leverfunktionstest. Om resultaten bekräftas ska behandlingen avbrytas och aminotransferasnivåer kontrolleras minst varannan vecka. Om aminotransferasnivåerna återgår till de utgångsvärden de hade innan behandlingen överväg att återinsätta behandlingen med Tracleer enligt beskrivningen nedan. |
| > $8 \times$ ULN | Behandlingen måste avslutas och Tracleer bör inte återinsättas. |

Om det föreligger associerade kliniska symtom på leverskada, dvs. illamående, kräkning, feber, buksmärta, gulsot, onormal letargi eller trötthet, influensaliknande syndrom (artralgi, myalgi, feber), måste behandlingen avslutas och Tracleer bör inte återinsättas.

Återinsättande av behandlingen

Återinsättande av behandlingen med Tracleer skall bara övervägas om de potentiella fördelarna med behandlingen med Tracleer överväger de potentiella riskerna och när leveraminotransferasnivåerna ligger inom de värden de hade innan behandlingen. Diskussion med hepatolog rekommenderas. Ett återinsättande måste följa de riktlinjer som anges i avsnitt 4.2. **Aminotransferasnivåerna måste kontrolleras inom 3 dagar efter återinsättande av behandlingen, därefter efter ytterligare 2 veckor och sedan i enlighet med rekommendationerna ovan.**

ULN = upper limit of normal (övre normalgränsen)

Hemoglobinkoncentration

Behandling med bosentan har associerats med dosrelaterade minskningar av hemoglobinkoncentrationen (se avsnitt 4.8). I placebokontrollerade studier var bosentanrelaterade minskningar av hemoglobinkoncentrationen inte progressiva utan stabiliserades efter de första 4–12 veckornas behandling. Kontroller av hemoglobinkoncentrationerna rekommenderas innan behandlingen inleds, varje månad under de första 4 månaderna och därefter kvartalsvis. Om en kliniskt relevant minskning av hemoglobinkoncentrationen förekommer, bör ytterligare utvärderingar och undersökningar genomföras för att fastställa orsaken och behovet av en specifik behandling. Under tidsperioden efter marknadsföringsgodkännandet har fall av anemi som krävt transfusion av röda blodkroppar rapporterats (se avsnitt 4.8).

Kvinnor i fertil ålder

Då Tracleer kan göra hormonella preventivmedel verkningslösa och med tanke på risken att pulmonell arteriell hypertension försämras vid graviditet samt de teratogena effekterna som observerats hos djur:

- Skall behandling med Tracleer inte påbörjas hos kvinnor i fertil ålder såvida de inte använder tillförlitligt preventivmedel och ett negativt graviditetstest erhållits
- Hormonella preventivmedel får inte användas som den enda preventivmetoden under behandling med Tracleer
- Månatliga graviditetstest rekommenderas under behandlingen för att möjliggöra upptäckt av tidig graviditet

För ytterligare information se avsnitt 4.5 och 4.6.

Pulmonell veno-ocklusiv sjukdom

Fall av lungödem har rapporterats i samband med vasodilaterande läkemedel (fr.a. prostacykliner) när dessa använts hos patienter med pulmonell veno-ocklusiv sjukdom. Om tecken på lungödem uppkommer när Tracleer ges till patienter med PAH, skall följaktligen möjlig associerad veno-ocklusiv sjukdom övervägas. Under tidsperioden efter marknadsföringsgodkännandet har det förekommit sällsynta rapporter av lungödem hos patienter som behandlats med Tracleer, vilka haft en misstänkt diagnos av pulmonell veno-ocklusiv sjukdom.

Patienter med pulmonell arteriell hypertension och samtidig vänsterkammarsvikt

Ingen specifik studie har gjorts på patienter med pulmonell hypertension och samtidig vänsterkammardysfunktion. Dock har 1611 patienter (804 bosentan resp. 807 placebo-behandlade patienter) med uttalad kronisk hjärtsvikt behandlats med en medel behandlingstid på 1,5 år i en placebo-kontrollerad studie (studie AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). I denna studie sågs en ökad incidens av sjukhusvård orsakad av kronisk hjärtsvikt under de första 4-8 veckorna av behandling med bosentan, vilket kunde vara resultat av vätskeretention. I denna studie visade sig vätskeretention som tidig viktuppgång, minskad hemoglobinkoncentration samt ökad incidens av benödem. I slutet av denna studie fanns ingen skillnad i behov av sjukhusvård orsakad av hjärtsvikt, och inte heller någon skillnad i mortalitet mellan bosentan- och placebo-behandlade patienter. Följaktligen rekommenderas att patienter skall övervakas avseende tecken på vätskeretention (dvs. viktuppgång), speciellt om de samtidigt lider av allvarlig systolisk dysfunktion. Om detta inträffar, rekommenderas påbörjande av diuretikabehandling eller att dosen av redan insatta diuretika ökas. Behandling med diuretika skall övervägas hos patienter med tecken på vätskeretention före påbörjande av behandling med Tracleer.

Pulmonell arteriell hypertension relaterad till HIV infektion

Det finns begränsad erfarenhet från kliniska studier vid användande av Tracleer hos patienter med PAH relaterad till HIV-infektion, som behandlas med antiretrovirala mediciner (se avsnitt 5.1). En interaktionsstudie mellan bosentan och lopinavir+ritonavir visade, hos friska försökspersoner, ökad plasmakoncentration av bosentan med maximal nivå under de första 4 dagarnas behandling (se avsnitt 4.5). När behandling med Tracleer initieras hos patienter som behöver ritonavir-boostade proteashämmare bör patientens tolerabilitet avseende Tracleer monitoreras noggrant med särskild uppmärksamhet i början av behandlingen avseende risken för hypotension och leverfunktions prover. En ökad långsiktig risk för hepatotoxicitet och hematologiska biverkningar kan inte uteslutas när bosentan används i kombination med antiretrovirala läkemedel. På grund av potentialen för interaktioner, relaterat till den inducerande effekten av bosentan på CYP450 (se avsnitt 4.5), vilken kan påverka effekten av den antiretrovirala behandlingen, ska dessa patienter också följas noggrant avseende deras HIV-infektion.

Sekundär pulmonell hypertension i samband med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Säkerheten och toleransen för bosentan undersöktes i en explorativ, okontrollerad 12-veckorsstudie hos 11 patienter med sekundär pulmonell hypertension vid allvarlig KOL (nivå III i GOLD-klassificeringen). Ökad respiratorisk minutvolym och minskad syresättning observerades och den vanligaste biverkningen var dyspné, som upphörde vid utsättande av bosentan.

Samtidig användning med andra läkemedel

Samtidig användning av Tracleer med ciklosporin A är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig behandling av Tracleer med glibenklamid, flukonazol och rifampicin rekommenderas inte. För ytterligare information se avsnitt 4.5.

Samtidig administrering av både en CYP3A4-hämmare och en CYP2C9-hämmare med Tracleer bör undvikas (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Bosentan är en inducerare av cytokrom P450 (CYP) isoenzymerna CYP2C9 och CYP3A4. *In vitro*-data tyder även på en induktion av CYP2C19. Följaktligen minskas plasmakoncentrationerna av substanser som metaboliseras av dessa isoenzymer när Tracleer ges samtidigt. Risken för förändrade effekter av läkemedel som metaboliseras av dessa isoenzymer skall beaktas. Doseringen av dessa läkemedel kan behöva justeras efter insättning, doseringsförändring eller utsättning av samtidig Tracleer-behandling.

Bosentan metaboliseras av CYP2C9 och CYP3A4. En hämning av dessa isoenzymer kan öka plasmakoncentrationen av bosentan (se ketokonazol). Påverkan av CYP2C9-hämmare på bosentankoncentrationen har inte studerats. Denna kombination ska användas med försiktighet.

Flukonazol och andra hämmare av både CYP2C9 och CYP3A4: Samtidig administrering med flukonazol, som huvudsakligen hämmar CYP2C9, men i viss utsträckning även CYP3A4, skulle kunna leda till stora ökningarna i plasmakoncentrationen av bosentan. Kombinationen rekommenderas inte. Av samma skäl rekommenderas inte samtidig administrering av både en potent CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol eller ritonavir) och en CYP2C9-hämmare (t.ex. vorikonazol) med Tracleer.

Ciklosporin A: Samtidig administrering av Tracleer och ciklosporin A (en calcineurinhämmare) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Vid samtidig administrering var de initiala låga koncentrationerna av bosentan cirka 30 gånger högre än de som mättes efter endast bosentan. Vid steady state var plasmakoncentrationerna av bosentan 3 till 4 gånger högre än med enbart bosentan. Mekanismen för denna interaktion är sannolikt en inhiberande effekt av ciklosporin på transportproteinmedierat upptag av bosentan in i hepatocyter. Plasmakoncentrationerna av ciklosporin A (ett CYP3A4-substrat) minskade med cirka 50 %. Detta är sannolikt beroende på en inducerande effekt av bosentan på CYP3A4.

Tacrolimus, sirolimus: Samtidig administrering av tacrolimus eller sirolimus och Tracleer har inte studerats hos människa men samtidig administrering av tacrolimus eller sirolimus och Tracleer kan leda till ökad plasmakoncentration av bosentan i likhet med samtidig administrering av ciklosporin A. Tracleer kan minska plasmakoncentrationen av tacrolimus och sirolimus vid samtidig användning. På grund av detta rekommenderas inte samtidig användning av Tracleer och tacrolimus. Patienter som behöver kombinationen skall kontrolleras noggrant avseende biverkningar relaterade till Tracleer och blodkoncentrationer av tacrolimus och sirolimus.

Glibenklamid: Samtidig administrering med bosentan 125 mg två gånger dagligen i fem dagar minskade plasmakoncentrationerna av glibenklamid (ett CYP3A4-substrat) med 40 %, med potentiellt signifikant sänkning av den hypoglykemiska effekten. Även plasmakoncentrationerna av bosentan minskade med 29 %. Dessutom observerades en ökad incidens av höjda aminotransferaser hos patienter som fick samtidig behandling. Både glibenklamid och bosentan hämmar gallsaltutförselpumpen, vilket kan förklara de förhöjda aminotransferaserna. Denna kombination bör inte användas. Inga uppgifter om läkemedelsinteraktioner är tillgängliga för övriga sulfonureider.

Rifampicin: Samtidig administrering till 9 friska försökspersoner av bosentan 125 mg två gånger dagligen under 7 dagar och rifampicin, en potent inducerare av CYP2C9 och CYP3A4, minskade plasmakoncentrationerna av bosentan med 58 % och denna minskning kunde uppgå till nästan 90 % i enstaka fall. Detta resulterar i att en signifikant minskad effekt av bosentan kan förväntas efter samtidig administrering med rifampicin. Samtidig användning av rifampicin och Tracleer rekommenderas inte. Data gällande andra CYP3A4-inducerare t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin och Johannesört saknas, men samtidig administrering förväntas leda till minskad systemisk exponering av bosentan. En kliniskt signifikant minskning av effekten kan inte uteslutas.

Lopinavir+ritonavir (och andra ritonavir-boostrede proteashämmare): Samtidig administrering av bosentan 125 mg två gånger dagligen och lopinavir+ritonavir 400+100 mg två gånger dagligen till friska försökspersoner under 9,5 dagar resulterade i initiala dalkoncentrationer av bosentan i plasma som var ungefär 48 gånger högre än de som uppmätts efter administrering av enbart bosentan. Vid dag 9 var plasmakoncentrationerna av bosentan ungefär 5 gånger högre än vid administrering av enbart bosentan. Den inhiberande effekten av ritonavir på transportproteinmedierat upptag in i hepatocyter och på CYP3A4, som därigenom leder till en minskning i clearance av bosentan, orsakar sannolikt denna interaktion. Vid samtidig administrering med lopinavir+ritonavir eller andra ritonavir-boostrede proteashämmare ska patientens tolerabilitet av Tracleer följas.

Efter samtidig administrering av bosentan i 9,5 dagar minskade plasmaexponeringen för lopinavir och ritonavir till en kliniskt icke-signifikant nivå (med ungefär 14 % respektive 17 %). Dock kan full inducerande effekt av bosentan möjligen inte ha nåtts och ytterligare minskning av proteashämmare kan inte uteslutas. Lämplig uppföljning av HIV-behandlingen rekommenderas. Liknande effekter kan förväntas med andra ritonavir-boostrede proteashämmare (se avsnitt 4.4).

Andra antiretrovirala läkemedel: På grund av brist på data kan inga specifika rekommendationer göras avseende andra tillgängliga antiretrovirala läkemedel. På grund av den påtaglig hepatotoxiciteten av nevirapin som kan adderas till bosentans levertoxicitet, rekommenderas inte denna kombination.

Hormonella preventivmedel: Samtidig administrering av bosentan 125 mg två gånger dagligen under 7 dagar tillsammans med en singeldos av ett oralt preventivmedel innehållande noretisteron 1 mg + etinylestradiol 35 mikrog minskade AUC för noretisteron och etinylestradiol med 14 % respektive 31%. Dock minskade exponeringen med så mycket som 56 % respektive 66 % hos enskilda individer. Följaktligen anses inte hormonbaserade preventivmedel ensamt vara tillförlitliga metoder för antikonception oavsett administrationssätt (d.v.s. orala, injicerbara, transdermala eller implanterbara) (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Warfarin: Samtidig administrering av bosentan 500 mg två gånger dagligen under 6 dagar minskade plasmakoncentrationerna både av S-warfarin (ett CYP2C9-substrat) och R-warfarin (ett CYP3A4-substrat) med ca 29 % respektive 38 %. Klinisk erfarenhet av samtidig administrering av bosentan och warfarin hos patienter med PAH visade inga kliniskt relevanta förändringar i International Normalized Ratio (INR) eller warfarindos (utgångsvärde jämfört med slutet av de kliniska studierna). Dessutom var frekvensen av förändringarna i warfarin-dosen föranledd av förändringar av INR eller biverkningar likvärdiga hos bosentan- som hos placebobehandlade patienter. Ingen dosjustering behövs för warfarin och liknande orala antikoagulanter när bosentan sätts in, men intensifierade kontroller av INR rekommenderas, särskilt under inlednings- och upptitreringsperioden.

Simvastatin: Samtidig administrering av bosentan 125 mg två gånger dagligen under 5 dagar minskade plasmakoncentrationerna av simvastatin (ett CYP3A4-substrat) och dess aktiva β -hydroxi-syrametabolit med 34 % respektive 46 %. Plasmakoncentrationerna av bosentan påverkades inte av samtidig behandling med simvastatin. Kontroll av kolesterolnivåerna och påföljande doseringsjustering skall övervägas.

Ketokonazol: Samtidig administrering av bosentan 62,5 mg två gånger dagligen under 6 dagar och ketokonazol, en potent CYP3A4-hämmare, ökade plasmakoncentrationerna av bosentan ungefär 2 gånger. Dosjustering av Tracleer behövs ej. Även om det inte påvisats genom *in vivo*-studier, förväntas liknande ökningarna i plasmakoncentrationer av bosentan med de andra potentia CYP3A4-

hämmarna (t.ex. itraconazol eller ritonavir). I kombination med en CYP3A4-hämmare löper dock patienter som är långsamma metaboliserare avseende CYP2C9 risk för ökning av plasmakoncentrationerna av bosentan som kan vara av högre magnitud, vilket sålunda leder till potentiellt skadliga biverkningar.

Epoprostenol: Begränsade data erhållna från en studie (AC-052-356, BREATHE-3) i vilken 10 pediatrika patienter fick kombinationen bosentan och poprostenol tyder på att, både efter administrering av enstaka och multipla doser, C_{max} och AUC-värden för bosentan var jämförbara hos patienter med eller utan kontinuerlig infusion av poprostenol (se avsnitt 5.1).

Sildenafil: Samtidig administrering av bosentan 125 mg två gånger dagligen (steady state) och sildenafil 80 mg tre gånger dagligen (vid steady state) givet under 6 dagar hos friska frivilliga försökspersoner resulterade i en minskning av AUC med 63% för sildenafil och en ökning av AUC för bosentan med 50%. Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering.

Tadalafil: Bosentan (125 mg två gånger dagligen) minskade tadalafils (40 mg en gång dagligen) systemiska exponering med 42 % och C_{max} med 27 % efter upprepad samadministrering. Tadalafil ändrade inte bosentans eller dess metaboliters exponering (AUC och C_{max}).

Digoxin: Samtidig administrering av bosentan 500 mg två gånger dagligen och digoxin under 7 dagar minskade AUC, C_{max} och C_{min} för digoxin med 12%, 9% respektive 23%. Mekanismen för denna interaktion kan vara induktion av P-glykoprotein. Denna interaktion är sannolikt ej kliniskt relevant.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet (teratogenicitet, embryotoxitet; se avsnitt 5.3). Det finns inga tillförlitliga data gällande behandling av gravida kvinnor med Tracleer. Risken för människa är fortfarande okänd. Tracleer är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder

Innan behandling med Tracleer initieras hos kvinnor i fertil ålder, ska frånvaron av graviditet kontrolleras, lämpliga råd om tillförlitliga preventivmetoder ges samt tillförlitlig preventivmetod påbörjas. Patienter och förskrivare ska vara medvetna om att Tracleer, p.g.a de möjliga farmakokinetiska interaktionerna, kan göra hormonella preventivmedel ineffektiva (se avsnitt 4.5). Därför skall kvinnor i fertil ålder inte använda hormonella preventivmedel (såsom orala, injicerbara, transdermala eller implanterbara medel) som enda preventivmedelsmetod, utan använda en ytterligare eller en alternativ tillförlitlig antikonnptionsmetod. Om det råder något tvivel om vilka preventivmedelsrekommendationer som ska ges till en enskild patient rekommenderas konsultation med gynekolog. Då hormonell antikonnption eventuellt kan misslyckas vid Tracleerbehandling och med tanke på risken för att pulmonell arteriell hypertension allvarligt försämras vid graviditet, rekommenderas månatliga graviditetstester under behandling med Tracleer för att möjliggöra tidig upptäckt av graviditet.

Amning

Det är inte känt om bosentan utsöndras i human bröstmjölk. Amning rekommenderas inte under behandling med Tracleer.

Fertilitet

Djurstudier har visat effekter på testiklarna (se avsnitt 5.3). I en studie där man undersökt effekterna av bosentan på testikelfunktionen hos manliga PAH-patienter såg man att 8 av 24 patienter hade en minskad spermakoncentration jämfört med utgångsvärdet på åtminstone 42% efter 3 eller 6 månaders behandling med bosentan. Baserat på dessa fynd och på prekliniska uppgifter kan man inte utesluta att bosentan kan ha skadliga effekter på spermatogenesen hos män. Långsiktig påverkan på fertiliteten hos barn av manligt kön efter behandling med bosentan kan inte uteslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga specifika studier har utförts för att undersöka den direkta effekten av Tracleer på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Tracleer kan dock orsaka lågt blodtryck med symptom såsom yrsel, dimsyn eller synkope vilket kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I 20 placebo-kontrollerade studier på ett antal olika terapeutiska indikationer behandlades totalt 2486 patienter med bosentan med dagliga doser från 100 mg till 2000 mg och 1838 patienter behandlades med placebo. Behandlingstiden var i medeltal 45 veckor. Biverkningar definierades som biverkningshändelser som förekommit hos minst 1 % av patienterna som fick bosentan och med en frekvens som var minst 0,5 % högre än för placebo. De vanligast förekommande biverkningarna är huvudvärk (11,5 %), ödem / vätskeretention (13,2 %) onormala leverfunktionsprover (10,9 %) och anemi / minskat hemoglobin (9,9 %).

Behandling med bosentan har associerats med dosberoende förhöjningar av leveraminotransferaser och minskningar av hemoglobinkoncentrationer (se avsnitt 4.4).

Biverkningar som observerats i 20 placebo-kontrollerade studier och erfarenheter efter att bosentan introducerats på marknaden anges med frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Inga kliniskt relevanta skillnader i biverkningar observerades mellan det totala datasetet och de godkända indikationerna.

| Organsystem | Frekvens | Biverkning |
|---|---------------------|--|
| Blodet och lymfsystemet | Vanliga | Anemi, minskat hemoglobin, (se avsnitt 4.4) |
| | Okänd | Anemi eller minskning i hemoglobin som kräver transfusion av röda blodkroppar ¹ |
| | Mindre vanliga | Trombocytopeni ¹ |
| | Mindre vanliga | Neutropeni, leukopeni ¹ |
| Immunsystemet | Vanliga | Överkänslighetsreaktioner (inklusive dermatit, pruritus och utslag) ² |
| | Sällsynta | Anafylaxi och/eller angioödem ¹ |
| Centrala och perifera nervsystemet | Mycket vanliga | Huvudvärk ³ |
| | Vanliga | Synkope ^{1, 4} |
| Ögon | Ingen känd frekvens | Dimsyn ¹ |
| Hjärtat | Vanliga | Hjärtklappning ^{1, 4} |
| Blodkärl | Vanliga | Blodvallning |
| | Vanliga | Hypotoni ^{1, 4} |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Vanliga | Nästappa ¹ |

| | | |
|---|----------------|--|
| Magtarmkanalen | Vanliga | Gastroesofageal reflexsjukdom Diarré |
| Lever och gallvägar | Mycket vanliga | Onormala leverfunktionsprover (se avsnitt 4.4) |
| | Mindre vanliga | Förhöjningar i aminotransferaser i samband med hepatit (inklusive eventuell försämring av underliggande hepatit) och/eller ikterus ¹ (se avsnitt 4.4) |
| | Sällsynta | Levercirrhos, leversvikt ¹ |
| Hud och subkutan vävnad | Vanliga | Erytem |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Mycket vanliga | Ödem, Vätskeretention ⁵ |

¹ Data kommer från erfarenhet efter introduktion på marknaden, frekvenser baseras på statistisk modellering av placebo-kontrollerad klinisk data.

² Överkänslighetsreaktioner rapporterades hos 9,9% av patienterna som fick bosentan och 9,1% av patienterna som fick placebo.

³ Huvudvärk rapporterades hos 11,5 % av patienterna som fick bosentan och 9,8 % av patienterna som fick placebo

⁴ Dessa typer av reaktioner kan också bero på underliggande sjukdom.

⁵ Ödem eller vätskeretention rapporterades hos 13,2% av patienterna som fick bosentan och 10,9 % av patienterna som fick placebo.

Efter marknadsföring har sällsynta fall av oförklarad levercirrhos rapporterats efter långvarig behandling med Tracleer hos patienter med multipla samtidiga sjukdomstillstånd och läkemedelsbehandlingar. Det har också rapporterats sällsynta fall av leversvikt. Dessa fall poängterar vikten av att följa schemalagd uppföljning av leverfunktionen en gång per månad under hela behandlingstiden med Tracleer (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Okontrollerade kliniska studier hos barn:

Säkerhetsprofilen i den första pediatrika okontrollerade studien som utfördes med den filmdragerade tabletten (BREATHE-3; n=19, medianålder 10 år (åldersintervall 3-15 år), öppen studie, bosentan 2 mg/kg två gånger dagligen, behandlingstid 12 veckor) liknade den som sågs i de pivotala studierna hos vuxna patienter med PAH. I BREATHE-3 var de vanligaste biverkningarna blodvallning (21%), huvudvärk och onormala leverfunktionsprover (16% vardera).

En poolad analys på okontrollerade pediatrika studier som gjorts på patienter med PAH med den dispergerbara tablettformuleringen av bosentan 32 mg (FUTURE1/2, FUTURE 3/Extension), inkluderade totalt 100 barn som behandlats med bosentan 2 mg/kg två gånger dagligen (n=33), 2 mg/kg tre gånger dagligen (n=31) eller 4 mg/kg två gånger dagligen (n=36). Vid enrolleringen var 6 patienter mellan 3 månaders och 1 års ålder, 15 barn var mellan 1 års ålder och yngre än 2 år och 79 barn var mellan 2 års och 12 års ålder. Medianvärdet för behandlingstiden var 71,8 veckor (mellan 0,4-258 veckor).

