

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tracleer 62,5 mg filmtabletta

Tracleer 125 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Tracleer 62,5 mg filmtabletta

62,5 mg boszentán (monohidrát formában) filmtablettánként.

Tracleer 125 mg filmtabletta

125 mg boszentán (monohidrát formában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta):

Tracleer 62,5 mg filmtabletta

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

Tracleer 125 mg filmtabletta

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

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

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

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az alkalmazás módja

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

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

Adagolás

Pulmonális artériás hipertónia

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

A Betegfigyelmeztető kártya, ami olyan fontos biztonságossági információkat tartalmaz, amelyekkel a betegeknek tisztában kell lenniük a Tracleer-kezelés előtt és a kezelés ideje alatt, benne van a csomagolásban.

Felnőttek

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

Gyermekek és serdülők

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

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

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

Kezelés a PAH klinikai állapotának romlása esetén

Amennyiben a klinikai állapot a legalább nyolchetes Tracleer-kezelés (vagyis a céldózis legalább négy hétig tartó szedése) ellenére romlik (pl. a hatperces sétateszt távolságában legalább 10%-os csökkenés mutatkozik a kezelés előtti méréshez viszonyítva), egy másik kezelés alkalmazását kell megfontolni. Ugyanakkor, egyes betegek, akik a nyolchetes Tracleer-kezelés után nem mutatnak válaszreakciót, további 4-8 hét kezelés után kedvezően reagálhatnak.

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

A kezelés felfüggesztése

A Tracleer-kezelés hirtelen felfüggesztésével kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő információ PAH-ban szenvedő betegek esetében. Akut állapotrosszabbodás nem volt megfigyelhető. A lehetséges rebound-effektus miatti klinikai állapotromlás elkerülése érdekében azonban a dózis fokozatos

csökkentését (a dózis felezése 3–7 nap alatt) meg kell fontolni. A kezelés abbahagyásának ideje alatt fokozott monitorozás javasolt.

Amennyiben a Tracleer-kezelés abbahagyásáról döntenek, azt fokozatosan, egy másik kezelés bevezetése mellett kell végrehajtani.

Szisztémás szklerózis fennálló digitális fekélybetegséggel

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

A Betegfigyelmeztető kártya, ami olyan fontos biztonságossági információkat tartalmaz, amelyekkel a betegeknek tisztában kell lenniük a Tracleer-kezelés előtt és a kezelés ideje alatt, benne van a csomagolásban.

Felnőttek

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

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

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

Gyermekek és serdülők

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

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A Tracleer alkalmazása közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont). Enyhe májkárosodás (Child-Pugh A stádium) esetén nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

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

Idősek

65 év fölötti betegek esetén nincs szükség az adag módosítására.

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

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

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

Nem bizonyított, hogy a Tracleer-nek jótékony hatása van a meglevő digitális fekélyek gyógyulására.

Májműködés

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

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

Javaslatok ALAT/ASAT-szint növekedés esetére

ALAT/ASAT-szintek Kezelési és megfigyelési javaslatok

> 3 és ≤ 5 × NFH	Az eredményt egy második májfunkciós vizsgálattal igazolni kell. Ha ez megerősíti az eredményt, egyéni mérlegelés alapján dönteni kell a Tracleer-kezelés folytatásáról, valószínűleg csökkentett adaggal, vagy meg kell szakítani a Tracleer alkalmazását (lásd 4.2 pont). Legalább kéthetenként továbbra is ellenőrizni kell az aminoszferázok szintjét. Ha az aminoszferáz-szintek visszatérnek a kezelés előtti értékekre, meg kell fontolni a Tracleer további vagy újbóli alkalmazását, a lentebb ismertetett feltételeknek megfelelően.
> 5 és ≤ 8 × NFH	Az eredményt egy második májfunkciós vizsgálattal igazolni kell; ha az eredmény beigazolódik, meg kell szakítani a kezelést, és legalább kéthetenként ellenőrizni kell az aminoszferázok szintjét. Ha az aminoszferáz-szintek visszatérnek a kezelés előtti értékekre, meg kell fontolni a Tracleer újbóli alkalmazását, a lentebb ismertetett feltételeknek megfelelően.
> 8 × NFH	Meg kell szakítani a kezelést. A Tracleer újbóli alkalmazása nem jöhet számításba.

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

A kezelés újrakezdése

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

NFH = a normálérték felső határa

Hemoglobinkoncentráció

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

Fogamzóképes nők

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

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

További információkért lásd 4.5 és 4.6 pont.

Pulmonális venoocclusiv betegség

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

Pulmonális artériás hipertóniában és egyidejű balkamra-elégtelenségben szenvedő betegek

Pulmonális hipertóniában és kísérő balkamra-diszfunkcióban szenvedő betegekre vonatkozó specifikus vizsgálat nem készült. Azonban 1611 súlyos krónikus szívelégtelenségben szenvedő beteget kezeltek (804 beteg esetén alkalmaztak boszentánt, és 807 esetben placebót), átlagosan másfél évig egy placebokontrollos vizsgálatban (AC-052-301/302 vizsgálat [ENABLE 1 & 2]). A vizsgálat tanúsága szerint a boszentán-kezelés első 4–8 hetében magasabb volt a krónikus szívelégtelenség miatti hospitalizáció incidenciája, aminek oka a folyadékretenció lehetett. A vizsgálatban a folyadék-visszatartás korai súlygyarapodásban, a hemoglobinkoncentráció csökkenésében és a lábödéma gyakoribb előfordulásában nyilvánult meg. A vizsgálat végén sem a szívelégtelenségek miatti kórházi kezelések teljes számában, sem a mortalitásban nem volt különbség a boszentán- és a placebokezelésben részesülő betegek között. Javasolt ezért figyelni a folyadékretencióra utaló jeleket (ilyen pl. a súlygyarapodás), különösen, ha a beteg súlyos kísérő szisztolés diszfunkcióban is szenved.

Ilyenek jelentkezése esetén javasolt diuretikus kezelést kezdeni, illetve növelni a már szedett diuretikumok adagját. Folyadékretenció jeleit mutató betegek esetén a diuretikus kezelést már a Tracleer-kezelés megkezdése előtt meg kell fontolni.

HIV-fertőzéshez társult pulmonális artériás hipertónia

Antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt HIV-fertőzéshez társult PAH-ban szenvedő betegeknél a Tracleer alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő klinikai vizsgálati tapasztalat (lásd 5.1 pont). Egy egészséges egyéneken végzett