Säkerhetsprofilen i denna poolade analys av okontrollerade pediatrika studier liknar den som observerats i de pivotala studierna på vuxna patienter med PAH förutom infektioner som rapporterades mer frekvent jämfört med vuxna (69,0% jämfört med 41,3%). Den här skillnaden i infektionsfrekvens kan delvis bero på att medianvärdet för exponeringen för den pediatrika behandlingsgruppen var längre (medianvärde 71,8 veckor) jämfört med behandlingstiden för den vuxna behandlingsgruppen (medianvärdet 17,4 veckor). De vanligaste biverkningarna var infektioner i de övre luftvägarna (25%), pulmonieell (arteriell) hypertension (20%), nasofaryngit (17%), pyrexia (15%), kräkningar (13%), bronkit (10%), buksmärta (10%) och diarré (10%). Det förekom inga relevanta skillnader i biverkningsfrekvens för patienter som var äldre och yngre än 2 år, detta är emellertid endast baserat på 21 barn som var yngre än 2 år, varav 6 patienter som var mellan

3 månader och 1 års ålder. Biverkningar som leverabnormaliteter och anemi/hemoglobinminskning inträffade hos 9% respektive 5% av patienterna.

I en randomiserad placebokontrollerad studie som utförts i PPHN-patienter (FUTURE-4) var totalt 13 nyfödda behandlade med den dispergerbara tablettformuleringen av bosentan med en dos på 2 mg/kg två gånger dagligen (8 patienter stod på placebo). Mediantiden för behandling med bosentan och placebo var 4,5 dagar (varierade mellan 0,5-10,0 dagar) respektive 4,0 dagar (varierade mellan 2,5-6,5 dagar). De vanligaste biverkningarna för bosentan- och placebobehandlade patienter var anemi eller hemoglobinminskning (7 respektive 2 patienter), generellt ödem (3 respektive 0 patienter) och kräkningar (2 respektive 0 patienter).

Laboratorieavvikelser

Levertestavvikelser

I det kliniska prövningsprogrammet inträffade dosberoende förhöjningar i leveraminotransferaser vanligtvis inom de första 26 behandlingsveckorna, utvecklades vanligtvis gradvis och var huvudsakligen asymptomatiska. Under tidsperioden efter marknadsföringsgodkännandet har sällsynta fall av levercirros och leversvikt rapporterats.

Mekanismen för denna biverkning är oklar. Dessa öknings i aminotransferaser kan gå tillbaka spontant under fortsatt behandling med underhållsdosen av Tracleer eller efter dosreduktion, men det kan bli nödvändigt med uppehåll eller avbrott (se avsnitt 4.4).

I de 20 sammanställda placebo-kontrollerade studierna observerades öknings i leveraminotransferaser med $3 \times \text{ULN}$ hos 11,2% av bosentanbehandlade patienter, jämfört med 2,4% av placebobehandlade patienter. Förhöjningar till $\geq 8 \times \text{ULN}$ sågs hos 3,6% av de bosentanbehandlade patienterna och 0,4% av de placebobehandlade patienterna. Förhöjningar av aminotransferaser åtföljda av förhöjt bilirubin ($\geq 2 \times \text{ULN}$) utan tecken på gallvägsobstruktion hos 0,2% (5 patienter) av de bosentanbehandlade patienterna och hos 0,3% (6 patienter) av de som fick placebo.

I den poolade analysen på 100 barn med PAH från de okontrollerade pediatrika studierna FUTURE 1/2 och FUTURE 3/Extension såg man en ökning av leveraminotransferaser $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2 % av patienterna.

I FUTURE-4 studien där 13 nyfödda med PPHN som behandlats med bosentan 2 mg/kg två gånger dagligen i mindre än 10 dagar (intervall mellan 0,5-10,0 dagar) fanns det inga fall av leveraminotransferaser $\geq 3 \times \text{ULN}$ under behandlingen, men ett fall av hepatit inträffade 3 dagar efter att bosentanbehandlingen upphört.

Hemoglobin

I de placebokontrollerade studierna med vuxna sågs en minskning i hemoglobinkoncentration till mindre än 10 g/dl hos 8,0% av de bosentanbehandlade patienterna och 3,9% av de placebobehandlade patienterna (se avsnitt 4.4).

I den poolade analysen på 100 patienter med PAH från de okontrollerade pediatrika studierna FUTURE 1/2 och FUTURE 3/Extension rapporterades en minskning i hemoglobinkoncentration från startvärdet till under 10g/dl hos 10,0% av patienterna. Ingen minskning under 8 g/dl uppkom.

I FUTURE-4 studien upplevde 6 av 13 bosentanbehandlade nyfödda barn med PPHN en minskning i hemoglobin från ett startvärde inom referensintervallet till ett värde som under behandlingen var under lägsta normalvärdet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Bosentan har administrerats som enstaka dos på upp till 2.400 mg till friska personer och i doser på upp till 2.000 mg/dag i 2 månader till patienter med en annan sjukdom än pulmonell hypertension. Den vanligaste biverkningen var huvudvärk med lätt till måttlig intensitet.

Kraftig överdosering kan förorsaka uttalad hypotension, som kräver aktivt kardiovaskulärt stöd. Under tidsperioden efter marknadsföringsgodkännandet har ett fall av överdosering, där 10 000 mg Tracleer intogs av en manlig patient i tonåren, rapporterats. Hans symptom var illamående, kräkningar, hypotension, yrsel, svettningar och dimsyn. Han återhämtade sig fullständigt inom 24 timmar med blodtrycks support. Notera: bosentan avlägsnas ej genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antihypertensiva medel, ATC-kod: C02KX01

Verkningsmekanism

Bosentan är en icke selektiv endotelinreceptorantagonist (ERA) med affinitet för både endotelin A och B-receptorer (ET_A och ET_B). Bosentan minskar både det pulmonella och det systemiska vaskulära motståndet, vilket resulterar i förbättrad pumpfunktion utan att öka hjärtfrekvensen.

Neurohormonet endotelin-1 (ET-1) är en av de mest potenta av de kända vasokonstriktorerna och kan även främja fibros, cellproliferation, kardiell hypertrofi och ombildningar, och är pro-inflammatorisk. Dessa effekter förmedlas av endotelinbindningar till ET_A- och ET_B-receptorer i endotelium och vaskulära glatta muskelceller. ET-1-koncentrationerna i vävnader och plasma förhöjs vid ett antal kardiovaskulära sjukdomar och bindvävssjukdomar, inklusive PAH, sklerodermi, akut och kronisk hjärtsvikt, myokardischemi, systemisk hypertension och ateroskleros, vilket tyder på att ET-1 har en patogen roll i samband med dessa sjukdomar. Vid PAH och hjärtsvikt, vid frånvaron av endotelinreceptorantagonism, har förhöjda ET-1-koncentrationer starkt samband med sjukdomens svårighetsgrad och prognos.

Bosentan konkurrerar med bindning av ET-1 och andra ET-peptider för både ET_A- och ET_B-receptorer med något högre affinitet för ET_A-receptorer (K_i = 4,1–43 nanomolar) än för ET_B-receptorer (K_i = 38–730 nanomolar). Bosentan är en specifik antagonist till ET-receptorer och binder inte till andra receptorer.

Effekt

Djurmodeller

I djurmodeller av pulmonell hypertension minskade kronisk oral administrering av bosentan det pulmonella vaskulära motståndet och reverserade den pulmonella vaskulära och högerventrikulära hypertrofin. I en djurmodell av pulmonell fibros minskade bosentan avlagring av kollagen i lungorna.

Effekt hos vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension

Två randomiserade, dubbelblinda, multicenter och placebokontrollerade studier har gjorts på 32 (studien AC-052-351) och 213 (studie AC-052-352, [BREATHE-1]) vuxna patienter med WHO funktionsklass III–IV PAH (primär pulmonell hypertension eller pulmonell hypertension som är sekundär främst till sklerodermi). Efter 4 veckor med bosentan 62,5 mg två gånger per dag var

underhållsdosen som studerades i dessa prövningar 125 mg två gånger per dag i AC-052-351 och 125 mg två gånger per dag och 250 mg två gånger per dag i AC-052-352.

Bosentan lades till patienternas pågående terapi, som kunde bestå av en kombination av antikoagulanter, vasodilatorer (t.ex. kalciumkanalblockerare), urindrivande preparat, syre och digoxin, men inte epoprostenol. Kontrollen bestod av placebo plus den befintliga terapin.

Den primära slutpunkten för var och en av studierna var förändringarna i en 6 minuters gångsträcka vid 12 veckor för den första studien och 16 veckor för den andra studien. I båda studierna resulterade behandlingen med bosentan i en signifikant förbättring av konditionen. Den placebokorrigerade ökningen i gångsträckan jämfört med utgångsvärdet var 76 meter ($p = 0,02$; t-test) och 44 meter ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U-test) vid den primära slutpunkten för varje studie. Skillnaderna mellan de två grupperna 125 mg två gånger per dag och 250 mg två gånger per dag var inte statistiskt signifikanta men det fanns en trend i riktning mot förbättrad kondition i gruppen som behandlades med 250 mg två gånger per dag.

Förbättringen av gångsträckan var märkbar efter 4 veckors behandling och var tydlig efter 8 veckors behandling och upprätthölls under upp till 28 veckor vid en dubbelblind behandling i en undergrupp till patientpopulationen.

I en retrospektiv responsanalys baserad på förändringar i gångsträcka, WHO-funktionsklass och dyspné för de 95 patienter som randomiserats till behandling med bosentan 125 mg två gånger per dag i de placebokontrollerade prövningarna, fann man att vid vecka 8 hade 66 patienter förbättrats, 22 var stabila och 7 hade försämrats. Av de 22 patienter som var stabila vecka 8 hade 6 förbättrats vid vecka 12/16 och 4 försämrats jämfört med utgångsläget. Av de 7 patienter som försämrats vid vecka 8, hade 3 förbättrats vid vecka 12/16 och 4 försämrades jämfört med utgångsläget.

Invasiva hemodynamiska parametrar utvärderades endast i den första studien. Behandling med bosentan ledde till en signifikant ökning av det kardiella indexet, associerat med en signifikant minskning av det pulmonella arteriella trycket, pulmonärt vaskulärt motstånd och medeltryck i höger förmak.

En minskning av symptom för PAH observerades med bosentan-behandlingen. Dyspnémätningarna under gångtesterna visade en förbättring hos bosentan-behandlade patienter. I studien AC-052-352 klassificerades 92% av de 213 patienterna vid studiestarten som WHO funktionsklass III och 8% som klass IV. Behandlingen med bosentan ledde till en förbättrad WHO-klass för 42,4% av patienterna (placebo 30,4%). Den totala förändringen i WHO-klassificeringen under båda studierna var signifikant bättre bland bosentanbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter. Behandling med bosentan associerades med en signifikant minskning av den kliniska försämringsfrekvensen jämfört med placebo efter 28 veckor (10,7% respektive 37,1%, $p = 0,0015$).

I en randomiserad, dubbelblind, multicenter, placebo-kontrollerad studie (AC-052-364; [EARLY]), fick 185 PAH patienter i WHO funktionsklass II (med en 6-minuters gångsträcka vid baseline på 435 meter) bosentan 62.5 mg två gånger dagligen i 4 veckor följt av 125 mg två gånger dagligen ($n = 93$), eller placebo ($n = 92$) under 6 månader. Inkluderade patienter var naiva avseende PAH-behandling ($n = 156$) eller stod på en stabil dos sildenafil ($n = 29$). De två primära (co-primary) endpoints var procentuell förändring från baseline av PVR och förändring från baseline av 6-minuters gångsträcka jämfört med månad 6 för behandlingsgruppen jämfört med placebo. Tabellen nedan beskriver de i protokollet fördefinierade analyserna.

| | PVR (dyn•sek/cm ⁵) | | 6-minuters gångsträcka (m) | |
|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
| | Placebo (n=88) | Bosentan (n=80) | Placebo (n=91) | Bosentan (n=86) |
| Baseline (BL); medelvärde (SD) | 802 (365) | 851 (535) | 431 (92) | 443 (83) |
| Förändring från BL; medelvärde (SD) | 128 (465) | -69 (475) | -8 (79) | 11 (74) |
| Behandlingseffekter | -22,6% | | 19 | |
| 95% CL | -34, -10 | | -4, 42 | |

| | | |
|---------|----------|--------|
| P-värde | < 0,0001 | 0,0758 |
|---------|----------|--------|

CL = konfidensnivå, PVR = pulmonell vaskulär resistens, SD = standardavvikelse

Behandling med bosentan associerades med en minskning i frekvensen av klinisk försämring, definierad som ett sammansatt mått av symtomatisk progression, sjukhusinläggning pga. PAH och död, jämfört med placebo (proportionell risk reduktion 77%, 95% konfidensintervall [CI] 20–94%, $p = 0,0114$). Behandlingseffekten drevs av en förbättring i komponenten symtomatisk progression. En sjukhusinläggning p.g.a. försämring i PAH kunde noteras i bosentangruppen jämfört med tre sjukhusinläggningar i placebogruppen. Endast en patient dog i vardera behandlingsgruppen under den 6 månader långa dubbelblinda studieperioden, och därför kan ingen slutsats dras gällande överlevnad.

Långtidsdata genererades från alla de 173 patienterna som behandlades med bosentan i den kontrollerade fasen och/eller överfördes från placebo till bosentan i den öppna förlängningsfasen av EARLY-studien. Medeldurationen för exponeringen för bosentanbehandling var $3,6 \pm 1,8$ år (upp till 6,1 år), med 73% av patienterna behandlade under minst 3 år och 62% under minst 4 år. Patienterna kunde få ytterligare PAH-behandling efter behov i den öppna förlängningen. Majoriteten av patienterna diagnostiserades som idiopatisk eller ärftlig PAH (61%). Sammantaget förblev 78% av patienterna i funktionsklass II. Kaplan-Meier-uppskattningar av överlevnad var 90% och 85%, 3 respektive 4 år efter behandlingsstart. Vid samma tidpunkter förblev 88% respektive 79% av patienterna fria från PAH-försämring (definierat som dödsfall av alla orsaker, lungtransplantation, förmaksseptostomi eller påbörjande av intravenös eller subkutan prostanoidbehandling). De relativa bidragen från tidigare placebobehandling i dubbelblindfasen och av andra läkemedel som satts in under den öppna förlängningen är okända.

I en prospektiv, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie AC-052-405 [BREATHE-5]) fick patienter, med PAH WHO funktionsklass III och Eisenmengerfysiologi relaterad till kongenital hjärtsjukdom, bosentan 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor och sedan 125 mg två gånger dagligen i ytterligare 12 veckor ($n = 37$), av vilka 31 hade en huvudsakligen höger till vänster, tvåvägshunt. Det primära syftet var att visa att bosentan inte försämrade syresättningen. Efter 16 veckor ökade syremättnaden i den bosentan behandlade gruppen med 1,0% (95% CI – 0,7%–2,8%) jämfört med placebogruppen ($n=17$), vilket visar att bosentan inte försämrade syresättningen. Den genomsnittliga pulmonella vaskulära resistensen minskade signifikant i den bosentanbehandlade gruppen (en övervägande effekt observerades i den subgrupp av patienter som hade en intrakardiell tvåvägshunt). Efter 16 veckor var den placebokorrigerade ökningen av 6 minuters gångsträcka 53 meter ($p = 0,0079$), vilket återspeglar en förbättring av ansträngningskapaciteten. 26 patienter fortsatte erhålla bosentan under den öppna förlängningsfasen på 24 veckor (AC-052-409) av BREATHE-5-studien (medelvärde för behandlingsperiodens längd = $24,4 \pm 2,0$ veckor) med generellt sett bibehållen effekt.

En öppen, icke-jämförande studie (AC-052-362; BREATHE 4) genomfördes på 16 patienter med PAH, WHO funktionsklass III, relaterad till HIV-infektion. Patienterna behandlades med bosentan 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor följt av 125 mg två gånger dagligen i ytterligare 12 veckor. Efter 16 veckors behandling visades signifikanta förbättringar i ansträngningskapacitet: i genomsnitt ökade 6-minuters-gångsträckan med +91,4 meter, från 332,6 meter i genomsnitt vid studiestart ($p < 0,001$). Ingen formell slutsats kan dras gällande bosentans påverkan på antiretrovirala mediciners effekt (se även avsnitt 4.4).

Det finns inga studier med syfte att visa fördelaktig effekt på överlevnad vid Tracleer-behandling. Emellertid har långtidsregistrering av vitalstatus gjorts hos alla 235 patienter som behandlats med bosentan i de två pivotala, placebo-kontrollerade studierna (AC-052-351 och AC-052-352) och/eller dessas två okontrollerade, öppna förlängningsstudier. I medel var tiden för bosentanexponering $1,9 \pm 0,7$ år; (min: 0,1; max: 3,3 år) och patienterna observerades i medel $2,0 \pm 0,6$ år. Majoriteten av patienterna hade diagnosen primär pulmonell hypertension (72%) och befann sig i WHO funktionsklass III (84%). För hela denna population var Kaplan-Meier-uppskattningen för överlevnad 93% och 84%, 1 respektive 2 år efter start av behandling med bosentan. I subgruppen av patienter med PAH sekundärt till systemisk skleros var uppskattad överlevnad lägre. Denna uppskattning skulle kunna vara påverkad av påbörjad epoprostenolbehandling hos 43 av 235 patienter.

Studier utförda på barn med pulmonell arteriell hypertension

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan filmdragerade tabletter utvärderades i en öppen, icke-kontrollerad studie på 19 pediatrika patienter med PAH som var i åldern 3 till 15 år. Den här studien var primärt designad som en farmakokinetisk studie (se avsnitt 5.2). Patienterna hade primär pulmonell hypertension (10 patienter) eller PAH i samband med kongenital hjärtsjukdom (9 patienter) och hade vid baseline WHO funktionsklass II (n=15, 79%) eller klass III (n=4, 21%). Patienterna fördelades i tre grupper baserat på kroppsvikt och doserades med ungefär 2 mg/kg bosentan två gånger dagligen under 12 veckor. Hälften av patienterna i respektive grupp behandlades redan med intravenös epoprostenol och epoprostenoldosen behölls konstant under hela studietiden.

Hemodynamik mättes hos 17 patienter. Medelökningen från baseline i indexerad hjärtminutvolym (cardiac index) var 0,5 l/min/m², medeltrycket i arteria pulmonalis minskade med 8 mm Hg och PVR minskade med i medeltal 389 dyn·sek·cm⁻⁵. Dessa hemodynamiska förbättringar var likartade med eller utan samtidig administrering av epoprostenol. Förändringarna i ansträngningsrelaterade testparametrar under vecka 12 jämfört med baseline var mycket varierande och ingen var signifikant.

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

FUTURE 1 var en öppen, icke-kontrollerad studie som utfördes med den dispergerbara tablettformuleringen av bosentan och administrerades med en underhållsdos på 4 mg/kg två gånger dagligen till 36 patienter från 2 till 11 års ålder. Den var primärt designad som en farmakokinetiskstudie (se avsnitt 5.2). Vid behandlingsstart hade patienterna idiopatisk PAH (31 patienter [86%]) eller familjär PAH (5 patienter [14%]) och hade WHO funktionsklass II (n=23, 64%) eller klass III (n=13, 36%). I FUTURE 1 studien var medianvärdet för exponering av studieläkemedel 13,1 veckor (varierade mellan 8,4 till 21,1 veckor). I den icke-kontrollerade extensionsfas-studien FUTURE 2 gavs 33 av dessa patienter fortsatt behandling med bosentan dispergerbar tablett med en dos på 4 mg/kg två gånger dagligen under en behandlingstid som hade medianvärde 2,3 år (varierade mellan 0,2 till 5,0 år). Vid baseline av FUTURE 1 tog 9 patienter epoprostenol. 9 patienter hade nyligen börjat på PAH-specifik medicinering under studien. Kaplan-Meier-uppskattningen för att vara händelsefri för försämring av PAH (död, lungtransplantation eller sjukhusvård på grund av försämrad PAH) vid 2 år var 78,9%. Kaplan-Meier-uppskattningen för total överlevnad vid 2 år 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

I denna öppna randomiserade studie med bosentan 32 mg dispergerbar tablett var 64 barn med stabil PAH i åldern 3 månader till 11 år randomiserade till 24 veckors bosentanbehandling på 2 mg/kg två gånger dagligen (n=33) eller 2 mg/kg tre gånger dagligen (n=31). 43 (67,2%) var ≥2 år till 11 år gamla, 15 (23,4%) var mellan 1 till 2 års ålder och 6 (9,4%) var mellan 3 månader och 1 år gamla. Studien var primärt designad att vara en farmakokinetisk studie (se avsnitt 5.2) och effekt-endpoints hade endast ett undersökande syfte. Enligt Dana Point klassificeringen var etiologin för PAH idiopatisk PAH (46%), ärftlig PAH (3%), associerad PAH efter korrigerande hjärtoperation (38%) och PAH relaterad till kongenital hjärtsjukdom med systemisk-till-pulmonell shunt inkluderat Eisenmenger syndrom (13%). Vid behandlingsstart var patienterna i WHO funktionsklass I (n=19, 29%), klass II (n=27, 42%) eller klass III (n=18, 28%). Vid studiestart behandlades patienterna med PAH-läkemedel (vanligast var behandling med enbart fosfodiesteras typ-5-hämmare [sildenafil] [35,9%], behandling med enbart bosentan [10,9%] och kombinationsbehandling med bosentan, iloprost och sildenafil [10,9%]) och patienterna fortsatte PAH-behandling under studien.

Vid studiestart hade mindre än hälften av patienterna som inkluderats i studien behandlats med bosentan som monoterapi (45,3%=[29/64]) utan att kombineras med andra PAH-läkemedel. 40,6% (26/64) fortsatte med bosentan som monoterapi under studiens 24 veckor utan att erfaras försämring av PAH. Analys på den globala studiepopulationen som inkluderats (64 patienter) visade att majoriteten förblev åtminstone stabila (dvs. utan försämring) baserat på icke-pediatrik specifik WHO funktionsklassbedömning under behandlingsperioden (97% två gånger dagligen, 100% tre gånger dagligen) och läkarnas globala kliniska intryck (94% två gånger dagligen, 93% tre gånger dagligen). Kaplan-Meier-uppskattning för att vara händelsefri för försämring av PAH (död, lungtransplantation

eller sjukhusvård för PAH-försämring) vid vecka 24 var 96,9% för två gånger dagligen och 96,7% för tre gånger dagligen.

Det fanns inga tecken på bättre klinisk effekt för dosering av 2 mg/kg tre gånger dagligen jämfört med en dosering av 2 mg/kg två gånger dagligen.

Studie som utförts på nyfödda med ihållande pulmonell hypertension i nyfödda (PPHN):

FUTURE 4 (AC-052-391)

Detta var en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad studie med prematura eller fullgångna nyfödda barn (gestationsålder 36-42 veckor) med PPHN. Patienter med suboptimalt svar på inhalerad kväveoxid (iNO) trots minst 4 timmars kontinuerlig behandling blev, via ventrikelsond, behandlade i högst 14 dagar med bosentan dispenserbara tabletter 2 mg/kg två gånger dagligen (N=13) eller placebo (N=8) som tilläggsbehandling till iNO tills fullständig avvänjning från iNO uppnåts eller tills behandlingen misslyckades (definierat som behov av extrakorporeal membransyresättning [ECMO]) eller initiering av alternativt pulmonellt kärldvidgande medel).

Medianvärde för exponering av studieläkemedel var 4,5 dagar (varierade mellan 0,5-10,0 dagar) för bosentangruppen och 4,0 dagar (varierade mellan 2,5-6,5 dagar) för placebogruppen.

Resultaten visade inte på någon ytterligare fördel med bosentan för denna population:

- Mediantiden för fullständig avvänjning från iNO var 3,7 dagar (95% konfidensnivå [CL] 1,17; 6,95) för bosentan och 2,9 dagar (95% CL 1,26; 4,23) för placebo (p=0,34)
- Mediantiden för fullständig avvänjning från mekanisk ventilering var 10,8 dagar (95% CL 3,21; 12,21 dagar) för bosentan och 8,6 dagar (95% CL 3,71; 9,66 dagar) för placebo (p=0,24).
- För en patient i bosentangruppen misslyckades behandlingen (behov av ECMO i enlighet med vad som definierats i protokollet) vilket förklarades inom 8 timmar efter första dosen av studieläkemedel baserat på index för syresättning. Patienten återhämtade sig inom uppföljningsperioden på 60 dagar.

Kombination med epoprostenol

Kombinationen av bosentan och epoprostenol har studerats i två studier: AC-052-355 (BREATHE-2) och AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 var en multicenter, randomiserad, dubbel-blind, parallellgruppsstudie av bosentan jämfört med placebo hos 33 patienter med uttalad PAH som samtidigt erhöll epoprostenolbehandling. AC-052-356 var en öppen och icke-kontrollerad studie; 10 av de 19 pediatrika patienterna behandlades samtidigt med bosentan och epoprostenol under 12-veckorsstudien. Säkerhetsprofilen av kombinationen var ej skild från den som kan förväntas vid behandling med varje enskild komponent och kombinationsterapin var vältolererad hos barn och vuxna. Den kliniska fördelen med kombination har ej visats.

Systemisk skleros med digitala sår

Två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier har utförts på 122 (studie AC-052-401 [RAPIDS-1]) och 190 (studie AC-052-331 [RAPIDS-2]) vuxna patienter med systemisk skleros och digitala sår (antingen pågående digitala sår eller en anamnes med digitala sår under det föregående året). I studie AC-052-331, skulle patienterna ha minst ett nyligen tillkommet digitalt sår, och genomgående i de två studierna hade 85 % av patienterna besvär med pågående digitala sår vid baseline. Efter 4 veckor med bosentan 62,5 mg två gånger dagligen, var underhållsdosen som studerades i dessa båda studier 125 mg två gånger dagligen. Längden på den dubbelblinda behandlingen var 16 veckor i studie AC-052-401, och 24 veckor i studie AC-052-331.

Bakgrundsbehandling för systemisk skleros och digitala sår var tillåten om denna förblev oförändrad från minst en månad före starten av behandlingen och under den dubbelblinda studieperioden.

Antalet nya digitala sår från baseline till slutet av studien var primär endpoint i bägge studierna. Behandling med bosentan gav färre nya digitala sår under behandlingstiden jämfört med placebo. I studie AC-052-401, under 16 veckor med dubbelblind behandling, utvecklade patienterna i bosentangruppen 1,4 nya digitala sår i medeltal jämfört med 2,7 nya digitala sår i placebogruppen

($p=0,0042$). I studie AC-052-331, under 24 veckor med dubbelblind behandling, var motsvarande siffror 1,9 jämfört med 2,7, i respektive grupp ($p=0,0351$). I bägge studier, hade patienter på bosentan mindre sannolikhet att utveckla multipla nya digitala sår under studien, och det tog längre tid att utveckla varje nytt efterföljande digitalt sår än för de som stod på placebo. Effekten av bosentan på minskningen av antalet nya digitala sår var mer uttalad hos patienter med multipla digitala sår.

Ingen effekt av bosentan på tiden till läkning av digitala sår sågs i någon av studierna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för bosentan har framförallt dokumenterats hos friska personer. Begränsade data hos patienter visar att exponeringen för bosentan hos vuxna patienter med PAH är cirka 2 gånger högre än hos friska vuxna.

Hos friska personer, uppvisar bosentan dos- och tidsberoende farmakokinetik. Clearance och distributionsvolym minskar med ökade intravenösa doser och ökar med tid. Efter oral administrering är den systemiska exponeringen dosproportionell upp till 500 mg. Vid högre orala doser ökar C_{max} och AUC mindre än proportionellt till dosen.

Absorption

Hos friska försökspersoner är den absoluta biotillgängligheten av bosentan uppskattningsvis 50% och påverkas inte av mat. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 3–5 timmar.

Distribution

Bosentan binds i hög grad (> 98 %) till plasmaproteiner, huvudsakligen albumin. Bosentan penetrerar inte erythrocyter.

En distributionsvolym på cirka 18 liter konstaterades efter en intravenös dos på 250 mg.

Metabolism och eliminering

Efter en enstaka intravenös dos på 250 mg var clearance 8,2 l/timme. Den terminala elimineringshalveringstiden ($t_{1/2}$) är 5,4 timmar.

Efter upprepad dosering minskar plasmakoncentrationerna för bosentan gradvis till 50–65% av de som observerats efter enkeldosadministreringar. Denna minskning beror sannolikt på autoinduktion av metaboliserande leverenzymmer. Ett steady-state-förhållande nås inom 3–5 dagar.

Bosentan elimineras genom biliär utsöndring efter metabolism i levern genom cytokrom P450-isoenzymerna, CYP3A4 och CYP2C9. Mindre än 3 % av en tillförd oral dos återfinns i urin.

Bosentan bildar tre metaboliter, och bara en av dessa är farmakologiskt aktiv. Denna metabolit utsöndras huvudsakligen oförändrad via gallan. Hos vuxna patienter är exponeringen för den aktiva metaboliten större än hos friska personer. Hos patienter med tecken på kolestas kan exponeringen för den aktiva metaboliten vara ökad.

Bosentan är en inducerare av CYP2C9 och CYP3A4 och möjligen även CYP2C19 och P-glykoprotein. *In vitro* hämmar bosentan gallsaltutförselpumpen i hepatocytkulturer.

In vitro-data visade att bosentan inte hade någon relevant hämmande effekt på de testade CYP-isoenzymerna (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Följaktligen förväntas inte bosentan höja plasmakoncentrationerna av läkemedel som metaboliseras av dessa isoenzymer.

Farmakokinetik i speciella populationer

Bosentans farmakokinetik förväntas inte att påverkas av kön, vikt, ras eller ålder i den vuxna populationen i någon väsentlig omfattning baserat på det undersökta intervallet för varje variabel.

Barn

Farmakokinetiken hos pediatrika patienter har studerats i fyra kliniska studier (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 och FUTURE-4; se avsnitt 5.1). På grund av begränsade data för barn yngre än 2 år förblir farmakokinetiken icke-välkaraktäriserad för denna åldersgrupp.

Studie AC-052-356 (BREATHE-3) utvärderade farmakokinetiken efter enstaka och multipla orala doser av bosentan i form av filmdragerade tabletter hos 19 barn i åldern 3 till 15 år med PAH med dosering efter kroppsvikt med 2 mg/kg två gånger dagligen. I den här studien minskade exponeringen för bosentan med tiden på ett sätt förenligt med de kända auto-inducerande egenskaper som bosentan har. Medelvärden för AUC (CV%) för bosentan hos pediatrika patienter behandlade med 31,25 mg, 62,5 mg eller 125 mg två gånger dagligen var 3496 (49), 5428 (79), och 6124 (27) ng·h/ml, och lägre än det värde på 8149 (47) ng·h/ml som observerats hos vuxna patienter med PAH som erhöll 125 mg två gånger dagligen. Vid steady-state var den systemiska exponeringen hos pediatrika patienter som vägde 10-20 kg 43%, 20-40 kg 67% och > 40kg 75% av motsvarande systemiska exponering hos vuxna.

I studie AC-052-365 (FUTURE 1) administrerades dispergerbara tabletter hos 36 barn med PAH i åldersgruppen 2 till 11 år. Ingen dosproportionalitet sågs då plasmakoncentrationerna av bosentan vid steady-state var likvärdiga vid orala doser på 2 och 4 mg/kg (AUC_τ: 3577 ng·h/ml för 2 mg/kg två gånger dagligen och 3371 ng·h/ml för 4 mg/kg två gånger dagligen). Den genomsnittliga exponeringen för bosentan hos dessa pediatrika patienter var ungefär hälften av exponeringen hos vuxna vid 125 mg två gånger dagligen som underhållsdos men visade en stor överlappning med resultaten hos vuxna.

I studie AC-052-373 (FUTURE 3) som utvärderade dispergerbara tabletter var exponeringen av bosentan hos patienter som behandlades med 2 mg/kg två gånger dagligen jämförbar med exponeringen i FUTURE 1-studien. I den totala populationen (n = 31) resulterade 2 mg/kg två gånger dagligen i en daglig exponering av 8535 ng·h/mL; AUC_τ var 4268 ng·h/mL (CV: 61%). Hos patienter mellan 3 månader och 2 års ålder var den dagliga exponeringen 7879 ng·h/ml; AUC_τ var 3939 ng·h/mL (CV: 72%). Hos patienter mellan 3 månader till 1 års ålder (n = 2), var AUC_τ 5914 ng·h/mL (CV: 85%) och hos patienter 1 till 2 år (n = 7) var AUC_τ 3507 ng·h/mL (CV: 70%). Hos patienter som var äldre än 2 år (n = 22) var den dagliga exponeringen 8820 ng·h/mL; AUC_τ var 4410 ng·h/mL (CV: 58%). Dosering med 2 mg/kg bosentan tre gånger dagligen ökade inte exponeringen, daglig exponering var 7275 ng·h/mL (CV: 83%, n = 27).

Baserat på resultaten i studierna BREATHE-3, FUTURE 1 och FUTURE 3, verkar det som om exponeringen för bosentan når en plåtå vid lägre doser hos barn än hos vuxna, och att högre doser än 2 mg/kg två gånger dagligen (4 mg/kg två gånger dagligen eller 2 mg/kg tre gånger dagligen) inte resulterar i större exponering för bosentan hos barn.

I studie AC-052-391 (FUTURE 4) som gjorts på nyfödda ökade bosentankoncentrationerna sakta och kontinuerligt över det första dosintervallet, vilket resulterade i en låg exponering (AUC₀₋₁₂ i helblod: 164 ng·h/mL, n = 11). Vid steady-state var AUC_τ i helblod 6165 ng·h/mL (CV: 133%, n = 7) vilket liknar den exponering som setts hos vuxna PAH patienter som fått 125 mg två gånger dagligen och om man räknar med ett distributionsförhållande blod/plasma på 0,6.

Det är okänt om dessa fynd har några konsekvenser beträffande hepatotoxicitet. Kön och samtidig användning av intravenöst epoprostenol hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken hos bosentan.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) har inga relevanta förändringar i farmakokinetiken observerats. Steady-state AUC för bosentan var 9% högre och AUC för den aktiva

metaboliten, Ro 48-5033 var 33% högre hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion än hos friska frivilliga.

Effekten av moderat nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) på bosentans och dess primära metabolit Ro 48-5033:s farmakokinetik undersöktes i en studie på 5 patienter med pulmonell hypertension associerad med portal hypertension och nedsatt leverfunktion i Child-Pugh klass B, samt 3 patienter med PAH av andra orsaker och normal leverfunktion. Hos patienterna med nedsatt leverfunktion i Child-Pugh klass B var den genomsnittliga (95% CI) steady-state AUC för bosentan 360 (212-613) ng·h/ml, dvs. 4,7 gånger högre, och den genomsnittliga (95% CI) steady-state AUC för den aktiva metaboliten Ro 48-5033 var 106 (58,4-192) ng·h/ml, dvs. 12,4 gånger högre än hos patienterna med normal leverfunktion (bosentan: genomsnittligt [95% CI] AUC: 76,1 [9.07-638] ng·h/ml; Ro 48-5033: genomsnittligt [95% CI] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng·h/ml). Även om antalet inkluderade patienter var begränsat och med stor variabilitet, så tyder dessa data på en markant ökning av exponering för bosentan och dess primära metabolit Ro 48-5033 hos patienter med moderat nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B).

Bosentans farmakokinetik har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion i Child-Pugh klass C. Tracleer är kontraindicerat för patienter med moderat till svårt nedsatt leverfunktion, dvs. Child-Pugh klass B eller C (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance på 15-30 ml/min) minskade plasmakoncentrationerna av bosentan med ca 10%. Plasmakoncentrationerna av de tre metaboliterna ökade med ungefär det dubbla hos dessa patienter jämfört med personer med normal njurfunktion. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns ingen specifik klinisk erfarenhet av patienter som genomgår dialys. Baserat på fysikaliskt kemiska egenskaper och den höga graden av proteinbindning förväntas inte att bosentan avlägsnas ur cirkulationen med dialys i någon signifikant utsträckning (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En 2-årig karcinogenicitetsstudie på möss visade en ökad kombinerad förekomst av hepatocellulära adenom och karcinom hos hanmöss, men inte hos honmöss, vid plasmakoncentrationer cirka 2 till 4 gånger de plasmakoncentrationer som uppnåddes vid den terapeutiska dosen för människor. En liten signifikant ökning av den kombinerade förekomsten av tyreoida follikulära celladenom och karcinom noterades hos hanråttor, men inte hos honråttor, efter oral administration av bosentan under 2 år, vid plasmakoncentrationer ungefär 9 till 14 gånger högre än den terapeutiska plasmakoncentrationen i människa. Bosentan var negativt i tester för genotoxicitet. Det fanns tecken på en viss tyreoid hormonell obalans i råttor behandlade med bosentan. Däremot fanns inga tecken på att bosentan påverkar sköldkörtelfunktionen (tyroxin, TSH) hos människor.

Bosentans effekt på mitokondriefunktion är okänd.

Bosentan är teratogent i råttor vid plasmanivåer 1,5 gånger högre än de plasmakoncentrationer som uppnås vid den terapeutiska dosen för människor. Teratogena effekter, däribland missbildningar av huvud och ansikte och av de större kärlen var dosberoende. Likheterna i missbildningsmönstret observerade med andra ET-receptorantagonister och i ET knock-outmöss tyder på en klasseffekt. Vederbörlig försiktighet skall iaktas när det gäller kvinnor i fertil ålder (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.6).

Utveckling av testikulär tubulär atrofi och försämrad fertilitet har kopplats samman med kronisk administrering av endotelinreceptorantagonister i råttor.

I fertilitetsstudier på han- och honråttor noterades inga effekter på spermieantal, motilitet och viabilitet, eller på parningsförmåga eller fertilitet vid exponering av 21 respektive 43 gånger den förväntade terapeutiska nivån för människor. Ej heller noterades någon effekt på utveckling av preimplantationsembryo eller på implantation.

Något ökad incidens för testikulär tubulär atrofi sågs hos råttor som fått bosentan oralt i doser så låga som 125 mg/kg/dag (ungefär 4 gånger den högsta rekommenderade dosen för människor [MRHD] och den lägsta dosen som testats) under två år men inte vid doser så höga som 1.500 mg/kg/dag (ungefär 50 gånger så mycket som MRHD) under 6 månader. I en toxicitetsstudie på juvenila råttor, då råttor behandlades från dag 4 *post partum* till vuxen ålder sågs en minskning av absolut vikt av testiklar och bitestiklar och minskat antal spermier i bitestiklarna efter avvänjning. NOAEL var 21 gånger (vid dag 21 *post partum*) och 2,3 gånger (dag 69 *post partum*) den mänskliga terapeutiska exponeringen.

Ingen effekt på allmän utveckling, tillväxt, sensorisk- och kognitiv funktion och fortplantningsförmåga sågs vid 7 (hanar) och 19 (honor) gånger mänsklig terapeutisk exponering vid dag 21 *post partum*. Vid vuxen ålder (dag 69 *post partum*) sågs ingen effekt på bosentan vid 1,3 (hanar) och 2,6 (honor) gånger den terapeutiska exponeringen hos barn med PAH.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Majsstärkelse

Pregelatiniserad stärkelse

Natriumstärkelseglykolat (Typ A)

Povidon

Glyceroldibehenat

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos

Glyceroltriacetat

Talk

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Etylcellulosa

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

De vita flaskorna av högdensitetspolyeten ska användas inom 30 dagar efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

För aluminiumblister av PVC/PE/PVDC:

Förvaras vid högst 30 °C.

För vita flaskor av högdensitetspolyeten:

Denna medicinska produkt kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tracleer 62,5 mg filmdragerade tabletter

Blisterförpackningar av PVC/PE/PVDC/aluminium med 14 filmdragerade tabletter.

Kartonger med 14, 56 eller 112 filmdragerade tabletter.

Vita hög-densitets polyetylenflaskor med torkmedel (kiselgel) innehållande 56 filmdragerade tabletter.
Kartonger med 56 filmdragerade tabletter.

Tracleer 125 mg filmdragerade tabletter

Blisterförpackningar av PVC/PE/PVDC/aluminium med 14 filmdragerade tabletter.
Kartonger med 56 eller 112 filmdragerade tabletter.

Vita hög-densitets polyetylenflaskor med torkmedel (kiselgel) innehållande 56 filmdragerade tabletter.
Kartonger med 56 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tracleer 62,5 mg filmdragerade tabletter

EU/1/02/220/001
EU/1/02/220/002
EU/1/02/220/003
EU/1/02/220/007

Tracleer 125 mg filmdragerade tabletter

EU/1/02/220/004
EU/1/02/220/005
EU/1/02/220/008

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 15 Maj 2002

Datum för den senaste förnyelsen: 20 april 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tracleer 32 mg dispergerbara tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dispergerbar tablett innehåller 32 mg bosentan (i form av monohydrat).
Hjälpämne: 3,7 mg aspartam (E951) finns i varje dispergerbar tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Dispergerbar tablett:

Svagt gula till benvita, klöverformade tabletter med krysskåra på den ena sidan och präglade med "32" på den andra sidan. Den dispergerbara tablettens kan delas i fyra lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) för att förbättra ansträngningskapacitet och symptom hos patienter med WHO funktionsklass III. Effekt har påvisats vid:

- Primär (idiopatisk och ärftlig) pulmonell arteriell hypertension
- Pulmonell arteriell hypertension sekundär till sklerodermi utan signifikant interstitiell lungsjukdom
- Pulmonell arteriell hypertension associerad med kongenital systemisk till pulmonell shunt och Eisenmengers fysiologi

Vissa förbättringar har också visats hos patienter med pulmonell arteriell hypertension WHO funktionsklass II (se avsnitt 5.1)

Tracleer är också indicerat för att minska antalet nya digitala sår hos patienter med systemisk skleros och pågående sjukdom med digitala sår (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Tabletterna skall tas oralt morgon och kväll med eller utan mat.

Lägg den dispergerbara tablettens i lite vatten på en sked, och rör om vätskan för att underlätta att tablettens löses upp innan den sväljs. Tillsätt lite mer vatten på skeden och låt patienten svälja för att säkerställa att allt läkemedel har administrerats. Om möjligt skall ett glas vatten drickas för att säkerställa att allt läkemedel har intagits. Vid behov kan den dispergerbara tablettens delas genom att man bryter den längs skårorna som är präglade i ytan (se avsnitt 6.6).

Den dispergerbara tablettens har endast studerats hos barn. En jämförande biotillgänglighetsstudie mellan dispergerbara tabletter och filmdragerade tabletter hos vuxna visade lägre exponering för bosentan med den dispergerbara tablettens (se avsnitt 5.2). Därför skall användningen hos vuxna begränsas till patienter som inte kan inta den filmdragerade tablettens.

Dosering

Pulmonell arteriell hypertension

Behandling skall endast inledas och monitoreras av läkare med erfarenhet av att behandla PAH.

Vuxna

Till vuxna patienter skall behandlingen med Tracleer inledas med en dos på 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor och sedan ökas till underhållsdosen 125 mg två gånger dagligen. Samma rekommendation gäller även för återinsättning av Tracleer efter behandlingsuppehåll (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data hos barn har visat att plasmakoncentrationerna av bosentan hos barn med PAH från 1 till 15 års ålder i genomsnitt var lägre än hos vuxna patienter och ökade inte när dosen av Tracleer ökades till över 2 mg/kg kroppsvikt eller genom att öka doseringsfrekvensen från två gånger dagligen till tre gånger dagligen (se avsnitt 5.2). Att öka dosen eller doseringsfrekvensen kommer troligen inte att ge någon ytterligare klinisk effekt.

Baserat på dessa farmakokinetiska resultat är den rekommenderade start- och underhållsdosen 2 mg/kg morgon och kväll till barn 1 år och äldre som har PAH.

Hos nyfödda med ihållande pulmonell hypertension hos nyfödda (PPHN) har nyttan med bosentan inte visats med standardbehandling. Inga doseringsrekommendationer kan därför ges (se avsnitt 5.1 och 5.2).

I händelse av klinisk försämring av PAH

I händelse av klinisk försämring (t.ex. minskning i 6-minuters gångtest med minst 10 % jämfört med mätning före behandling) trots Tracleer-behandling i minst 8 veckor (måldos i minst 4 veckor), skall alternativa terapier övervägas. Vissa patienter som inte visat terapi svar efter 8 veckors behandling med Tracleer kan dock svara gynnsamt efter ytterligare 4 till 8 veckors behandling.

I händelse av sen klinisk försämring trots behandling med Tracleer (dvs. efter flera månaders behandling), skall ny bedömning av insatt behandling göras. Vissa patienter som inte svarar bra på Tracleer 125 mg två gånger dagligen kan förbättra sin ansträngningskapacitet något när dosen ökas till 250 mg två gånger dagligen. En noggrann bedömning av förhållandet nytta/risk skall göras, där man också beaktar att levertoxiciteten är dosberoende (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Avbrytande av behandling

Erfarenhet av abrupt utsättande av behandling med Tracleer för patienter med PAH är begränsad. Inga tecken på akuta rebound effekter har observerats. För att undvika uppkomst av en eventuellt skadlig klinisk försämring på grund av potentiell rebound effekt, skall en gradvis minskning av dosen (halvering av dosen under 3 till 7 dagar) övervägas. Intensifierade kontroller under utsättningsperioden rekommenderas.

Om man fattar beslutet att sätta ut Tracleer, skall detta ske gradvis samtidigt som alternativ behandling sätts in.

Systemisk skleros och pågående sjukdom med digitala sår

Behandling skall endast inledas och monitoreras av läkare med erfarenhet av att behandla systemisk skleros.

Vuxna

Tracleer behandling skall inledas med en dos på 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor och sedan ökas till underhållsdosen på 125 mg två gånger dagligen. Samma rekommendation gäller även för återinsättning av Tracleer efter behandlingsuppehåll (se avsnitt 4.4).

Erfarenhet gällande denna indikation från kontrollerade kliniska prövningar är begränsad till 6 månader (se avsnitt 5.1).

Patientens svar på behandlingen och behovet av fortsatt terapi skall omprövas regelbundet. En noggrann bedömning av nytta/risk skall göras där bosentans levertoxicitet skall övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Pediatrik population

Erfarenhet saknas beträffande effekt och säkerhet hos patienter under 18 år. Farmakokinetiska data finns inte tillgängliga för små barn med denna sjukdom.

Speciella grupper

Nedsatt leverfunktion

Tracleer är kontraindicerat för patienter med måttlig till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2). Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (dvs. Child-Pugh klass A) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion. Ingen dosjustering krävs för patienter som genomgår dialys (se avsnitt 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter som är äldre än 65 år.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Måttlig till svårt nedsatt leverfunktion, dvs. Child-Pugh klass B eller C (se avsnitt 5.2)
- Utgångsvärden för leveraminotransferaser, dvs. aspartat-amino-transferas (ASAT) och/eller alanin-aminotransferas (ALAT), som överstiger $3 \times$ den övre normalgränsen (ULN; se avsnitt 4.4)
- Samtidig användning av ciklosporin A (se avsnitt 4.5)
- Graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Kvinnor i fertil ålder, som inte använder säkra preventivmetoder (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Effekten av Tracleer har inte fastställts hos patienter med svår PAH. Övergång till en terapi som rekommenderas i sjukdomens mest allvarliga stadium (t.ex. epoprostenol) skall övervägas om det kliniska tillståndet försämras (se avsnitt 4.2).

Balansen risk/nytta har inte fastställts för bosentan när det gäller patienter med en funktionell status för PAH enligt WHO klass I.

Tracleer skall endast sättas in om det systemiska systoliska blodtrycket är högre än 85 mmHg.

Tracleer har inte visats ha en gynnsam effekt på läkningen av existerande digitala sår.

Leverfunktion

Förhöjningar av leveraminotransferaser, dvs. aspartat- och alanin-aminotransferas (ASAT och/eller ALAT) som förknippas med bosentan är dosberoende. Leverenzymförändringar inträffar typiskt inom

de första 26 veckorna av behandlingen, men kan också uppträda sent i behandlingen (se avsnitt 4.8). Dessa ökningarna beror förmodligen delvis på kompetitiv hämning av elimineringen av gallsalter från hepatocyter men andra mekanismer som ännu ej helt fastställts, är troligen också involverade i uppkomsten av leverdysfunktion. Ansamling av bosentan i hepatocyter vilket leder till cytolys med potentiellt allvarlig leverskada, eller en immunologisk mekanism, kan ej uteslutas. Risken för leverdysfunktion kan även ökas när läkemedel som hämmar gallsaltutförselpumpen, t.ex. rifampicin, glibenklamid och ciklosporin A (se avsnitt 4.3 och 4.5) administreras samtidigt med bosentan, men endast begränsade data finns tillgängliga.

Leveraminotransferaser måste kontrolleras innan behandlingen påbörjas och därefter varje månad så länge som behandling med Tracleer pågår. Dessutom måste leveraminotransferasnivån mätas 2 veckor efter en dosökning.

Rekommendation vid ALAT/ASAT-ökningar

ALAT/ASAT-nivåer Behandlings- och kontrollrekommendationer

| | |
|-----------------------------|--|
| > 3 och $\leq 5 \times$ ULN | Resultaten ska bekräftas med ett andra leverfunktionstest; om resultaten bekräftas bör beslut fattas för den enskilda patienten om den dagliga dosen ska minskas, eller om behandlingen med Tracleer ska avbrytas (se avsnitt 4.2). Kontroll av aminotransferasnivåerna bör fortsätta minst varannan vecka. Om aminotransferasnivåerna återgår till de utgångsvärden de hade innan behandlingen överväg att fortsätta behandlingen eller återinsätta behandlingen med Tracleer enligt beskrivningen nedan. |
| > 5 och $\leq 8 \times$ ULN | Resultaten ska bekräftas med ett andra leverfunktionstest. Om resultaten bekräftas ska behandlingen avbrytas och aminotransferasnivåer kontrolleras minst varannan vecka. Om aminotransferasnivåerna återgår till de utgångsvärden de hade innan behandlingen överväg att återinsätta behandlingen med Tracleer enligt beskrivningen nedan. |
| > $8 \times$ ULN | Behandlingen måste avslutas och Tracleer bör inte återinsättas. |

Om det föreligger associerade kliniska symtom på leverskada, dvs. illamående, kräkning, feber, buksmärta, gulsot, onormal letargi eller trötthet, influensaliknande syndrom (artralgi, myalgi, feber), måste behandlingen avslutas och Tracleer bör inte återinsättas.

Återinsättande av behandlingen

Återinsättande av behandlingen med Tracleer skall bara övervägas om de potentiella fördelarna med behandlingen med Tracleer överväger de potentiella riskerna och när leveraminotransferasnivåerna ligger inom de värden de hade innan behandlingen. Diskussion med hepatolog rekommenderas. Ett återinsättande måste följa de riktlinjer som anges i avsnitt 4.2. **Aminotransferasnivåerna måste kontrolleras inom 3 dagar efter återinsättande av behandlingen, därefter efter ytterligare 2 veckor och sedan i enlighet med rekommendationerna ovan.**

ULN = upper limit of normal (övre normalgränsen)

Hemoglobinkoncentration

Behandling med bosentan har associerats med dosrelaterade minskningar av hemoglobinkoncentrationen (se avsnitt 4.8). I placebokontrollerade studier var bosentanrelaterade minskningar av hemoglobinkoncentrationen inte progressiva utan stabiliserades efter de första 4–12 veckornas behandling. Kontroller av hemoglobinkoncentrationerna rekommenderas innan behandlingen inleds, varje månad under de första 4 månaderna och därefter kvartalsvis. Om en kliniskt relevant minskning av hemoglobinkoncentrationen förekommer, bör ytterligare utvärderingar och undersökningar genomföras för att fastställa orsaken och behovet av en specifik behandling. Under tidsperioden efter marknadsföringsgodkännandet har fall av anemi som krävt transfusion av röda blodkroppar rapporterats (se avsnitt 4.8).

Kvinnor i fertil ålder

Då Tracleer kan göra hormonella preventivmedel verkningslösa och med tanke på risken att pulmonell arteriell hypertension försämras vid graviditet samt de teratogena effekterna som observerats hos djur:

- Skall behandling med Tracleer inte påbörjas hos kvinnor i fertil ålder såvida de inte använder tillförlitligt preventivmedel och ett negativt graviditetstest erhållits
- Hormonella preventivmedel får inte användas som den enda preventivmetoden under behandling med Tracleer
- Månatliga graviditetstest rekommenderas under behandlingen för att möjliggöra upptäckt av tidig graviditet

För ytterligare information se avsnitt 4.5 och 4.6.

Pulmonell veno-ocklusiv sjukdom

Fall av lungödem har rapporterats i samband med vasodilaterande läkemedel (fr.a. prostacykliner) när dessa använts hos patienter med pulmonell veno-ocklusiv sjukdom. Om tecken på lungödem uppkommer när Tracleer ges till patienter med PAH, skall följaktligen möjlig associerad veno-ocklusiv sjukdom övervägas. Under tidsperioden efter marknadsföringsgodkännandet har det förekommit sällsynta rapporter av lungödem hos patienter som behandlats med Tracleer, vilka haft en misstänkt diagnos av pulmonell veno-ocklusiv sjukdom.

Patienter med pulmonell arteriell hypertension och samtidig vänsterkammarsvikt

Ingen specifik studie har gjorts på patienter med pulmonell hypertension och samtidig vänsterkammardysfunktion. Dock har 1611 patienter (804 bosentan resp. 807 placebo-behandlade patienter) med uttalad kronisk hjärtsvikt behandlats med en medel behandlingstid på 1,5 år i en placebo-kontrollerad studie (studie AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). I denna studie sågs en ökad incidens av sjukhusvård orsakad av kronisk hjärtsvikt under de första 4-8 veckorna av behandling med bosentan, vilket kunde vara resultat av vätskeretention. I denna studie visade sig vätskeretention som tidig viktuppgång, minskad hemoglobinkoncentration samt ökad incidens av benödem. I slutet av denna studie fanns ingen skillnad i behov av sjukhusvård orsakad av hjärtsvikt, och inte heller någon skillnad i mortalitet mellan bosentan- och placebo-behandlade patienter. Följaktligen rekommenderas att patienter skall övervakas avseende tecken på vätskeretention (dvs. viktuppgång), speciellt om de samtidigt lider av allvarlig systolisk dysfunktion. Om detta inträffar, rekommenderas påbörjande av diuretikabehandling eller att dosen av redan insatta diuretika ökas. Behandling med diuretika skall övervägas hos patienter med tecken på vätskeretention före påbörjande av behandling med Tracleer.

Pulmonell arteriell hypertension relaterad till HIV infektion

Det finns begränsad erfarenhet från kliniska studier vid användande av Tracleer hos patienter med PAH relaterad till HIV-infektion, som behandlas med antiretrovirala mediciner (se avsnitt 5.1). En interaktionsstudie mellan bosentan och lopinavir+ritonavir visade, hos friska försökspersoner, ökad plasmakoncentration av bosentan med maximal nivå under de första 4 dagarnas behandling (se avsnitt 4.5). När behandling med Tracleer initieras hos patienter som behöver ritonavir-boostade proteashämmare bör patientens tolerabilitet avseende Tracleer monitoreras noggrant med särskild uppmärksamhet i början av behandlingen avseende risken för hypotension och leverfunktions prover. En ökad långsiktig risk för hepatotoxicitet och hematologiska biverkningar kan inte uteslutas när bosentan används i kombination med antiretrovirala läkemedel. På grund av potentialen för interaktioner, relaterat till den inducerande effekten av bosentan på CYP450 (se avsnitt 4.5), vilken kan påverka effekten av den antiretrovirala behandlingen, ska dessa patienter också följas noggrant avseende deras HIV-infektion.

Sekundär pulmonell hypertension i samband med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Säkerheten och toleransen för bosentan undersöktes i en explorativ, okontrollerad 12-veckorsstudie hos 11 patienter med sekundär pulmonell hypertension vid allvarlig KOL (nivå III i GOLD-

klassificeringen). Ökad respiratorisk minutvolym och minskad syresättning observerades och den vanligaste biverkningen var dyspné, som upphörde vid utsättande av bosentan.

Samtidig användning med andra läkemedel

Samtidig användning av Tracleer med ciklosporin A är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig behandling av Tracleer med glibenklamid, flukonazol och rifampicin rekommenderas inte. För ytterligare information se avsnitt 4.5.

Samtidig administrering av både en CYP3A4-hämmare och en CYP2C9-hämmare med Tracleer bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Tracleer 32 mg dispergerbara tabletter innehåller en fenylalaninkälla (aspartam – E951). Kan vara skadligt för personer med fenylketonuri.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Bosentan är en inducerare av cytokrom P450 (CYP) isoenzymerna CYP2C9 och CYP3A4. *In vitro*-data tyder även på en induktion av CYP2C19. Följaktligen minskas plasmakoncentrationerna av substanser som metaboliseras av dessa isoenzymer när Tracleer ges samtidigt. Risken för förändrade effekter av läkemedel som metaboliseras av dessa isoenzymer skall beaktas. Doseringen av dessa läkemedel kan behöva justeras efter insättning, doseringsförändring eller utsättning av samtidig Tracleer-behandling.

Bosentan metaboliseras av CYP2C9 och CYP3A4. En hämning av dessa isoenzymer kan öka plasmakoncentrationen av bosentan (se ketokonazol). Påverkan av CYP2C9-hämmare på bosentankoncentrationen har inte studerats. Denna kombination ska användas med försiktighet.

Flukonazol och andra hämmare av både CYP2C9 och CYP3A4: Samtidig administrering med flukonazol, som huvudsakligen hämmar CYP2C9, men i viss utsträckning även CYP3A4, skulle kunna leda till stora öknings i plasmakoncentrationen av bosentan. Kombinationen rekommenderas inte. Av samma skäl rekommenderas inte samtidig administrering av både en potent CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol eller ritonavir) och en CYP2C9-hämmare (t.ex. vorikonazol) med Tracleer.

Ciklosporin A: Samtidig administrering av Tracleer och ciklosporin A (en calcineurinhämmare) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Vid samtidig administrering var de initiala låga koncentrationerna av bosentan cirka 30 gånger högre än de som mättes efter endast bosentan. Vid steady state var plasmakoncentrationerna av bosentan 3 till 4 gånger högre än med enbart bosentan. Mekanismen för denna interaktion är sannolikt en inhiberande effekt av ciklosporin på transportproteinmedierat upptag av bosentan in i hepatocyter. Plasmakoncentrationerna av ciklosporin A (ett CYP3A4-substrat) minskade med cirka 50 %. Detta är sannolikt beroende på en inducerande effekt av bosentan på CYP3A4.

Tacrolimus, sirolimus: Samtidig administrering av tacrolimus eller sirolimus och Tracleer har inte studerats hos människa men samtidig administrering av tacrolimus eller sirolimus och Tracleer kan leda till ökad plasmakoncentration av bosentan i likhet med samtidig administrering av ciklosporin A. Tracleer kan minska plasmakoncentrationen av tacrolimus och sirolimus vid samtidig användning. På grund av detta rekommenderas inte samtidig användning av Tracleer och tacrolimus. Patienter som behöver kombinationen skall kontrolleras noggrant avseende biverkningar relaterade till Tracleer och blodkoncentrationer av tacrolimus och sirolimus.

Glibenklamid: Samtidig administrering med bosentan 125 mg två gånger dagligen i fem dagar minskade plasmakoncentrationerna av glibenklamid (ett CYP3A4-substrat) med 40 %, med potentiellt signifikant sänkning av den hypoglykemiska effekten. Även plasmakoncentrationerna av bosentan minskade med 29 %. Dessutom observerades en ökad incidens av höjda aminotransferaser hos

patienter som fick samtidig behandling. Både glibenklamid och bosentan hämmar gallsaltutförselpumpen, vilket kan förklara de förhöjda aminotransferaserna. Denna kombination bör inte användas. Inga uppgifter om läkemedelsinteraktioner är tillgängliga för övriga sulfonureider.

Rifampicin: Samtidig administrering till 9 friska försökspersoner av bosentan 125 mg två gånger dagligen under 7 dagar och rifampicin, en potent inducerare av CYP2C9 och CYP3A4, minskade plasmakoncentrationerna av bosentan med 58 % och denna minskning kunde uppgå till nästan 90 % i enstaka fall. Detta resulterar i att en signifikant minskad effekt av bosentan kan förväntas efter samtidig administrering med rifampicin. Samtidig användning av rifampicin och Tracleer rekommenderas inte. Data gällande andra CYP3A4-inducerare t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin och Johannesört saknas, men samtidig administrering förväntas leda till minskad systemisk exponering av bosentan. En kliniskt signifikant minskning av effekten kan inte uteslutas.

Lopinavir+ritonavir (och andra ritonavir-boosttrade proteashämmare): Samtidig administrering av bosentan 125 mg två gånger dagligen och lopinavir+ritonavir 400+100 mg två gånger dagligen till friska försökspersoner under 9,5 dagar resulterade i initiala dalkoncentrationer av bosentan i plasma som var ungefär 48 gånger högre än de som uppmätts efter administrering av enbart bosentan. Vid dag 9 var plasmakoncentrationerna av bosentan ungefär 5 gånger högre än vid administrering av enbart bosentan. Den inhiberande effekten av ritonavir på transportproteinmedierat upptag in i hepatocyter och på CYP3A4, som därigenom leder till en minskning i clearance av bosentan, orsakar sannolikt denna interaktion. Vid samtidig administrering med lopinavir+ritonavir eller andra ritonavir-boosttrade proteashämmare ska patientens tolerabilitet av Tracleer följas.

Efter samtidig administrering av bosentan i 9,5 dagar minskade plasmaexponeringen för lopinavir och ritonavir till en kliniskt icke-signifikant nivå (med ungefär 14 % respektive 17 %). Dock kan full inducerande effekt av bosentan möjligen inte ha nåtts och ytterligare minskning av proteashämmare kan inte uteslutas. Lämplig uppföljning av HIV-behandlingen rekommenderas. Liknande effekter kan förväntas med andra ritonavir-boosttrade proteashämmare (se avsnitt 4.4).

Andra antiretrovirala läkemedel: På grund av brist på data kan inga specifika rekommendationer göras avseende andra tillgängliga antiretrovirala läkemedel. På grund av den påtaglig hepatotoxiciteten av nevirapin som kan adderas till bosentans levertoxicitet, rekommenderas inte denna kombination.

Hormonella preventivmedel: Samtidig administrering av bosentan 125 mg två gånger dagligen under 7 dagar tillsammans med en singeldos av ett oralt preventivmedel innehållande noretisteron 1 mg + etinylestradiol 35 mikrog minskade AUC för noretisteron och etinylestradiol med 14 % respektive 31%. Dock minskade exponeringen med så mycket som 56 % respektive 66 % hos enskilda individer. Följaktligen anses inte hormonbaserade preventivmedel ensamt vara tillförlitliga metoder för antikonception oavsett administrationsätt (d.v.s. orala, injicerbara, transdermala eller implanterbara) (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Warfarin: Samtidig administrering av bosentan 500 mg två gånger dagligen under 6 dagar minskade plasmakoncentrationerna både av S-warfarin (ett CYP2C9-substrat) och R-warfarin (ett CYP3A4-substrat) med ca 29 % respektive 38 %. Klinisk erfarenhet av samtidig administrering av bosentan och warfarin hos patienter med PAH visade inga kliniskt relevanta förändringar i International Normalized Ratio (INR) eller warfarindos (utgångsvärde jämfört med slutet av de kliniska studierna). Dessutom var frekvensen av förändringarna i warfarin-dosen föranledd av förändringar av INR eller biverkningar likvärdiga hos bosentan- som hos placebobehandlade patienter. Ingen dosjustering behövs för warfarin och liknande orala antikoagulanter när bosentan sätts in, men intensifierade kontroller av INR rekommenderas, särskilt under inlednings- och upptitreringsperioden.

Simvastatin: Samtidig administrering av bosentan 125 mg två gånger dagligen under 5 dagar minskade plasmakoncentrationerna av simvastatin (ett CYP3A4-substrat) och dess aktiva β -hydroxi-syrametabolit med 34 % respektive 46 %. Plasmakoncentrationerna av bosentan påverkades inte av samtidig behandling med simvastatin. Kontroll av kolesterolnivåerna och påföljande doseringsjustering skall övervägas.

Ketokonazol: Samtidig administrering av bosentan 62,5 mg två gånger dagligen under 6 dagar och ketokonazol, en potent CYP3A4-hämmare, ökade plasmakoncentrationerna av bosentan ungefär 2 gånger. Dosjustering av Tracleer behövs ej. Även om det inte påvisats genom *in vivo*-studier, förväntas liknande ökning i plasmakoncentrationer av bosentan med de andra potenta CYP3A4-hämmarna (t.ex. itraconazol eller ritonavir). I kombination med en CYP3A4-hämmare löper dock patienter som är långsamma metaboliserare avseende CYP2C9 risk för ökning av plasmakoncentrationerna av bosentan som kan vara av högre magnitud, vilket sålunda leder till potentiellt skadliga biverkningar.

Epoprostenol: Begränsade data erhållna från en studie (AC-052-356, BREATHE-3) i vilken 10 pediatrika patienter fick kombinationen bosentan och epoprostenol tyder på att, både efter administrering av enstaka och multipla doser, C_{max} och AUC-värden för bosentan var jämförbara hos patienter med eller utan kontinuerlig infusion av epoprostenol (se avsnitt 5.1).

Sildenafil: Samtidig administrering av bosentan 125 mg två gånger dagligen (steady state) och sildenafil 80 mg tre gånger dagligen (vid steady state) givet under 6 dagar hos friska frivilliga försökspersoner resulterade i en minskning av AUC med 63% för sildenafil och en ökning av AUC för bosentan med 50%. Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering.

Tadalafil: Bosentan (125 mg två gånger dagligen) minskade tadalafils (40 mg en gång dagligen) systemiska exponering med 42 % och C_{max} med 27 % efter upprepad samadministrering. Tadalafil ändrade inte bosentans eller dess metaboliters exponering (AUC och C_{max}).

Digoxin: Samtidig administrering av bosentan 500 mg två gånger dagligen och digoxin under 7 dagar minskade AUC, C_{max} och C_{min} för digoxin med 12%, 9% respektive 23%. Mekanismen för denna interaktion kan vara induktion av P-glykoprotein. Denna interaktion är sannolikt ej kliniskt relevant.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet (teratogenicitet, embryotoxitet; se avsnitt 5.3). Det finns inga tillförlitliga data gällande behandling av gravida kvinnor med Tracleer. Risken för människa är fortfarande okänd. Tracleer är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder

Innan behandling med Tracleer initieras hos kvinnor i fertil ålder, ska frånvaron av graviditet kontrolleras, lämpliga råd om tillförlitliga preventivmetoder ges samt tillförlitlig preventivmetod påbörjas. Patienter och förskrivare ska vara medvetna om att Tracleer, p.g.a de möjliga farmakokinetiska interaktionerna, kan göra hormonella preventivmedel ineffektiva (se avsnitt 4.5). Därför skall kvinnor i fertil ålder inte använda hormonella preventivmedel (såsom orala, injicerbara, transdermala eller implanterbara medel) som enda preventivmedelsmetod, utan använda en ytterligare eller en alternativ tillförlitlig antikonceptionsmetod. Om det råder något tvivel om vilka preventivmedelsrekommendationer som ska ges till en enskild patient rekommenderas konsultation med gynekolog. Då hormonell antikonception eventuellt kan misslyckas vid Tracleerbehandling och med tanke på risken för att pulmonell arteriell hypertension allvarligt försämras vid graviditet, rekommenderas månatliga graviditetstester under behandling med Tracleer för att möjliggöra tidig upptäckt av graviditet.

Amning

Det är inte känt om bosentan utsöndras i human bröstmjölk. Amning rekommenderas inte under behandling med Tracleer.

Fertilitet

Djurstudier har visat effekter på testiklarna (se avsnitt 5.3). I en studie där man undersökt effekterna av bosentan på testikelfunktionen hos manliga PAH-patienter såg man att 8 av 24 patienter hade en minskad spermakonzentration jämfört med utgångsvärdet på åtminstone 42% efter 3 eller 6 månaders behandling med bosentan. Baserat på dessa fynd och på prekliniska uppgifter kan man inte utesluta att bosentan kan ha skadliga effekter på spermatogenesen hos män. Långsiktig påverkan på fertiliteten hos barn av manligt kön efter behandling med bosentan kan inte uteslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga specifika studier har utförts för att undersöka den direkta effekten av Tracleer på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Tracleer kan dock orsaka lågt blodtryck med symptom såsom yrsel, dimsyn eller synkope vilket kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I 20 placebo-kontrollerade studier på ett antal olika terapeutiska indikationer behandlades totalt 2486 patienter med bosentan med dagliga doser från 100 mg till 2000 mg och 1838 patienter behandlades med placebo. Behandlingstiden var i medeltal 45 veckor. Biverkningar definierades som biverkningshändelser som förekommit hos minst 1 % av patienterna som fick bosentan och med en frekvens som var minst 0,5 % högre än för placebo. De vanligast förekommande biverkningarna är huvudvärk (11,5 %), ödem / vätskeretention (13,2 %) onormala leverfunktionsprover (10,9 %) och anemi / minskat hemoglobin (9,9 %).

Behandling med bosentan har associerats med dosberoende förhöjningar av leveraminotransferaser och minskningar av hemoglobinkonzentrationer (se avsnitt 4.4).

Biverkningar som observerats i 20 placebo-kontrollerade studier och erfarenheter efter att bosentan introducerats på marknaden anges med frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Inga kliniskt relevanta skillnader i biverkningar observerades mellan det totala datasetet och de godkända indikationerna.

| Organsystem | Frekvens | Biverkning |
|------------------------------------|-----------------|--|
| Blodet och lymfsystemet | Vanliga | Anemi, minskat hemoglobin, (se avsnitt 4.4) |
| | Okänd | Anemi eller minskning i hemoglobin som kräver transfusion av röda blodkroppar ¹ |
| | Mindre vanliga | Trombocytopeni ¹ |
| | Mindre vanliga | Neutropeni, leukopeni ¹ |
| Immunsystemet | Vanliga | Överkänslighetsreaktioner (inklusive dermatit, pruritus och utslag) ² |
| | Sällsynta | Anafylaxi och/eller angioödem ¹ |
| Centrala och perifera nervsystemet | Mycket vanliga | Huvudvärk ³ |
| | Vanliga | Synkope ^{1, 4} |

| | | |
|---|---------------------|--|
| Ögon | Ingen känd frekvens | Dimsyn ¹ |
| Hjärtat | Vanliga | Hjärtklappning ^{1, 4} |
| Blodkärl | Vanliga | Blodvallning |
| | Vanliga | Hypotoni ^{1, 4} |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Vanliga | Nästappa ¹ |
| Magtarmkanalen | Vanliga | Gastroesofageal reflexsjukdom Diarré |
| Lever och gallvägar | Mycket vanliga | Onormala leverfunktionsprover (se avsnitt 4.4) |
| | Mindre vanliga | Förhöjningar i aminotransferaser i samband med hepatit (inklusive eventuell försämring av underliggande hepatit) och/eller ikterus ¹ (se avsnitt 4.4) |
| | Sällsynta | Levercirrhos, leversvikt ¹ |
| Hud och subkutan vävnad | Vanliga | Erytem |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Mycket vanliga | Ödem, Vätskeretention ⁵ |

¹ Data kommer från erfarenhet efter introduktion på marknaden, frekvenser baseras på statistisk modellering av placebo-kontrollerad klinisk data.

² Överkänslighetsreaktioner rapporterades hos 9,9% av patienterna som fick bosentan och 9,1% av patienterna som fick placebo.

³ Huvudvärk rapporterades hos 11,5 % av patienterna som fick bosentan och 9,8 % av patienterna som fick placebo

⁴ Dessa typer av reaktioner kan också bero på underliggande sjukdom.

⁵ Ödem eller vätskeretention rapporterades hos 13,2% av patienterna som fick bosentan och 10,9 % av patienterna som fick placebo.

Efter marknadsföring har sällsynta fall av oförklarad levercirrhos rapporterats efter långvarig behandling med Tracleer hos patienter med multipla samtidiga sjukdomstillstånd och läkemedelsbehandlingar. Det har också rapporterats sällsynta fall av leversvikt. Dessa fall poängterar vikten av att följa schemalagd uppföljning av leverfunktionen en gång per månad under hela behandlingstiden med Tracleer (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Okontrollerade kliniska studier hos barn:

Säkerhetsprofilen i den första pediatrika okontrollerade studien som utfördes med den filmdragerade tabletten (BREATHE-3; n=19, medianålder 10 år (åldersintervall 3-15 år), öppen studie, bosentan 2 mg/kg två gånger dagligen, behandlingstid 12 veckor) liknade den som sågs i de pivotala studierna hos vuxna patienter med PAH. I BREATHE-3 var de vanligaste biverkningarna blodvallning (21%), huvudvärk och onormala leverfunktionsprover (16% vardera).

En poolad analys på okontrollerade pediatrika studier som gjorts på patienter med PAH med den dispergerbara tablettformuleringen av bosentan 32 mg (FUTURE1/2, FUTURE 3/Extension), inkluderade totalt 100 barn som behandlats med bosentan 2 mg/kg två gånger dagligen (n=33), 2 mg/kg tre gånger dagligen (n=31) eller 4 mg/kg två gånger dagligen (n=36). Vid enrolleringen var 6 patienter mellan 3 månaders och 1 års ålder, 15 barn var mellan 1 års ålder och yngre än 2 år och 79 barn var mellan 2 års och 12 års ålder. Medianvärdet för behandlingstiden var 71,8 veckor (mellan 0,4-258 veckor).

Säkerhetsprofilen i denna poolade analys av okontrollerade pediatrika studier liknar den som observerats i de pivotala studierna på vuxna patienter med PAH förutom infektioner som rapporterades mer frekvent jämfört med vuxna (69,0% jämfört med 41,3%). Den här skillnaden i infektionsfrekvens kan delvis bero på att medianvärdet för exponeringen för den pediatrika behandlingsgruppen var längre (medianvärde 71,8 veckor) jämfört med behandlingstiden för den

vuxna behandlingsgruppen (medianvärdet 17,4 veckor). De vanligaste biverkningarna var infektioner i de övre luftvägarna (25%), pulmonieell (arterieell) hypertention (20%), nasofaryngit (17%), pyrexi (15%), kräkningar (13%), bronkit (10%), buksmärtor (10%) och diarré (10%). Det förekom inga relevanta skillnader i biverkningsfrekvens för patienter som var äldre och yngre än 2 år, detta är emellertid endast baserat på 21 barn som var yngre än 2 år, varav 6 patienter som var mellan 3 månader och 1 års ålder. Biverkningar som leverabnormaliteter och anemi/hemoglobinminskning inträffade hos 9% respektive 5% av patienterna.

I en randomiserad placebokontrollerad studie som utförts i PPHN-patienter (FUTURE-4) var totalt 13 nyfödda behandlade med den dispergerbara tablettformuleringen av bosentan med en dos på 2 mg/kg två gånger dagligen (8 patienter stod på placebo). Mediantiden för behandling med bosentan och placebo var 4,5 dagar (varierade mellan 0,5-10,0 dagar) respektive 4,0 dagar (varierade mellan 2,5-6,5 dagar). De vanligaste biverkningarna för bosentan- och placebobehandlade patienter var anemi eller hemoglobinminskning (7 respektive 2 patienter), generellt ödem (3 respektive 0 patienter) och kräkningar (2 respektive 0 patienter).

Laboratorieavvikelser

Levertestavvikelser

I det kliniska prövningsprogrammet inträffade dosberoende förhöjningar i leveraminotransferaser vanligtvis inom de första 26 behandlingsveckorna, utvecklades vanligtvis gradvis och var huvudsakligen asymptomatiska. Under tidsperioden efter marknadsföringsgodkännandet har sällsynta fall av levercirros och leversvikt rapporterats.

Mekanismen för denna biverkning är oklar. Dessa öknings i aminotransferaser kan gå tillbaka spontant under fortsatt behandling med underhållsdosen av Tracleer eller efter dosreduktion, men det kan bli nödvändigt med uppehåll eller avbrott (se avsnitt 4.4).

I de 20 sammanställda placebo-kontrollerade studierna observerades öknings i leveraminotransferaser med $3 \times \text{ULN}$ hos 11,2% av bosentanbehandlade patienter, jämfört med 2,4% av placebobehandlade patienter. Förhöjningar till $\geq 8 \times \text{ULN}$ sågs hos 3,6% av de bosentanbehandlade patienterna och 0,4% av de placebobehandlade patienterna. Förhöjningar av aminotransferaser åtföljda av förhöjt bilirubin ($\geq 2 \times \text{ULN}$) utan tecken på gallvägsobstruktion hos 0,2% (5 patienter) av de bosentanbehandlade patienterna och hos 0,3% (6 patienter) av de som fick placebo.

I den poolade analysen på 100 barn med PAH från de okontrollerade pediatrika studierna FUTURE 1/2 och FUTURE 3/Extension såg man en ökning av leveraminotransferaser $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2 % av patienterna.

I FUTURE-4 studien där 13 nyfödda med PPHN som behandlats med bosentan 2 mg/kg två gånger dagligen i mindre än 10 dagar (intervall mellan 0,5-10,0 dagar) fanns det inga fall av leveraminotransferaser $\geq 3 \times \text{ULN}$ under behandlingen, men ett fall av hepatit inträffade 3 dagar efter att bosentanbehandlingen upphört.

Hemoglobin

I de placebokontrollerade studierna med vuxna sågs en minskning i hemoglobinkoncentration till mindre än 10 g/dl hos 8,0% av de bosentanbehandlade patienterna och 3,9% av de placebobehandlade patienterna (se avsnitt 4.4).

I den poolade analysen på 100 patienter med PAH från de okontrollerade pediatrika studierna FUTURE 1/2 och FUTURE 3/Extension rapporterades en minskning i hemoglobinkoncentration från startvärdet till under 10g/dl hos 10,0% av patienterna. Ingen minskning under 8 g/dl uppkom.

I FUTURE-4 studien upplevde 6 av 13 bosentanbehandlade nyfödda barn med PPHN en minskning i hemoglobin från ett startvärde inom referensintervallet till ett värde som under behandlingen var under lägsta normalvärdet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

4.9 Överdoser

Bosentan har administrerats som enstaka dos på upp till 2.400 mg till friska personer och i doser på upp till 2.000 mg/dag i 2 månader till patienter med en annan sjukdom än pulmonell hypertension. Den vanligaste biverkningen var huvudvärk med lätt till måttlig intensitet.

Kraftig överdosering kan förorsaka uttalad hypotension, som kräver aktivt kardiovaskulärt stöd. Under tidsperioden efter marknadsföringsgodkännandet har ett fall av överdosering, där 10 000 mg Tracleer intogs av en manlig patient i tonåren, rapporterats. Hans symptom var illamående, kräkningar, hypotension, yrsel, svettningar och dimsyn. Han återhämtade sig fullständigt inom 24 timmar med blodtrycks support. Notera: bosentan avlägsnas ej genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antihypertensiva medel, ATC-kod: C02KX01

Verkningsmekanism

Bosentan är en icke selektiv endotelinreceptorantagonist (ERA) med affinitet för både endotelin A och B-receptorer (ETA och ETB). Bosentan minskar både det pulmonella och det systemiska vaskulära motståndet, vilket resulterar i förbättrad pumpfunktion utan att öka hjärtfrekvensen.

Neurohormonet endotelin-1 (ET-1) är en av de mest potenta av de kända vasokonstriktorerna och kan även främja fibros, cellproliferation, kardiell hypertrofi och ombildningar, och är pro-inflammatorisk. Dessa effekter förmedlas av endotelinbindningar till ETA- och ETB-receptorer i endotelium och vaskulära glatta muskelceller. ET-1-koncentrationerna i vävnader och plasma förhöjs vid ett antal kardiovaskulära sjukdomar och bindvävsjukdomar, inklusive PAH, sklerodermi, akut och kronisk hjärtsvikt, myokardischemi, systemisk hypertension och ateroskleros, vilket tyder på att ET-1 har en patogen roll i samband med dessa sjukdomar. Vid PAH och hjärtsvikt, vid frånvaron av endotelinreceptorantagonism, har förhöjda ET-1-koncentrationer starkt samband med sjukdomens svårighetsgrad och prognos.

Bosentan konkurrerar med bindning av ET-1 och andra ET-peptider för både ETA- och ETB-receptorer med något högre affinitet för ETA-receptorer ($K_i = 4,1\text{--}43$ nanomolar) än för ETB-receptorer ($K_i = 38\text{--}730$ nanomolar). Bosentan är en specifik antagonist till ET-receptorer och binder inte till andra receptorer.

Effekt

Djurmodeller

I djurmodeller av pulmonell hypertension minskade kronisk oral administrering av bosentan det pulmonella vaskulära motståndet och reverserade den pulmonella vaskulära och högerventrikulära hypertrofin. I en djurmodell av pulmonell fibros minskade bosentan avlagring av kollagen i lungorna.

Effekt hos vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension

Två randomiserade, dubbelblinda, multicenter och placebokontrollerade studier har gjorts på 32 (studien AC-052-351) och 213 (studie AC-052-352, [BREATHE-1]) vuxna patienter med WHO funktionsklass III–IV PAH (primär pulmonell hypertension eller pulmonell hypertension som är sekundär främst till sklerodermi). Efter 4 veckor med bosentan 62,5 mg två gånger per dag var underhållsdosen som studerades i dessa prövningar 125 mg två gånger per dag i AC-052-351 och 125 mg två gånger per dag och 250 mg två gånger per dag i AC-052-352.

Bosentan lades till patienternas pågående terapi, som kunde bestå av en kombination av antikoagulanter, vasodilatorer (t.ex. kalciumkanalblockerare), urindrivande preparat, syre och digoxin, men inte epoprostenol. Kontrollen bestod av placebo plus den befintliga terapin.

Den primära slutpunkten för var och en av studierna var förändringarna i en 6 minuters gångsträcka vid 12 veckor för den första studien och 16 veckor för den andra studien. I båda studierna resulterade behandlingen med bosentan i en signifikant förbättring av konditionen. Den placebokorrigerade ökningen i gångsträckan jämfört med utgångsvärdet var 76 meter ($p = 0,02$; t-test) och 44 meter ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U-test) vid den primära slutpunkten för varje studie. Skillnaderna mellan de två grupperna 125 mg två gånger per dag och 250 mg två gånger per dag var inte statistiskt signifikanta men det fanns en trend i riktning mot förbättrad kondition i gruppen som behandlades med 250 mg två gånger per dag.

Förbättringen av gångsträckan var märkbar efter 4 veckors behandling och var tydlig efter 8 veckors behandling och upprätthölls under upp till 28 veckor vid en dubbelblind behandling i en undergrupp till patientpopulationen.

I en retrospektiv responsanalys baserad på förändringar i gångsträcka, WHO-funktionsklass och dyspné för de 95 patienter som randomiserats till behandling med bosentan 125 mg två gånger per dag i de placebokontrollerade prövningarna, fann man att vid vecka 8 hade 66 patienter förbättrats, 22 var stabila och 7 hade försämrats. Av de 22 patienter som var stabila vecka 8 hade 6 förbättrats vid vecka 12/16 och 4 försämrats jämfört med utgångsläget. Av de 7 patienter som försämrats vid vecka 8, hade 3 förbättrats vid vecka 12/16 och 4 försämrades jämfört med utgångsläget.

Invasiva hemodynamiska parametrar utvärderades endast i den första studien. Behandling med bosentan ledde till en signifikant ökning av det kardiella indexet, associerat med en signifikant minskning av det pulmonella arteriella trycket, pulmonärt vaskulärt motstånd och medeltryck i höger förmak.

En minskning av symptom för PAH observerades med bosentan-behandlingen. Dyspnémätningarna under gångtesterna visade en förbättring hos bosentan-behandlade patienter. I studien AC-052-352 klassificerades 92% av de 213 patienterna vid studiestarten som WHO funktionsklass III och 8% som klass IV. Behandlingen med bosentan ledde till en förbättrad WHO-klass för 42,4% av patienterna (placebo 30,4%). Den totala förändringen i WHO-klassificeringen under båda studierna var signifikant bättre bland bosentanbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter. Behandling med bosentan associerades med en signifikant minskning av den kliniska försämringsfrekvensen jämfört med placebo efter 28 veckor (10,7% respektive 37,1%, $p = 0,0015$).

I en randomiserad, dubbelblind, multicenter, placebo-kontrollerad studie (AC-052-364; [EARLY]), fick 185 PAH patienter i WHO funktionsklass II (med en 6-minuters gångsträcka vid baseline på 435 meter) bosentan 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor följt av 125 mg två gånger dagligen ($n = 93$), eller placebo ($n = 92$) under 6 månader. Inkluderade patienter var naiva avseende PAH-behandling ($n = 156$) eller stod på en stabil dos sildenafil ($n = 29$). De två primära (co-primary) endpoints var procentuell förändring från baseline av PVR och förändring från baseline av 6-minuters gångsträcka jämfört med månad 6 för behandlingsgruppen jämfört med placebo. Tabellen nedan beskriver de i protokollet fördefinierade analyserna.

| | PVR (dyn•sek/cm ⁵) | | 6-minuters gångsträcka (m) | |
|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
| | Placebo (n=88) | Bosentan (n=80) | Placebo (n=91) | Bosentan (n=86) |
| Baseline (BL); medelvärde (SD) | 802 (365) | 851 (535) | 431 (92) | 443 (83) |
| Förändring från BL; medelvärde (SD) | 128 (465) | -69 (475) | -8 (79) | 11 (74) |
| Behandlingseffekter | -22,6% | | 19 | |
| 95% CL | -34, -10 | | -4, 42 | |
| P-värde | < 0,0001 | | 0,0758 | |

CL = konfidensnivå, PVR = pulmonell vaskulär resistens, SD = standardavvikelse

Behandling med bosentan associerades med en minskning i frekvensen av klinisk försämring, definierad som ett sammansatt mått av symtomatisk progression, sjukhusinläggning pga. PAH och död, jämfört med placebo (proportionell risk reduktion 77%, 95% konfidensintervall [CI] 20–94%, $p = 0,0114$). Behandlingseffekten drevs av en förbättring i komponenten symtomatisk progression. En sjukhusinläggning p.g.a. försämring i PAH kunde noteras i bosentangruppen jämfört med tre sjukhusinläggningar i placebogruppen. Endast en patient dog i vardera behandlingsgruppen under den 6 månader långa dubbelblinda studieperioden, och därför kan ingen slutsats dras gällande överlevnad.

Långtidsdata genererades från alla de 173 patienterna som behandlades med bosentan i den kontrollerade fasen och/eller överfördes från placebo till bosentan i den öppna förlängningsfasen av EARLY-studien. Medeldurationen för exponeringen för bosentanbehandling var $3,6 \pm 1,8$ år (upp till 6,1 år), med 73% av patienterna behandlade under minst 3 år och 62% under minst 4 år. Patienterna kunde få ytterligare PAH-behandling efter behov i den öppna förlängningen. Majoriteten av patienterna diagnostiserades som idiopatisk eller ärftlig PAH (61%). Sammantaget förblev 78% av patienterna i funktionsklass II. Kaplan-Meier-uppskattningar av överlevnad var 90% och 85%, 3 respektive 4 år efter behandlingsstart. Vid samma tidpunkter förblev 88% respektive 79% av patienterna fria från PAH-försämring (definierat som dödsfall av alla orsaker, lungtransplantation, förmaksseptostomi eller påbörjande av intravenös eller subkutan prostanoïdbehandling). De relativa bidragen från tidigare placebobehandling i dubbelblindfasen och av andra läkemedel som satts in under den öppna förlängningen är okända.

I en prospektiv, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie AC-052-405 [BREATHE-5]) fick patienter, med PAH WHO funktionsklass III och Eisenmengerfysiologi relaterad till kongenital hjärtsjukdom, bosentan 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor och sedan 125 mg två gånger dagligen i ytterligare 12 veckor ($n = 37$), av vilka 31 hade en huvudsakligen höger till vänster, tvåvägshunt. Det primära syftet var att visa att bosentan inte försämrade syresättningen. Efter 16 veckor ökade syremättnaden i den bosentan behandlade gruppen med 1,0% (95% CI – 0,7%–2,8%) jämfört med placebogruppen ($n=17$), vilket visar att bosentan inte försämrade syresättningen. Den genomsnittliga pulmonella vaskulära resistensen minskade signifikant i den bosentanbehandlade gruppen (en övervägande effekt observerades i den subgrupp av patienter som hade en intrakardiell tvåvägshunt). Efter 16 veckor var den placebokorrigerade ökningen av 6 minuters gångsträcka 53 meter ($p = 0,0079$), vilket återspeglar en förbättring av ansträngningskapaciteten. 26 patienter fortsatte erhålla bosentan under den öppna förlängningsfasen på 24 veckor (AC-052-409) av BREATHE-5-studien (medelvärde för behandlingsperiodens längd = $24,4 \pm 2,0$ veckor) med generellt sett bibehållen effekt.

En öppen, icke-jämförande studie (AC-052-362 BREATHE 4) genomfördes på 16 patienter med PAH, WHO funktionsklass III, relaterad till HIV-infektion. Patienterna behandlades med bosentan 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor följt av 125 mg två gånger dagligen i ytterligare 12 veckor. Efter 16 veckors behandling visades signifikanta förbättringar i ansträngningskapacitet: i genomsnitt ökade 6-minuters-gångsträckan med +91,4 meter, från 332,6 meter i genomsnitt vid studiestart ($p < 0,001$). Ingen formell slutsats kan dras gällande bosentans påverkan på antiretrovirala mediciners effekt (se även avsnitt 4.4).

Det finns inga studier med syfte att visa fördelaktig effekt på överlevnad vid Tracleer-behandling.

Emellertid har långtidsregistrering av vitalstatus gjorts hos alla 235 patienter som behandlats med bosentan i de två pivotala, placebo-kontrollerade studierna (AC-052-351 och AC-052-352) och/eller dessas två okontrollerade, öppna förlängningsstudier. I medel var tiden för bosentanexponering $1,9 \pm 0,7$ år; (min: 0,1; max: 3,3 år) och patienterna observerades i medel $2,0 \pm 0,6$ år. Majoriteten av patienterna hade diagnosen primär pulmonell hypertension (72%) och befann sig i WHO funktionsklass III (84%). För hela denna population var Kaplan-Meier-uppskattningen för överlevnad 93% och 84%, 1 respektive 2 år efter start av behandling med bosentan. I subgruppen av patienter med PAH sekundärt till systemisk skleros var uppskattad överlevnad lägre. Denna uppskattning skulle kunna vara påverkad av påbörjad epoprostenolbehandling hos 43 av 235 patienter.

Studier utförda på barn med pulmonell arteriell hypertension

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan filmdragerade tabletter utvärderades i en öppen, icke-kontrollerad studie på 19 pediatrika patienter med PAH som var i åldern 3 till 15 år. Den här studien var primärt designad som en farmakokinetisk studie (se avsnitt 5.2). Patienterna hade primär pulmonell hypertension (10 patienter) eller PAH i samband med kongenital hjärtsjukdom (9 patienter) och hade vid baseline WHO funktionsklass II (n=15, 79%) eller klass III (n=4, 21%). Patienterna fördelades i tre grupper baserat på kroppsvikt och doserades med ungefär 2 mg/kg bosentan två gånger dagligen under 12 veckor. Hälften av patienterna i respektive grupp behandlades redan med intravenös epoprostenol och epoprostenoldosen behölls konstant under hela studietiden.

Hemodynamik mättes hos 17 patienter. Medelökningen från baseline i indexerad hjärtminutvolym (cardiac index) var $0,5$ l/min/m², medeltrycket i arteria pulmonalis minskade med 8 mm Hg och PVR minskade med i medeltal 389 dyn·sek·cm⁻⁵. Dessa hemodynamiska förbättringar var likartade med eller utan samtidig administrering av epoprostenol. Förändringarna i ansträngningsrelaterade testparametrar under vecka 12 jämfört med baseline var mycket varierande och ingen var signifikant.

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

FUTURE 1 var en öppen, icke-kontrollerad studie som utfördes med den dispergerbara tablettformuleringen av bosentan och administrerades med en underhållsdos på 4 mg/kg två gånger dagligen till 36 patienter från 2 till 11 års ålder. Den var primärt designad som en farmakokinetiskstudie (se avsnitt 5.2). Vid behandlingsstart hade patienterna idiopatisk PAH (31 patienter [86%]) eller familjär PAH (5 patienter [14%]) och hade WHO funktionsklass II (n=23, 64%) eller klass III (n=13, 36%). I FUTURE 1 studien var medianvärdet för exponering av studieläkemedel 13,1 veckor (varierade mellan 8,4 till 21,1 veckor). I den icke-kontrollerade extensionsfas-studien FUTURE 2 gavs 33 av dessa patienter fortsatt behandling med bosentan dispergerbar tablett med en dos på 4 mg/kg två gånger dagligen under en behandlingstid som hade medianvärde 2,3 år (varierade mellan 0,2 till 5,0 år). Vid baseline av FUTURE 1 tog 9 patienter epoprostenol. 9 patienter hade nyligen börjat på PAH-specifik medicinering under studien. Kaplan-Meier-uppskattningen för att vara händelsefri för försämring av PAH (död, lungtransplantation eller sjukhusvård på grund av försämrad PAH) vid 2 år var 78,9%. Kaplan-Meier-uppskattningen för total överlevnad vid 2 år 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

I denna öppna randomiserade studie med bosentan 32 mg dispergerbar tablett var 64 barn med stabil PAH i åldern 3 månader till 11 år randomiserade till 24 veckors bosentanbehandling på 2 mg/kg två gånger dagligen (n=33) eller 2 mg/kg tre gånger dagligen (n=31). 43 (67,2%) var ≥ 2 år till 11 år gamla, 15 (23,4%) var mellan 1 till 2 års ålder och 6 (9,4%) var mellan 3 månader och 1 år gamla. Studien var primärt designad att vara en farmakokinetisk studie (se avsnitt 5.2) och effekt-endpoints hade endast ett undersökande syfte. Enligt Dana Point klassificeringen var etiologin för PAH idiopatisk PAH (46%), ärftlig PAH (3%), associerad PAH efter korrigerande hjärtoperation (38%) och PAH-relaterad till kongenital hjärtsjukdom med systemisk till pulmonell shunt inkluderat Eisenmenger syndrom (13%). Vid behandlingsstart var patienterna i WHO funktionsklass I (n=19, 29%), klass II (n=27, 42%) eller klass III (n=18, 28%). Vid studiestart behandlades patienterna med PAH-läkemedel (vanligast var behandling med enbart fosfodiesteras typ-5-hämmare [sildenafil] [35,9%], behandling med enbart bosentan [10,9%] och kombinationsbehandling med bosentan, iloprost och sildenafil [10,9%]) och patienterna fortsatte PAH-behandling under studien.

Vid studiestart hade mindre än hälften av patienterna som inkluderats i studien behandlats med bosentan som monoterapi (45,3%=[29/64]) utan att kombineras med andra PAH-läkemedel. 40,6% (26/64) fortsatte med bosentan som monoterapi under studiens 24 veckor utan att erfarit försämring av PAH. Analys på den globala studiepopulationen som inkluderats (64 patienter) visade att majoriteten förblev åtminstone stabila (dvs. utan försämring) baserat på icke-pediatrisk specifik WHO funktionsklassbedömning under behandlingsperioden (97% två gånger dagligen, 100% tre gånger dagligen) och läkarnas globala kliniska intryck (94% två gånger dagligen, 93% tre gånger dagligen). Kaplan-Meier-uppskattning för att vara händelsefri för försämring av PAH (död, lungtransplantation eller sjukhusvård för PAH försämring) vid vecka 24 var 96,9% för två gånger dagligen och 96,7% för tre gånger dagligen.

Det fanns inga tecken på bättre klinisk effekt för dosering av 2 mg/kg tre gånger dagligen jämfört med en dosering av 2 mg/kg två gånger dagligen.

Studie som utförts på nyfödda med ihållande pulmonell hypertension i nyfödda (PPHN):

FUTURE 4 (AC-052-391)

Detta var en dubbelblind placebokontrollerad, randomiserad studie med prematura eller fullgångna nyfödda barn (gestationsålder 36-42 veckor) med PPHN. Patienter med suboptimalt svar på inhalerad kväveoxid (iNO) trots minst 4 timmars kontinuerlig behandling blev, via ventrikelsond, behandlade i högst 14 dagar med bosentan dispenserbara tabletter 2 mg/kg två gånger dagligen (N=13) eller placebo (N=8) som tilläggsbehandling till iNO tills fullständig avvänjning från iNO uppnått eller tills behandlingen misslyckades (definierat som behov av extrakorporeal membransyresättning [ECMO]) eller initiering av alternativt pulmonellt kärilvidgande medel).

Medianvärde för exponering av studieläkemedel var 4,5 dagar (varierade mellan 0,5-10,0 dagar) för bosentangruppen och 4,0 dagar (varierade mellan 2,5-6,5 dagar) för placebogrupper.

Resultaten visade inte på någon ytterligare fördel med bosentan för denna population:

- Mediantiden för fullständig avvänjning från iNO var 3,7 dagar (95% konfidensnivå [CL] 1,17; 6,95) för bosentan och 2,9 dagar (95% CL 1,26; 4,23) för placebo (p=0,34)
- Mediantiden för fullständig avvänjning från mekanisk ventilering var 10,8 dagar (95% CL 3,21; 12,21 dagar) för bosentan och 8,6 dagar (95% CL 3,71; 9,66 dagar) för placebo (p=0,24).
- För en patient i bosentangruppen misslyckades behandlingen (behov av ECMO i enlighet med vad som definierats i protokollet) vilket förklarades inom 8 timmar efter första dosen av studieläkemedel baserat på index för syresättning. Patienten återhämtade sig inom uppföljningsperioden på 60 dagar.

Kombination med epoprostenol

Kombinationen av bosentan och epoprostenol har studerats i två studier: AC-052-355 (BREATHE-2) och AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 var en multicenter, randomiserad, dubbel-blind, parallellgruppsstudie av bosentan jämfört med placebo hos 33 patienter med uttalad PAH som samtidigt erhöll epoprostenolbehandling. AC-052-356 var en öppen och icke-kontrollerad studie; 10 av de 19 pediatrika patienterna behandlades samtidigt med bosentan och epoprostenol under 12-veckorsstudien. Säkerhetsprofilen av kombinationen var ej skild från den som kan förväntas vid behandling med varje enskild komponent och kombinationsterapi var vältolererad hos barn och vuxna. Den kliniska fördelen med kombination har ej visats.

Systemisk skleros med digitala sår

Två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier har utförts på 122 (studie AC-052-401[RAPIDS-1]) och 190 (studie AC-052-331 [RAPIDS-2]) vuxna patienter med systemisk skleros och digitala sår (antingen pågående digitala sår eller en anamnes med digitala sår under det föregående året). I studie AC-052-331, skulle patienterna ha minst ett nyligen tillkommet digitalt sår, och genomgående i de två studierna hade 85 % av patienterna besvär med pågående digitala sår vid baseline. Efter 4 veckor med bosentan 62,5 mg två gånger dagligen, var underhållsdosen som

studerades i dessa båda studier 125 mg två gånger dagligen. Längden på den dubbelblinda behandlingen var 16 veckor i studie AC-052-401, och 24 veckor i studie AC-052-331.

Bakgrundsbehandling för systemisk skleros och digitala sår var tillåten om denna förblev oförändrad från minst en månad före starten av behandlingen och under den dubbelblinda studieperioden.

Antalet nya digitala sår från baseline till slutet av studien var primär endpoint i bägge studierna. Behandling med bosentan gav färre nya digitala sår under behandlingstiden jämfört med placebo. I studie AC-052-401, under 16 veckor med dubbelblind behandling, utvecklade patienterna i bosentangruppen 1,4 nya digitala sår i medeltal jämfört med 2,7 nya digitala sår i placebogruppen ($p=0,0042$). I studie AC-052-331, under 24 veckor med dubbelblind behandling, var motsvarande siffror 1,9 jämfört med 2,7, i respektive grupp ($p=0,0351$). I bägge studier, hade patienter på bosentan mindre sannolikhet att utveckla multipla nya digitala sår under studien, och det tog längre tid att utveckla varje nytt efterföljande digitalt sår än för de som stod på placebo. Effekten av bosentan på minskningen av antalet nya digitala sår var mer uttalad hos patienter med multipla digitala sår.

Ingen effekt av bosentan på tiden till läkning av digitala sår sågs i någon av studierna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för bosentan har framförallt dokumenterats hos friska personer. Begränsade data hos patienter visar att exponeringen för bosentan hos vuxna patienter med PAH är cirka 2 gånger högre än hos friska vuxna.

Hos friska personer, uppvisar bosentan dos- och tidsberoende farmakokinetik. Clearance och distributionsvolym minskar med ökade intravenösa doser och ökar med tid. Efter oral administrering är den systemiska exponeringen dosproportionell upp till 500 mg. Vid högre orala doser ökar C_{max} och AUC mindre än proportionellt till dosen.

Absorption

Hos friska försökspersoner är den absoluta biotillgängligheten av bosentan uppskattningsvis 50% och påverkas inte av mat. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 3–5 timmar.

Distribution

Bosentan binds i hög grad (> 98 %) till plasmaproteiner, huvudsakligen albumin. Bosentan penetrerar inte erythrocyter.

En distributionsvolym på cirka 18 liter konstaterades efter en intravenös dos på 250 mg.

Metabolism och eliminering

Efter en enstaka intravenös dos på 250 mg var clearance 8,2 l/timme. Den terminala elimineringshalveringstiden ($t_{1/2}$) är 5,4 timmar.

Efter upprepad dosering minskar plasmakoncentrationerna för bosentan gradvis till 50–65% av de som observerats efter enkeldosadministreringar. Denna minskning beror sannolikt på autoinduktion av metaboliserande leverenzymmer. Ett steady-state-förhållande nås inom 3–5 dagar.

Bosentan elimineras genom biliär utsöndring efter metabolism i levern genom cytokrom P450-isoenzymerna, CYP3A4 och CYP2C9. Mindre än 3 % av en tillförd oral dos återfinns i urin.

Bosentan bildar tre metaboliter, och bara en av dessa är farmakologiskt aktiv. Denna metabolit utsöndras huvudsakligen oförändrad via gallan. Hos vuxna patienter är exponeringen för den aktiva metaboliten större än hos friska personer. Hos patienter med tecken på kolestas kan exponeringen för den aktiva metaboliten vara ökad.

Bosentan är en inducerare av CYP2C9 och CYP3A4 och möjligen även CYP2C19 och P-glykoprotein. *In vitro* hämmar bosentan gallsaltutförselpumpen i hepatocytkulturer.

In vitro-data visade att bosentan inte hade någon relevant hämmande effekt på de testade CYP-isoenzymerna (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Följaktligen förväntas inte bosentan höja plasmakoncentrationerna av läkemedel som metaboliseras av dessa isoenzymer.

Jämförelse mellan beredningsformer

I en farmakokinetisk crossover-studie (AC-052-116), fick 16 friska vuxna försökspersoner 62,5 mg bosentan i form av 62,5 mg filmdragerad tablett eller 64 mg bosentan i form av 32 mg dispergerbara tabletter. Efter behandling med den dispergerbara tablett var exponeringen för bosentan lägre än med filmdragerade tablett (förhållandet mellan geometriska medelvärden för $AUC_{0-\infty}$ 0,87 [90% CI: 0,78, 0,97]). T_{max} och $t_{1/2}$ för bosentan påverkades inte signifikant av beredningsformen.

Farmakokinetik i speciella populationer

Bosentans farmakokinetik förväntas inte att påverkas av kön, vikt, ras eller ålder i den vuxna populationen i någon väsentlig omfattning baserat på det undersökta intervallet för varje variabel.

Barn

Farmakokinetiken hos pediatrika patienter har studerats i fyra kliniska studier (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 och FUTURE-4 se avsnitt 5.1). På grund av begränsad data för barn yngre än 2 år förblir farmakokinetiken icke-välkaraktäriserad för denna åldersgrupp.

Studie AC-052-356 (BREATHE-3) utvärderade farmakokinetiken efter enstaka och multipla orala doser av bosentan i form av filmdragerade tabletter hos 19 barn i åldern 3 till 15 år med PAH med dosering efter kroppsvikt med 2 mg/kg två gånger dagligen. I den här studien minskade exponeringen för bosentan med tiden på ett sätt förenligt med de kända auto-inducerande egenskaper som bosentan har. Medelvärden för AUC (CV%) för bosentan hos pediatrika patienter behandlade med 31,25 mg, 62,5 mg eller 125 mg två gånger dagligen var 3496 (49), 5428 (79), och 6124 (27) ng·h/ml, och lägre än det värde på 8149 (47) ng·h/ml som observerats hos vuxna patienter med PAH som erhöll 125 mg två gånger dagligen. Vid steady-state var den systemiska exponeringen hos pediatrika patienter som vägde 10-20 kg 43%, 20-40 kg 67% och > 40kg 75% av motsvarande systemiska exponering hos vuxna.

I studie AC-052-365 (FUTURE 1) administrerades dispergerbara tabletter hos 36 barn med PAH i åldersgruppen 2 till 11 år. Ingen dosproportionalitet sågs då plasmakoncentrationerna av bosentan vid steady-state var likvärdiga vid orala doser på 2 och 4 mg/kg (AUC_{τ} : 3577 ng·h/ml för 2 mg/kg två gånger dagligen och 3371 ng·h/ml för 4 mg/kg två gånger dagligen). Den genomsnittliga exponeringen för bosentan hos dessa pediatrika patienter var ungefär hälften av exponeringen hos vuxna vid 125 mg två gånger dagligen som underhållsdos men visade en stor överlappning med resultaten hos vuxna.

I studie AC-052-373 (FUTURE 3) som utvärderade dispergerbara tabletter var exponeringen av bosentan hos patienter som behandlades med 2 mg/kg två gånger dagligen jämförbar med exponeringen i FUTURE 1-studien. I den totala populationen (n = 31) resulterade 2 mg/kg två gånger dagligen i en daglig exponering av 8535 ng·h/mL; AUC_{τ} var 4268 ng·h/mL (CV: 61%). Hos patienter mellan 3 månader och 2 års ålder var den dagliga exponeringen 7879 ng·h/ml; AUC_{τ} var 3939 ng·h/mL (CV: 72%). Hos patienter mellan 3 månader till 1 års ålder (n = 2), var AUC_{τ} 5914 ng·h/mL (CV: 85%) och hos patienter 1 till 2 år (n = 7) var AUC_{τ} 3507 ng·h/mL (CV: 70%). Hos patienter som var äldre än 2 år (n = 22) var den dagliga exponeringen 8820 ng·h/mL; AUC_{τ} var 4410 ng·h/mL (CV: 58%). Dosering med 2 mg/kg bosentan tre gånger dagligen ökade inte exponeringen, daglig exponering var 7275 ng·h/mL (CV: 83%, n = 27).

Baserat på resultaten i studierna BREATHE-3, FUTURE 1 och FUTURE 3, verkar det som om exponeringen för bosentan når en plåtå vid lägre doser hos barn än hos vuxna, och att högre doser än 2 mg/kg två gånger dagligen (4 mg/kg två gånger dagligen eller 2 mg/kg tre gånger dagligen) inte resulterar i större exponering för bosentan hos barn.

I studie AC-052-391 (FUTURE 4) som gjorts på nyfödda ökade bosentankoncentrationerna sakta och kontinuerligt över det första dosintervallet, vilket resulterade i en låg exponering (AUC_{0-12} i helblod: 164 ng·h/mL, n = 11). Vid steady-state var AUC_T i helblod 6165 ng·h/mL (CV: 133%, n = 7) vilket liknar den exponering som setts hos vuxna PAH patienter som fått 125 mg två gånger dagligen och om man räknar med ett distributionsförhållande blod/plasma på 0,6.

Det är okänt om dessa fynd har några konsekvenser beträffande hepatotoxicitet. Kön och samtidig användning av intravenöst epoprostenol hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken hos bosentan.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) har inga relevanta förändringar i farmakokinetiken observerats. Steady-state AUC för bosentan var 9% högre och AUC för den aktiva metaboliten, Ro 48-5033 var 33% högre hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion än hos friska frivilliga.

Effekten av moderat nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) på bosentans och dess primära metabolit Ro 48-5033:s farmakokinetik undersöktes i en studie på 5 patienter med pulmonell hypertension associerad med portal hypertension och nedsatt leverfunktion i Child-Pugh klass B, samt 3 patienter med PAH av andra orsaker och normal leverfunktion. Hos patienterna med nedsatt leverfunktion i Child-Pugh klass B var den genomsnittliga (95% CI) steady-state AUC för bosentan 360 (212-613) ng·h/ml, dvs. 4,7 gånger högre, och den genomsnittliga (95% CI) steady-state AUC för den aktiva metaboliten Ro 48-5033 var 106 (58,4-192) ng·h/ml, dvs. 12,4 gånger högre än hos patienterna med normal leverfunktion (bosentan: genomsnittligt [95% CI] AUC: 76,1 [9,07-638] ng·h/ml; Ro 48-5033: genomsnittligt [95% CI] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng·h/ml). Även om antalet inkluderade patienter var begränsat och med stor variabilitet, så tyder dessa data på en markant ökning av exponering för bosentan och dess primära metabolit Ro 48-5033 hos patienter med moderat nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B).

Bosentans farmakokinetik har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion i Child-Pugh klass C. Tracleer är kontraindicerat för patienter med moderat till svårt nedsatt leverfunktion, dvs. Child-Pugh klass B eller C (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance på 15-30 ml/min) minskade plasmakoncentrationerna av bosentan med ca 10%. Plasmakoncentrationerna av de tre metaboliterna ökade med ungefär det dubbla hos dessa patienter jämfört med personer med normal njurfunktion. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns ingen specifik klinisk erfarenhet av patienter som genomgår dialys. Baserat på fysikaliskt kemiska egenskaper och den höga graden av proteinbindning förväntas inte att bosentan avlägsnas ur cirkulationen med dialys i någon signifikant utsträckning (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En 2-årig karcinogenicitetsstudie på möss visade en ökad kombinerad förekomst av hepatocellulära adenom och karcinom hos hanmöss, men inte hos honmöss, vid plasmakoncentrationer cirka 2 till 4 gånger de plasmakoncentrationer som uppnåddes vid den terapeutiska dosen för människor. En liten signifikant ökning av den kombinerade förekomsten av tyreoida follikulära celladenom och karcinom noterades hos hanråttor, men inte hos honråttor, efter oral administration av bosentan under 2 år, vid plasmakoncentrationer ungefär 9 till 14 gånger högre än den terapeutiska plasmakoncentrationen i människa. Bosentan var negativt i tester för genotoxicitet. Det fanns tecken på en viss tyreoid

hormonell obalans i råttor behandlade med bosentan. Däremot fanns inga tecken på att bosentan påverkar sköldkörtelfunktionen (tyreoxin, TSH) hos människor.

Bosentans effekt på mitokondriefunktion är okänd.

Bosentan är teratogent i råttor vid plasmanivåer 1,5 gånger högre än de plasmakoncentrationer som uppnås vid den terapeutiska dosen för människor. Teratogena effekter, däribland missbildningar av huvud och ansikte och av de större kärlen var dosberoende. Likheter i missbildningsmönstret observerade med andra ET-receptorantagonister och i ET knock-outmöss tyder på en klasseffekt. Vederbörlig försiktighet skall iaktas när det gäller kvinnor i fertil ålder (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.6).

Utveckling av testikulär tubulär atrofi och försämrad fertilitet har kopplats samman med kronisk administrering av endotelinreceptorantagonister i råttor.

I fertilitetsstudier på han- och honråttor noterades inga effekter på spermieantal, motilitet och viabilitet, eller på parningsförmåga eller fertilitet vid exponering av 21 respektive 43 gånger den förväntade terapeutiska nivån för människor. Ej heller noterades någon effekt på utveckling av preimplantationsembryo eller på implantation.

Något ökad incidens för testikulär tubulär atrofi sågs hos råttor som fått bosentan oralt i doser så låga som 125 mg/kg/dag (ungefär 4 gånger den högsta rekommenderade dosen för människor [MRHD] och den lägsta dosen som testats) under två år men inte vid doser så höga som 1.500 mg/kg/dag (ungefär 50 gånger så mycket som MRHD) under 6 månader. I en toxicitetsstudie på juvenila råttor, då råttor behandlades från dag 4 *post partum* till vuxen ålder sågs en minskning av absolut vikt av testiklar och bitestiklar och minskat antal spermier i bitestiklarna efter avvänjning. NOAEL var 21 gånger (vid dag 21 *post partum*) och 2,3 gånger (day 69 *post partum*) den mänskliga terapeutiska exponeringen.

Ingen effekt på allmän utveckling, tillväxt, sensorisk- och kognitiv funktion och fortplantningsförmåga sågs vid 7 (hanar) och 19 (honor) gånger mänsklig terapeutisk exponering vid dag 21 *post partum*. Vid vuxen ålder (dag 69 *post partum*) sågs ingen effekt på bosentan vid 1,3 (hanar) och 2,6 (honor) gånger den terapeutiska exponeringen hos barn med PAH.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin
Kalicumvätefosfat vattenfritt
Kroskarmellosnatrium
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Vinsyra
Tutti-frutti-arom
Aspartam (E951)
Acesulfamkalium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

Återstående delar av en delad dispergerbar tablett kan förvaras vid rumstemperatur och skall användas inom 7 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/Aluminium riv-tryck-bliester innehållande 14 dispergerbara tabletter.
Kartongen innehåller 56 dispergerbara tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den dispergerbara tabletten är förpackad i en barnsäker bliester.

En dispergerbar tablett kan lösas i vatten och ger en flytande medicin, genom att tabletten läggs i lite vatten på en sked med tillräckligt mycket vatten för att täcka hela tabletten. När tabletten har lösts upp helt ska vätskan ges till patienten.

Vid behov kan den dispergerbara tabletten delas genom att man bryter den längs skårorna som är präglade i ytan. Håll tabletten mellan tummen och pekfingret på vardera sidan om en av skårorna, med skåran uppåt och bryt tabletten längs skåran (se figur nedan)



Återstående delar av en delad dispergerbar tablett kan förvaras vid rumstemperatur och skall användas inom 7 dagar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/220/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 15 Maj 2002

Datum för den senaste förnyelsen: 20 april 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV
Bedrijvenlaan 1
2800 Mechelen
Belgien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter, inklusive leverrapporter, för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten.
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Kontrollerat distributionssystem:

Innehavaren av godkännandet för försäljning skall överenskomma om detaljer avseende ett kontrollerat distributionssystem med den nationella läkemedelsmyndigheten och måste implementera

ett sådant nationellt program för att i förväg säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som ämnar förskriva och/eller ge Tracleer får en uppsättning med förskrivar-information som skall innehålla följande:

- Information om Tracleer
- Patientbroschyr/Patientkort

Informationen som ges om Tracleer skall innehålla följande viktiga punkter:

- Att Tracleer är teratogent hos djur.
 - Användning till gravida är kontraindicerad.
 - Behovet av effektiv kontraception.
 - Att det finns en interaktion med hormonella preventivmedel.
 - Graviditetstest varje månad för kvinnor i fertil ålder rekommenderas.
- Att Tracleer är hepatotoxiskt.
 - Tracleer skall inte användas vid Child Pugh klass B eller C, dvs. måttlig till svår leverpåverkan.
 - Behov att utföra leverfunktionstester:
 - Innan behandling inleds.
 - Varje månad under hela behandlingstiden.
 - Två veckor efter varje dosökning.
 - Behov av noggrann övervakning av leverfunktion och dosjustering om nivåerna stiger över $3 \times$ övre normalgränsen (ULN):
 - > 3 och $\leq 5 \times$ ULN: Bekräfta nivåerna och om debekräftas, minska den dagliga dosen, eller avbryta behandlingen, och kontrollera leverfunktionen minst varannan vecka.
 - > 5 och $\leq 8 \times$ ULN: Bekräfta nivåerna och om debekräftas, avbryta behandlingen, kontrollera leverfunktionen minst varannan vecka. Under ovanstående omständigheter och om nivåerna återgår till desamma som före behandlingen, kan fortsatt behandling med eller återinsättande av Tracleer övervägas.
 - $> 8 \times$ ULN eller något av ovanstående tillsammans med kliniska symtom på leverskada: Behandlingen måste avslutas och Tracleer bör inte återinsättas.
- Att behandling med Tracleer associeras med en minskning av hemoglobin.
 - Behov av blodprover:
 - Innan behandling inleds.
 - Varje månad under de första 4 månaderna.
 - Därefter kvartalsvis.
- Att behandling med Tracleer kan vara associerad med minskat spermieantal.
- Att samtidig administrering av Tracleer tillsammans med ciclosporin är kontraindicerad.

Patientinformationen skall innehålla följande information:

- Att Tracleer är teratogent hos djur.
- Att gravida kvinnor inte får ta Tracleer.
- Att fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmetoder.
- Att enbart avända hormonella preventivmedel inte är effektivt.
- Behovet av regelbundna graviditetstester.
- Att Tracleer sänker hemoglobinnivåer och behovet av regelbundna blodprover.
- Att Tracleer är hepatotoxiskt och behovet av regelbunden övervakning av leverfunktion.

Patientkortet:

- Patientkort som syftar specifikt till att främja patientens medvetenhet för behovet av regelbundna blodprover för leverfunktionstest.
- Patientkort som syftar specifikt till att informera patienterna om betydelsen av att förhindra graviditet och för att säkerställa att verksamt preventivmedel används.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

| Beskrivning | Förfalldatum |
|---|---------------------|
| Icke-interventionssäkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): Studie AC-052-516: Sjukdomsegenskaper och utfall av pulmonell arteriell hypertension hos barn och ungdomar i verkliga kliniska miljöer, för att samla in ytterligare data avseende långsiktig säkerhet och effekt hos barn med PAH (systematisk genomgång av prospektiva observationsregister) | Inskick vart 3:e år |

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG MED 14, 56 OCH 112 TABLETTER**

YTTRE KARTONG/BLISTER

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Tracleer 62,5 mg filmdragerade tabletter

bosentan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 62,5 mg bosentan (som monohydrat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter

56 filmdragerade tabletter

112 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tracleer 62,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG MED 56 OCH 112 TABLETTER**

YTTRE KARTONG/BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tracleer 125 mg filmdragerade tabletter

bosentan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 125 mg bosentan (som monohydrat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 filmdragerade tabletter

112 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tracleer 125 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG MED 56 TABLETTER**

YTTRE KARTONG/BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Tracleer 32 mg dispergerbara tabletter

bosentan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dispergerbar tablett innehåller 32 mg bosentan (som monohydrat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Aspartam (E951), se bipacksedeln för ytterligare information

Aspartam (E951) kan vara skadligt för personer med fenylketonuri

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 dispergerbara tabletter (14x 4)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/220/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tracleer 32 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN
KARTONG MED 56 TABLETTER**

YTTRE KARTONG & FLASKETIKETT/ FLASKOR

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Tracleer 62,5 mg filmdragerade tabletter

bosentan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 62,5 mg bosentan (som monohydrat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

Används inom 30 dagar efter öppnandet

Datum för öppnande:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/220/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tracleer 62,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN
KARTONG MED 56 TABLETTER**

YTTRE KARTONG & FLASKETIKETT/ FLASKOR

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Tracleer 125 mg filmdragerade tabletter

bosentan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 125 mg bosentan (som monohydrat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

56 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Svälj inte torkmedlet

8. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

Används inom 30 dagar efter öppnandet

Datum för öppnande:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/220/008

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Tracleer 125 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tracleer 62,5 mg tabletter

bosentan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag Int

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tracleer 125 mg tabletter

bosentan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag Int

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tracleer 32 mg dispergerbara tabletter

bosentan

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag Int

3. UTGÅNGSDATUM

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

PATIENTKORT

((Framsida))

Viktiga säkerhetspåminnelser för patienter som tar Tracleer (bosentan)

Detta kort innehåller viktig information om Tracleer. Vänligen läs detta kort noggrant innan du börjar din behandling med Tracleer.

Ditt namn: _____

Ordinerande läkare: _____

Om du har frågor om Tracleer, fråga din läkare.

Janssen-Cilag International NV

((Insida 1))

Om du är en kvinna i fertil ålder ska du läsa denna sida noggrant**Graviditet**

Tracleer kan skada utvecklingen av fostret. Därför ska du inte ta Tracleer om du är gravid och du ska heller inte bli gravid medan du tar Tracleer.

Dessutom, om du har för högt blodtryck i lungorna, kan en graviditet allvarligt försämra dina sjukdomssymtom. Om du misstänker att du är gravid ska du tala om detta för din läkare eller gynekolog.

Preventivmedel

Hormonbaserade preventivmedel - såsom p-piller, injicerbara hormoner, implantat eller p-plåster förhindrar inte, på ett tillförlitligt sätt, graviditet hos kvinnor som tar Tracleer. Du måste också använda en barriärmetod i tillägg - som kondom, pessar eller p-kudde - till alla typer av hormonella preventivmedel. Se till att du diskuterar alla frågor du har med din läkare eller gynekolog - fyll i detaljerna på baksidan av detta kort och ta med dig det till din läkare eller gynekolog vid ditt nästa besök.

Du ska göra ett graviditetstest innan du börjar ta Tracleer och varje månad under behandlingen även om du inte tror att du är gravid.

Datum för första månatliga graviditetstest: _____

((Baksida))

Preventivmedel

Använder du preventivmedel för närvarande?

 Ja _____ Nej _____

Om ja, skriv namnen på dem här:

Ta med dig detta kort till din läkare eller din gynekolog vid ditt nästa besök så att han/hon kan ge dig råd om du behöver använda ytterligare eller alternativa preventivmedel.

((Insida 2))

Blodprov för leverfunktion

Vissa patienter som tagit Tracleer har uppvisat onormala levervärden. Under behandlingen med Tracleer kommer din läkare se till att regelbundna blodprover tas för att kontrollera förändringar i din leverfunktion.

Kom ihåg att blodprov för leverfunktion skall tas varje månad.**Efter en dosökning, kommer ytterligare ett prov att tas efter 2 veckor.**

Datum för det första månatliga blodprovet: _____

Schema för ditt månatliga leverblodprov:

 Jan _____ Maj _____ Sep _____ Feb _____ Juni _____ Okt _____ Mars _____ Juli _____ Nov _____ Apr _____ Aug _____ Dec _____

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Tracleer 62,5 mg filmdragerade tabletter

Bosentan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tracleer är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tracleer
3. Hur du tar Tracleer
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tracleer ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tracleer är och vad det används för

Tracleer tabletter innehåller bosentan, som blockerar ett naturligt förekommande hormon som kallas endotelin-1 (ET-1) som gör att blodkärlen blir trånga. Tracleer medför därför att blodkärlen vidgas och tillhör en grupp av mediciner som kallas "endotelinreceptorantagonister".

Tracleer används för att behandla:

- **Pulmonell arteriell hypertension (PAH):** PAH är en sjukdom som leder till allvarlig förträngning av blodkärlen i lungorna. Till följd av detta uppstår ett högt blodtryck i blodkärlen i lungorna (lungartärerna) som transporterar blodet från hjärtat till lungorna. Detta tryck minskar den mängd syre som kan komma in i blodet i lungorna, så att fysisk aktivitet blir svårare. Tracleer utvidgar lungartärerna och gör det lättare för hjärtat att pumpa blod genom dem. Därmed sänks blodtrycket och symtomen lättar.

Tracleer används för att behandla patienter med PAH klass III för att förbättra arbetsförmåga (förmågan att utföra fysisk aktivitet) och symtom. Klassen visar sjukdomens svårighetsgrad där klass III innebär att den fysiska aktiviteten är markant begränsad. Vissa förbättringar har också visats hos patienter med PAH klass II. Klass II innebär att den fysiska aktiviteten är lätt begränsad. PAH som Tracleer används för kan vara:

- primär (utan identifierad orsak eller ärftlig);
- orskad av sklerodermi (även kallad systemisk skleros, en sjukdom med onormal tillväxt av bindväven som stödjer huden och andra organ);
- orsakad av kongenitala (medfödda) hjärtfel där shuntar (onormala förbindelser) ger ett onormalt blodflöde genom hjärta och lungor.
- **Digitala sår:** (sår på fingrar och tår) hos vuxna patienter med ett tillstånd som kallas sklerodermi. Tracleer minskar antalet nya sår på fingrar och tår som uppkommer.

2. Vad du behöver veta innan du tar Tracleer

Ta inte Tracleer:

- **om du är allergisk mot bosentan** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)

- **om du har leverproblem** (fråga din läkare)
- **om du är gravid, eller kan bli gravid** på grund av att du inte använder tillförlitliga preventivmetoder. Läs informationen under “Preventivmedel” och “Andra läkemedel och Tracleer”
- **om du tar ciklosporin A** (ett läkemedel som används efter en transplantation eller för att behandla psoriasis)

Om något av detta gäller dig, tala med din läkare.

Varningar och försiktighet

Kontroller som din läkare kommer att göra innan behandlingen

- blodprov för att kontrollera leverfunktionen
- blodprov för att kontrollera anemi (blodbrist, lågt hemoglobin)
- graviditetstest, om du är en kvinna i barnafödande ålder

En del patienter som använt Tracleer har fått onormala leverfunktionsprover och anemi (lågt hemoglobin).

Kontroller som din läkare kommer att göra under behandlingen

Din läkare kommer att ordna regelbundna blodprover för att kontrollera förändringar i leverfunktionen och hemoglobinnivån under behandlingen med Tracleer.

För alla dessa prover, se också patientkortet (i förpackningen med Tracleer tabletter). Det är viktigt att dessa regelbundna blodprover tas under hela den tid som du tar Tracleer. Vi föreslår att du skriver upp datum för senaste prov och även nästa prov (fråga din läkare om datum) på patientkortet, som en hjälp att komma ihåg när nästa prov ska tas.

Blodprover för leverfunktion

Dessa kommer att tas en gång i månaden under hela behandlingen med Tracleer. Efter en ökning av dosen kommer ett extra prov att tas efter 2 veckor.

Blodprov för anemi (blodbrist)

Detta kommer att göras en gång i månaden under de första 4 månadernas behandling och därefter en gång var 3:e månad, eftersom patienter som tar Tracleer kan få anemi.

Om resultaten är onormala, kan din läkare besluta att minska dosen eller sluta med behandlingen med Tracleer och göra ytterligare undersökningar för att undersöka orsaken.

Barn och ungdomar

Tracleer rekommenderas inte till barn med systemisk skleros och pågående sjukdom med digitala sår. Se även avsnitt 3. Hur du tar Tracleer.

Andra läkemedel och Tracleer

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Det är särskilt viktigt att du berättar för din läkare om du tar:

- ciklosporin A (en medicin som används efter transplantationer och för att behandla psoriasis), som inte ska användas tillsammans med Tracleer.
- sirolimus eller takrolimus, som är läkemedel som används efter transplantationer, eftersom dessa inte rekommenderas att användas tillsammans med Tracleer.
- glibenklamid (mot diabetes), rifampicin (för att behandla tuberkulos), flukonazol (för att behandla svampinfektioner), ketokonazol (för att behandla Cushings syndrom) eller nevirapin (för behandling av HIV), eftersom dessa mediciner inte rekommenderas att användas tillsammans med Tracleer.
- andra mediciner för behandling av HIV-infektion som kan behöva kontrolleras speciellt om de används tillsammans med Tracleer.

- hormonella preventivmedel, som inte är effektiva som enda preventivmetod när du tar Tracleer. Inuti din Tracleerförpackning finns ett patientkort för patienter som du ska läsa noggrant. Din läkare och/eller gynekolog kommer att fastställa vilka preventivmedel som är lämpliga för dig.
- andra läkemedel för behandling av lунghypertoni: sildenafil och tadalafil;
- warfarin (ett blodförtunningsmedel);
- simvastatin (används för att behandla hyperkolesterolemi).

Körförmåga och användning av maskiner

Tracleer har ingen eller försumbar inverkan på körförmågan eller förmågan att använda maskiner. Tracleer kan framkalla hypotoni (lågt blodtryck) vilket kan få dig att känna dig yr, påverka din syn och din förmåga att köra bil och använda maskiner. Om du känner dig yr eller om din syn är försämrad när du tar Tracleer skall du därför inte köra bil eller hantera verktyg eller maskiner.

Kvinnor i fertil ålder

Ta INTE Tracleer om du är gravid eller planerar att bli gravid.

Graviditetstest

Tracleer kan skada ofödda barn som avlats före eller under behandlingen. Om du är kvinna och kan bli gravid kommer din läkare att be dig genomgå ett graviditetstest innan du börjar ta Tracleer, och regelbundet under den tid som du tar Tracleer.

Preventivmedel

Om det är möjligt att du kan bli gravid ska du använda en säker preventivmedelsmetod när du tar Tracleer. Din läkare eller gynekolog kan ge dig råd om tillförlitliga preventivmetoder medan du använder Tracleer. Eftersom Tracleer kan göra hormonella preventivmedel (t.ex. orala, injicerbara, implanterbara eller p-plåster) ineffektiva är detta ensamt ingen säker metod. Därför måste du, om du använder hormonella preventivmedel, också använda en barriärmetod (t.ex. kondom för kvinnor, pessar, p-kudde eller så måste din partner också använda kondom). Inuti din Tracleerförpackning finns ett patientkort. Du ska fylla i detta kort och ta med dig det till din läkare vid ditt nästa besök så att din läkare eller gynekolog kan utvärdera om du behöver ytterligare eller alternativa tillförlitliga preventivmetoder. Graviditetstest rekommenderas varje månad medan du tar Tracleer om du är i fertil ålder.

Tala omedelbart om för din läkare om du blir gravid under behandlingen med Tracleer eller om du planerar att bli gravid inom den närmaste tiden.

Amning

Tala omedelbart om för din läkare om du ammar. Du rekommenderas upphöra med amningen om du får Tracleer förskrivet. Det är nämligen inte känt om denna medicin förs vidare till bröstmjölken.

Fertilitet

Om du är man och använder Tracleer är det möjligt att läkemedlet kan minska antalet spermier. Det kan inte uteslutas att detta kan påverka din förmåga att få barn. Prata med din läkare om du har några frågor eller känner oro angående detta.

3. Hur du tar Tracleer

Behandling med Tracleer ska endast påbörjas och följas upp av en läkare som har erfarenhet av behandling av PAH eller systemisk skleros. Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Tracleer med mat och dryck

Tracleer kan intas med eller utan mat.

Rekommenderad dos

Vuxna

Behandlingen påbörjas vanligen med 62,5 mg två gånger dagligen (morgon och kväll) under de första 4 veckorna. Därefter kommer din läkare vanligen att förskriva en 125 mg tablett två gånger dagligen, beroende på hur du reagerar på Tracleer.

Barn och ungdomar

Dosen som rekommenderas för barn gäller endast för PAH. Hos barn som är 1 år och äldre påbörjas behandlingen vanligen med 2 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen (morgon och kväll). Läkaren talar om för dig hur du ska dosera.

Uppmärksamma att Tracleer också finns som dispergerbar 32 mg tablett vilket kan underlätta rätt dosering för barn och patienter med låg kroppsvikt eller patienter som har svårigheter att svälja filmdragerade tabletter.

Om du har intrycket att effekten av Tracleer är för stark eller för svag, tala med din läkare eftersom din dos då kan behöva ändras.

Hur du tar Tracleer

Tabletterna ska tas två gånger dagligen (morgon och kväll), ska sväljas med vatten och kan tas med eller utan mat.

Om du har tagit för stor mängd av Tracleer

Om du tar mer tabletter än vad du fått anvisningar om att ta ska du omedelbart kontakta din läkare.

Om du har glömt att ta Tracleer

Om du har glömt att ta Tracleer tar du en dos så snart du kommer på det. Fortsätt sedan att ta dina tabletter vid de vanliga tiderna. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömda tabletter.

Om du slutar att ta Tracleer

Om du plötsligt upphör med din Tracleer-behandling kan symptomen förvärras. Sluta inte med Tracleer om det inte sker på din läkares anvisning. Läkaren kan instruera dig att minska dosen under några dagar innan du slutar helt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De mest allvarliga biverkningarna med Tracleer är

- Onormal leverfunktion, vilket kan uppträda hos fler än 1 av 10 personer
- Anemi (lågt blodvärde), vilket kan uppträda hos upp till 1 av 10 personer. Anemi kan ibland kräva blodtransfusioner.

Dina lever- och blodvärden kommer att följas upp under din behandling med Tracleer (se avsnitt 2). Det är viktigt att du tar dessa prover såsom din läkare ordinerat.

Symtom som tyder på att din lever inte fungerar normalt inbegriper:

- illamående (känner behov av att kräkas)
- kräkningar
- feber
- ont i magen
- gulsot (guldfärgning av huden eller ögonvitor)
- mörkfärgad urin
- hudklåda

- håglöshet eller trötthet (ovanlig trötthet eller utmatning)
- influensaliknande symtom (muskel och ledvärk med feber)

Tala omedelbart om för din läkare om du upplever någon av dessa biverkningar.

Andra biverkningar:

Mycket vanliga (kan uppträda hos **fler än 1 av 10** personer):

- Huvudvärk
- Ödem (svullnad i benen och anklar eller andra symtom på vätskeansamling)

Vanliga (kan uppträda hos **upp till 1 av 10** personer):

- Plötslig ansiktsrodnad eller hudrodnad
- Överkänslighetsreaktioner (med hudinflammation, klåda och utslag)
- Gastroesofageal refluxsjukdom (sura uppstötningar)
- Diarré
- Kortvarig medvetandeförlust (svimning)
- Hjärtklappning (snabba eller oregelbundna hjärtslag)
- Lågt blodtryck
- Nästäppa

Mindre vanliga (kan uppträda hos **upp till 1 av 100** personer):

- Trombocytopeni (brist på blodplättar)
- Neutropeni/leukopeni (lågt antal vita blodkroppar)
- Förhöjda leverenzymvärden med hepatit (inflammation i levern) inklusive eventuell försämring av underliggande hepatit och/eller gulsot (guldfärgning i hud eller ögonvitor).

Sällsynta (kan uppträda hos **upp till 1 av 1 000** personer):

- Anafylaktiska reaktioner (allmän allergisk reaktion), angioödem (svullnad, vanligen runt ögonen, läpparna, tungan eller halsen)
- Cirrhos (ärrbildning) i levern, leversvikt (allvarlig störning i leverfunktionen)

Dimsyn har också rapporterats i okänd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar hos barn och ungdomar

Barn som behandlats med Tracleer har samma inrapporterade biverkningar som vuxna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tracleer ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistern efter "EXP"
De vita flaskorna av högdensitetspolyeten ska användas inom 30 dagar efter första öppnandet.

För aluminiumblister av PVC/PE/PVDC/:

Förvaras vid högst 30 °C.

För vita flaskor av högdensitetspolyeten:

Denna medicinska produkt kräver inga speciella förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- **Tracleer 62,5 mg filmdragerade tabletter:** Den aktiva substansen är bosentan, som monohydrat. Varje tablett innehåller 62,5 mg bosentan (som monohydrat)
- **Övriga innehållsämnen** i tablettens är majsstärkelse, pregelatiniserad stärkelse, natriumstärkelseglykolat (Typ A), povidon, glyceroldibehant och magnesiumstearat. **Filmdrageringen** innehåller hypromellos, glyceroltriacetat, talk, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172) och etylcellulosa.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tracleer 62,5 mg filmdragerade tabletter är orange-vita, runda filmdragerade tabletter präglade med "62,5" på ena sidan.

PVC/PE/PVDC/aluminiumblisterkarta med **14 filmdragerade tabletter**. Kartongerna innehåller 14, 56 eller 112 filmdragerade tabletter (Tracleer 62,5 mg filmdragerade tabletter).

Vita högdensitetspolyetylenflaskor med torkmedel (kiselgel) innehållande 56 filmdragerade tabletter. Kartongerna innehåller 56 filmdragerade tabletter (Tracleer 62,5 mg filmdragerade tabletter). Svälj inte torkmedlet.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV
Bedrijvenlaan 1
2800 Mechelen
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Denna bipacksedel ändrades senast:

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

Tracleer 125 mg filmdragerade tabletter

Bosentan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tracleer är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tracleer
3. Hur du tar Tracleer
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tracleer ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tracleer är och vad det används för

Tracleer tabletter innehåller bosentan, som blockerar ett naturligt förekommande hormon som kallas endotelin-1 (ET-1) som gör att blodkärlen blir trånga. Tracleer medför därför att blodkärlen vidgas och tillhör en grupp av mediciner som kallas "endotelinreceptorantagonister".

Tracleer används för att behandla:

- **Pulmonell arteriell hypertension (PAH):** PAH är en sjukdom som leder till allvarlig förträngning av blodkärlen i lungorna. Till följd av detta uppstår ett högt blodtryck i blodkärlen i lungorna (lungartärerna) som transporterar blodet från hjärtat till lungorna. Detta tryck minskar den mängd syre som kan komma in i blodet i lungorna, så att fysisk aktivitet blir svårare. Tracleer utvidgar lungartärerna och gör det lättare för hjärtat att pumpa blod genom dem. Därmed sänks blodtrycket och symtomen lättar.

Tracleer används för att behandla patienter med PAH klass III för att förbättra arbetsförmåga (förmågan att utföra fysisk aktivitet) och symtom. Klassen visar sjukdomens svårighetsgrad där klass III innebär att den fysiska aktiviteten är markant begränsad. Vissa förbättringar har också visats hos patienter med PAH klass II. Klass II innebär att den fysiska aktiviteten är lätt begränsad. PAH som Tracleer används för kan vara:

- primär (utan identifierad orsak eller ärftlig);
- orskad av sklerodermi (även kallad systemisk skleros, en sjukdom med onormal tillväxt av bindväven som stödjer huden och andra organ);
- orsakad av kongenitala (medfödda) hjärtfel där shuntar (onormala förbindelser) ger ett onormalt blodflöde genom hjärta och lungor.
- **Digitala sår:** (sår på fingrar och tår) hos vuxna patienter med ett tillstånd som kallas sklerodermi. Tracleer minskar antalet nya sår på fingrar och tår som uppkommer.

2. Vad du behöver veta innan du tar Tracleer

Ta inte Tracleer:

- **om du är allergisk mot bosentan** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- **om du har leverproblem** (fråga din läkare)
- **om du är gravid, eller kan bli gravid** på grund av att du inte använder tillförlitliga preventivmetoder. Läs informationen under “Preventivmedel” och “Andra läkemedel och Tracleer”
- **om du tar ciklosporin A** (ett läkemedel som används efter en transplantation eller för att behandla psoriasis)

Om något av detta gäller dig, tala med din läkare.

Varningar och försiktighet

Kontroller som din läkare kommer att göra innan behandlingen

- blodprov för att kontrollera leverfunktionen
- blodprov för att kontrollera anemi (blodbrist, lågt hemoglobin)
- graviditetstest, om du är en kvinna i barnafödande ålder

En del patienter som använt Tracleer har fått onormala leverfunktionsprover och anemi (lågt hemoglobin).

Kontroller som din läkare kommer att göra under behandlingen

Din läkare kommer att ordna regelbundna blodprover för att kontrollera förändringar i leverfunktionen och hemoglobinnivån under behandlingen med Tracleer.

För alla dessa prover, se också patientkortet (i förpackningen med Tracleer tabletter). Det är viktigt att dessa regelbundna blodprover tas under hela den tid som du tar Tracleer. Vi föreslår att du skriver upp datum för senaste prov och även nästa prov (fråga din läkare om datum) på patientkortet, som en hjälp att komma ihåg när nästa prov ska tas.

Blodprover för leverfunktion

Dessa kommer att tas en gång i månaden under hela behandlingen med Tracleer. Efter en ökning av dosen kommer ett extra prov att tas efter 2 veckor.

Blodprov för anemi (blodbrist)

Detta kommer att göras en gång i månaden under de första 4 månadernas behandling och därefter en gång var 3:e månad, eftersom patienter som tar Tracleer kan få anemi.

Om resultaten är onormala, kan din läkare besluta att minska dosen eller sluta med behandlingen med Tracleer och göra ytterligare undersökningar för att undersöka orsaken.

Barn och ungdomar

Tracleer rekommenderas inte till barn med systemisk skleros och pågående sjukdom med digitala sår. Se även avsnitt 3. Hur du tar Tracleer.

Andra läkemedel och Tracleer

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Det är särskilt viktigt att du berättar för din läkare om du tar:

- ciklosporin A (en medicin som används efter transplantationer och för att behandla psoriasis), som inte ska användas tillsammans med Tracleer.
- sirolimus eller takrolimus, som är läkemedel som används efter transplantationer, eftersom dessa inte rekommenderas att användas tillsammans med Tracleer.
- glibenklamid (mot diabetes), rifampicin (för att behandla tuberkulos), flukonazol (för att behandla svampinfektioner), ketokonazol (för att behandla Cushings syndrom) eller nevirapin (för behandling av HIV), eftersom dessa mediciner inte rekommenderas att användas tillsammans med Tracleer.
- andra mediciner för behandling av HIV-infektion som kan behöva kontrolleras speciellt om de används tillsammans med Tracleer.

- hormonella preventivmedel, som inte är effektiva som enda preventivmetod när du tar Tracleer. Inuti din Tracleerförpackning finns ett patientkort för patienter som du ska läsa noggrant. Din läkare och/eller gynekolog kommer att fastställa vilka preventivmedel som är lämpliga för dig.
- andra läkemedel för behandling av lunghypertoni: sildenafil och tadalafil;
- warfarin (ett blodförtunningsmedel);
- simvastatin (används för att behandla hyperkolesterolemi).

Körförmåga och användning av maskiner

Tracleer har ingen eller försumbar inverkan på körförmågan eller förmågan att använda maskiner. Tracleer kan framkalla hypotoni (lågt blodtryck) vilket kan få dig att känna dig yr, påverka din syn och din förmåga att köra bil och använda maskiner. Om du känner dig yr eller om din syn är försämrad när du tar Tracleer skall du därför inte köra bil eller hantera verktyg eller maskiner.

Kvinnor i fertil ålder

Ta INTE Tracleer om du är gravid eller planerar att bli gravid.

Graviditetstest

Tracleer kan skada ofödda barn som avlats före eller under behandlingen. Om du är kvinna och kan bli gravid kommer din läkare att be dig genomgå ett graviditetstest innan du börjar ta Tracleer, och regelbundet under den tid som du tar Tracleer.

Preventivmedel

Om det är möjligt att du kan bli gravid ska du använda en säker preventivmedelsmetod när du tar Tracleer. Din läkare eller gynekolog kan ge dig råd om tillförlitliga preventivmetoder medan du använder Tracleer. Eftersom Tracleer kan göra hormonella preventivmedel (t.ex. orala, injicerbara, implanterbara eller p-plåster) ineffektiva är detta ensamt ingen säker metod. Därför måste du, om du använder hormonella preventivmedel, också använda en barriärmetod (t.ex. kondom för kvinnor, pessar, p-kudde eller så måste din partner också använda kondom). Inuti din Tracleerförpackning finns ett patientkort. Du ska fylla i detta kort och ta med dig det till din läkare vid ditt nästa besök så att din läkare eller gynekolog kan utvärdera om du behöver ytterligare eller alternativa tillförlitliga preventivmetoder. Graviditetstest rekommenderas varje månad medan du tar Tracleer om du är i fertil ålder.

Tala omedelbart om för din läkare om du blir gravid under behandlingen med Tracleer eller om du planerar att bli gravid inom den närmaste tiden.

Amning

Tala omedelbart om för din läkare om du ammar. Du rekommenderas upphöra med amningen om du får Tracleer förskrivet. Det är nämligen inte känt om denna medicin förs vidare till bröstmjölken.

Fertilitet

Om du är man och använder Tracleer är det möjligt att läkemedlet kan minska antalet spermier. Det kan inte uteslutas att detta kan påverka din förmåga att få barn. Prata med din läkare om du har några frågor eller känner oro angående detta.

3. Hur du tar Tracleer

Behandling med Tracleer ska endast påbörjas och följas upp av en läkare som har erfarenhet av behandling av PAH eller systemisk skleros. Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Tracleer med mat och dryck

Tracleer kan intas med eller utan mat.

Rekommenderad dos

Vuxna

Behandlingen påbörjas vanligen med 62,5 mg två gånger dagligen (morgon och kväll) under de första 4 veckorna. Därefter kommer din läkare vanligen att förskriva en 125 mg tablett två gånger dagligen, beroende på hur du reagerar på Tracleer.

Barn och ungdomar

Dosen som rekommenderas för barn gäller endast för PAH. Hos barn som är 1 år och äldre påbörjas behandlingen vanligen med 2 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen (morgon och kväll). Läkaren talar om för dig hur du ska dosera.

Uppmärksamma att Tracleer också finns som dispergerbar 32 mg tablett vilket kan underlätta rätt dosering för barn och patienter med låg kroppsvikt eller patienter som har svårigheter att svälja filmdragerade tabletter.

Om du har intrycket att effekten av Tracleer är för stark eller för svag, tala med din läkare eftersom din dos då kan behöva ändras.

Hur du tar Tracleer

Tabletterna ska tas två gånger dagligen (morgon och kväll), ska sväljas med vatten och kan tas med eller utan mat.

Om du har tagit för stor mängd av Tracleer

Om du tar mer tabletter än vad du fått anvisningar om att ta ska du omedelbart kontakta din läkare.

Om du har glömt att ta Tracleer

Om du har glömt att ta Tracleer tar du en dos så snart du kommer på det. Fortsätt sedan att ta dina tabletter vid de vanliga tiderna. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömda tabletter.

Om du slutar att ta Tracleer

Om du plötsligt upphör med din Tracleer-behandling kan symptomen förvärras. Sluta inte med Tracleer om det inte sker på din läkares anvisning. Läkaren kan instruera dig att minska dosen under några dagar innan du slutar helt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De mest allvarliga biverkningarna med Tracleer är

- Onormal leverfunktion, vilket kan uppträda hos fler än 1 av 10 personer
- Anemi (lågt blodvärde), vilket kan uppträda hos upp till 1 av 10 personer. Anemi kan ibland kräva blod transfusioner.

Dina lever- och blodvärden kommer att följas upp under din behandling med Tracleer (se avsnitt 2). Det är viktigt att du tar dessa prover såsom din läkare ordinerat.

Symtom som tyder på att din lever inte fungerar normalt inbegriper:

- illamående (känner behov av att kräkas)
- kräkningar
- feber
- ont i magen
- gulsot (guldfärgning av huden eller ögonvitor)
- mörkfärgad urin
- hudklåda
- håglöshet eller trötthet (ovanlig trötthet eller utmatning)

- influensaliknande symtom (muskel och ledvärk med feber)

Tala omedelbart om för din läkare om du upplever någon av dessa biverkningar.

Andra biverkningar:

Mycket vanliga (kan uppträda hos **fler än 1 av 10** personer):

- Huvudvärk
- Ödem (svullnad i benen och anklar eller andra symtom på vätskeansamling)

Vanliga (kan uppträda hos **upp till 1 av 10** personer):

- Plötslig ansiktsrodnad eller hudrodnad
- Överkänslighetsreaktioner (med hudinflammation, klåda och utslag)
- Gastroesofageal refluxsjukdom (sura uppstötningar)
- Diarré
- Kortvarig medvetandeförlust (svimning)
- Hjärtklappning (snabba eller oregelbundna hjärtslag)
- Lågt blodtryck
- Nästäppa

Mindre vanliga (kan uppträda hos **upp till 1 av 100** personer):

- Trombocytopeni (brist på blodplättar)
- Neutropeni/leukopeni (lågt antal vita blodkroppar)
- Förhöjda leverenzymvärden med hepatit (inflammation i levern) inklusive eventuell försämring av underliggande hepatit och/eller gulstot (gulfärgning i hud eller ögonvitor).

Sällsynta (kan uppträda hos **upp till 1 av 1 000** personer):

- Anafylaktiska reaktioner (allmän allergisk reaktion), angioödem (svullnad, vanligen runt ögonen, läpparna, tungan eller halsen)
- Cirrhos (ärrbildning) i levern, leversvikt (allvarlig störning i leverfunktionen)

Dimsyn har också rapporterats i okänd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar hos barn och ungdomar

Barn som behandlats med Tracleer har samma inrapporterade biverkningar som vuxna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tracleer ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistern efter "EXP"
De vita flaskorna av högdensitetspolyeten ska användas inom 30 dagar efter första öppnandet.

För aluminiumblister av PVC/PE/PVDC/
Förvaras vid högst 30 °C.

För vita flaskor av högdensitetspolyeten:

Denna medicinska produkt kräver inga speciella förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- **Tracleer 125 mg filmdragerade tabletter:** Den aktiva substansen är bosentan, som monohydrat. Varje tablett innehåller 125 mg bosentan (som monohydrat)
- **Övriga innehållsämnen** i tablettens är majsstärkelse, pregelatiniserad stärkelse, natriumstärkelseglykolat (Typ A), povidon, glyceroldibehanat och magnesiumstearat. **Filmdrageringen** innehåller hypromellos, glyceroltriacetat, talk, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172) och etylcellulosa.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tracleer 125 mg filmdragerade tabletter är orange-vita, ovala filmdragerade tabletter präglade med "125" på ena sidan.

PVC/PE/PVDC/aluminiumblisterkarta med **14 filmdragerade tabletter**. Kartongerna innehåller 56 eller 112 filmdragerade tabletter (Tracleer 125 mg filmdragerade tabletter).

Vita högdensitetspolyetylenflaskor med torkmedel (kiselgel) innehållande 56 filmdragerade tabletter. Kartongerna innehåller 56 filmdragerade tabletter (Tracleer 125 mg filmdragerade tabletter). Svälj inte torkmedlet.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV
Bedrijvenlaan 1
2800 Mechelen
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Denna bipacksedel ändrades senast:

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Bipacksedel: Information till användaren

Tracleer 32 mg dispergerbara tabletter

Bosentan

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Tracleer är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tracleer
3. Hur du tar Tracleer
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tracleer ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Tracleer är och vad det används för

Tracleer tabletter innehåller bosentan, som blockerar ett naturligt förekommande hormon som kallas endotelin-1 (ET-1) som gör att blodkärlen blir trånga. Tracleer medför därför att blodkärlen vidgas och tillhör en grupp av mediciner som kallas "endotelinreceptorantagonister".

Tracleer används för att behandla:

- **Pulmonell arteriell hypertension (PAH):** PAH är en sjukdom som leder till allvarlig förträngning av blodkärlen i lungorna. Till följd av detta uppstår ett högt blodtryck i blodkärlen i lungorna (lungartärerna) som transporterar blodet från hjärtat till lungorna. Detta tryck minskar den mängd syre som kan komma in i blodet i lungorna, så att fysisk aktivitet blir svårare. Tracleer utvidgar lungartärerna och gör det lättare för hjärtat att pumpa blod genom dem. Därmed sänks blodtrycket och symtomen lättar.

Tracleer används för att behandla patienter med PAH klass III för att förbättra arbetsförmåga (förmågan att utföra fysisk aktivitet) och symtom. Klassen visar sjukdomens svårighetsgrad där klass III innebär att den fysiska aktiviteten är markant begränsad. Vissa förbättringar har också visats hos patienter med PAH klass II. Klass II innebär att den fysiska aktiviteten är lätt begränsad. PAH som Tracleer används för kan vara:

- primär (utan identifierad orsak eller ärftlig);
- orskad av sklerodermi (även kallad systemisk skleros, en sjukdom med onormal tillväxt av bindväven som stödjer huden och andra organ);
- orsakad av kongenitala (medfödda) hjärtfel där shuntar (onormala förbindelser) ger ett onormalt blodflöde genom hjärta och lungor.
- **Digitala sår:** (sår på fingrar och tår) hos vuxna patienter med ett tillstånd som kallas sklerodermi. Tracleer minskar antalet nya sår på fingrar och tår som uppkommer.

2. Vad du behöver veta innan du tar Tracleer

Ta inte Tracleer:

- **om du är allergisk mot bosentan** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- **om du har leverproblem** (fråga din läkare)
- **om du är gravid, eller kan bli gravid** på grund av att du inte använder tillförlitliga preventivmetoder. Läs informationen under “Preventivmedel” och “Andra läkemedel och Tracleer”
- **om du tar ciklosporin A** (ett läkemedel som används efter en transplantation eller för att behandla psoriasis)

Om något av detta gäller dig, tala med din läkare.

Varningar och försiktighet

Kontroller som din läkare kommer att göra innan behandlingen

- blodprov för att kontrollera leverfunktionen
- blodprov för att kontrollera anemi (blodbrist, lågt hemoglobin)
- graviditetstest, om du är en kvinna i barnafödande ålder

En del patienter som använt Tracleer har fått onormala leverfunktionsprover och anemi (lågt hemoglobin).

Kontroller som din läkare kommer att göra under behandlingen

Din läkare kommer att ordna regelbundna blodprover för att kontrollera förändringar i leverfunktionen och hemoglobinnivån under behandlingen med Tracleer.

För alla dessa prover se också patientkortet (i förpackningen med Tracleer tableter). Det är viktigt att dessa regelbundna blodprover tas under hela den tid som du tar Tracleer. Vi föreslår att du skriver upp datum för senaste prov och även nästa prov (fråga din läkare om datum) på patientkortet, som en hjälp att komma ihåg när nästa prov ska tas.

Blodprover för leverfunktion

Dessa kommer att tas en gång i månaden under hela behandlingen med Tracleer. Efter en ökning av dosen kommer ett extra prov att tas efter 2 veckor.

Blodprov för anemi (blodbrist)

Detta kommer att göras en gång i månaden under de första 4 månadernas behandling och därefter en gång var 3:e månad, eftersom patienter som tar Tracleer kan få anemi.

Om resultaten är onormala, kan din läkare besluta att minska dosen eller sluta med behandlingen med Tracleer och göra ytterligare undersökningar för att undersöka orsaken.

Barn och ungdomar

Tracleer rekommenderas inte till barn med systemisk skleros och pågående sjukdom med digitala sår. Se även avsnitt 3. Hur du tar Tracleer.

Andra läkemedel och Tracleer

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana. Det är särskilt viktigt att du berättar för din läkare om du tar:

- ciklosporin A (en medicin som används efter transplantationer och för att behandla psoriasis), som inte ska användas tillsammans med Tracleer.
- sirolimus eller takrolimus, som är läkemedel som används efter transplantationer, eftersom dessa inte rekommenderas att användas tillsammans med Tracleer.
- glibenklamid (mot diabetes), rifampicin (för att behandla tuberkulos), flukonazol (för att behandla svampinfektioner), ketokonazol (för att behandla Cushings syndrom) eller nevirapin (för behandling av HIV), eftersom dessa mediciner inte rekommenderas att användas tillsammans med Tracleer.
- andra mediciner för behandling av HIV-infektion som kan behöva kontrolleras speciellt om de används tillsammans med Tracleer.

- hormonella preventivmedel, som inte är effektiva som enda preventivmetod när du tar Tracleer. Inuti din Tracleerförpackning finns ett patientkort för patienter som du ska läsa noggrant. Din läkare och/eller gynekolog kommer att fastställa vilka preventivmedel som är lämpliga för dig.
- andra läkemedel för behandling av lunghypertoni: sildenafil och tadalafil;
- warfarin (ett blodförtunningsmedel);
- simvastatin (används för att behandla hyperkolesterolemi).

Körförmåga och användning av maskiner

Tracleer har ingen eller försumbar inverkan på körförmågan eller förmågan att använda maskiner. Tracleer kan framkalla hypotoni (lågt blodtryck) vilket kan få dig att känna dig yr, påverka din syn och din förmåga att köra bil och använda maskiner. Om du känner dig yr eller om din syn är försämrad när du tar Tracleer skall du därför inte köra bil eller hantera verktyg eller maskiner.

Kvinnor i fertil ålder

Ta INTE Tracleer om du är gravid eller planerar att bli gravid.

Graviditetstest

Tracleer kan skada ofödda barn som avlats före eller under behandlingen. Om du är kvinna och kan bli gravid kommer din läkare att be dig genomgå ett graviditetstest innan du börjar ta Tracleer, och regelbundet under den tid som du tar Tracleer.

Preventivmedel

Om det är möjligt att du kan bli gravid ska du använda en säker preventivmedelsmetod när du tar Tracleer. Din läkare eller gynekolog kan ge dig råd om tillförlitliga preventivmetoder medan du använder Tracleer. Eftersom Tracleer kan göra hormonella preventivmedel (t.ex. orala, injicerbara, implanterbara eller p-plåster) ineffektiva är detta ensamt ingen säker metod. Därför måste du, om du använder hormonella preventivmedel, också använda en barriärmetod (t.ex. kondom för kvinnor, pessar, p-kudde eller så måste din partner också använda kondom). Inuti din Tracleerförpackning finns ett patientkort. Du ska fylla i detta kort och ta med dig det till din läkare vid ditt nästa besök så att din läkare eller gynekolog kan utvärdera om du behöver ytterligare eller alternativa tillförlitliga preventivmetoder. Graviditetstest rekommenderas varje månad medan du tar Tracleer om du är i fertil ålder.

Tala omedelbart om för din läkare om du blir gravid under behandlingen med Tracleer eller om du planerar att bli gravid inom den närmaste tiden.

Amning

Tala omedelbart om för din läkare om du ammar. Du rekommenderas upphöra med amningen om du får Tracleer förskrivet. Det är nämligen inte känt om denna medicin förs vidare till bröstmjölken.

Fertilitet

Om du är man och använder Tracleer är det möjligt att läkemedlet kan minska antalet spermier. Det kan inte uteslutas att detta kan påverka din förmåga att få barn. Prata med din läkare om du har några frågor eller känner oro angående detta.

Viktig information om några av innehållsämnen i Tracleer

Varje Tracleer 32 mg dispergerbar tablett innehåller 3,7 mg aspartam (E951) som är en fenyylalaninkälla. Aspartam kan vara skadligt för personer med fenyylketonuri.

3. Hur du tar Tracleer

Behandling med Tracleer ska endast påbörjas och följas upp av en läkare som har erfarenhet av behandling av PAH eller systemisk skleros. Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Tracleer med mat och dryck

Tracleer kan intas med eller utan mat.

Rekommenderad dos

Vuxna

Behandlingen påbörjas vanligen med 62,5 mg två gånger dagligen (morgon och kväll) under de första 4 veckorna. Därefter kommer din läkare vanligen att förskriva en 125 mg tablett två gånger dagligen, beroende på hur du reagerar på Tracleer.

Barn och ungdomar

Dosen som rekommenderas för barn gäller endast för PAH. Hos barn som är 1 år och äldre påbörjas behandlingen vanligen med 2 mg/kg kroppsvikt två gånger dagligen (morgon och kväll). Läkaren talar om för dig hur du ska dosera. Vid behov kan den dispergerbara tablett delas längs krysskåror i fyra lika stora delar.

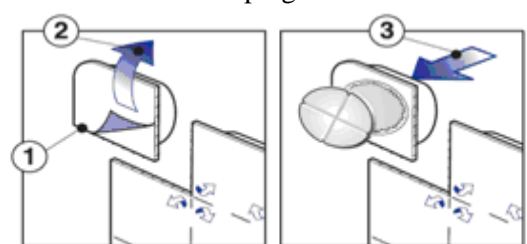
Om du har intrycket att effekten av Tracleer är för stark eller för svag, tala med din läkare eftersom din dos då kan behöva ändras.

Hur du tar Tracleer

Tabletterna ska tas två gånger dagligen (morgon och kväll), ska sväljas med vatten, och kan tas med eller utan mat.

Den dispergerbara tablett är förpackad i en barnsäker blister.

För att ta ut den dispergerbara tablett:



1. Ta loss den enskilda blisterbehållaren med hjälp av perforeringen.
2. Dra av det översta lagret.
3. Tryck ut läkemedlet genom folien.

En dispergerbar tablett kan lösas i vatten och ger en flytande medicin, genom att tablett läggs i lite vatten på en sked med tillräckligt mycket vatten för att täcka hela tablett. Låt stå under ungefär en minut tills tablett löst upp helt, och svälj sedan all vätska. Tillsätt sedan lite mer vatten till skeden och svälj all vätska för att vara säker på att all medicin har intagits. Om det är möjligt ska man dricka ett glas vatten för att säkerställa att all medicin har intagits.

Vid behov kan den dispergerbara tablett delas genom att man bryter den längs skårorna som är präglade i ytan. Håll tablett mellan tummen och pekfinger på vardera sidan om en av skårorna, med skåran uppåt och bryt tablett längs skåran (se figur nedan)



Om du har tagit för stor mängd av Tracleer

Om du tar mer tabletter än vad du fått anvisningar om att ta ska du omedelbart kontakta din läkare.

Om du har glömt att ta Tracleer

Om du har glömt att ta Tracleer tar du en dos så snart du kommer på det. Fortsätt sedan att ta dina tabletter vid de vanliga tiderna. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömda tabletter.

Om du slutar att ta Tracleer

Om du plötsligt upphör med din Tracleer-behandling kan symptomen förvärras. Sluta inte med Tracleer om det inte sker på din läkares anvisning. Läkaren kan instruera dig att minska dosen under några dagar innan du slutar helt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De mest allvarliga biverkningar med Tracleer är

- Onormal leverfunktion, vilket kan uppträda hos fler än 1 av 10 personer
- Anemi (lågt blodvärde), vilket kan uppträda hos upp till 1 av 10 personer. Anemi kan ibland kräva blod transfusioner.

Dina lever- och blodvärden kommer att följas upp under din behandling med Tracleer (se avsnitt 2). Det är viktigt att du tar dessa prover såsom din läkare ordinerat.

Symtom som tyder på att din lever inte fungerar normalt inbegriper:

- illamående (känner behov av att kräkas)
- kräkningar
- feber
- ont i magen
- gulsot (guldfärgning av huden eller ögonvitor)
- mörkfärgad urin
- hudklåda
- håglöshet eller trötthet (ovanlig trötthet eller utmatning)
- influensaliknande symtom (muskel och ledvärk med feber)

Tala omedelbart om för din läkare om du upplever någon av dessa biverkningar.

Andra biverkningar:

Mycket vanliga (kan uppträda hos **fler än 1 av 10** personer):

- Huvudvärk
- Ödem (svullnad i benen och anklar eller andra symtom på vätskeansamling)

Vanliga (kan uppträda hos **upp till 1 av 10** personer):

- Plötslig ansiktsrodnad eller hudrodnad
- Överkänslighetsreaktioner (med hudinflammation, klåda och utslag)
- Gastroesofageal refluxsjukdom (sura uppstötningar)
- Diarré
- Kortvarig medvetandeförlust (svimning)
- Hjärtklappning (snabba eller oregelbundna hjärtslag)
- Lågt blodtryck
- Nästäppa

Mindre vanliga (kan uppträda hos **upp till 1 av 100** personer):

- Trombocytopeni (brist på blodplättar)
- Neutropeni/leukopeni (lågt antal vita blodkroppar)
- Förhöjda leverenzymvärden med hepatit (inflammation i levern) inklusive eventuell försämring av underliggande hepatit och/eller gulsot (guldfärgning i hud eller ögonvitor).

Sällsynta (kan uppträda hos **upp till 1 av 1 000** personer):

- Anafylaktiska reaktioner (allmän allergisk reaktion), angioödem (svullnad, vanligen runt ögonen, läpparna, tungan eller halsen)
- Cirrhos (ärrbildning) i levern, leversvikt (allvarlig störning i leverfunktionen)

Dimsyn har också rapporterats i okänd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar hos barn och ungdomar

Barn som behandlats med Tracleer har samma inrapporterade biverkningar som vuxna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Tracleer ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistern efter "EXP"

Förvaras vid högst 25 °C.

Återstående delar av en delad dispergerbar tablett kan förvaras vid rumstemperatur och skall användas inom 7 dagar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- **Den aktiva substansen** är bosentan, som monohydrat. Varje dispergerbar tablett innehåller 32 mg bosentan (som monohydrat).
- **Övriga innehållsämnen** är mikrokristallin cellulosa, vattenfritt kalciumvätefosfat, kroskarmellosnatrium, kolloidal vattenfri kiseldioxid, vinsyra, tutti-frutti-arom, aspartam (E951, mer information finns i slutet av avsnitt 2), acesulfamkalium, magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tracleer 32 mg dispergerbara tabletter är svagt gula till benvita, klöverformade tabletter med krysskåra på den ena sidan och präglade med "32" på den andra sidan.

Riv-tryck-blisterkarta med 14 dispergerbara tabletter: kartongen innehåller 56 dispergerbara tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare

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

Actelion Pharmaceuticals Belgium NV
Bedrijvenlaan 1
2800 Mechelen
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Actelion Pharmaceuticals UK Ltd
Tel: +44 208 987 3333

Denna bipacksedel ändrades senast:

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.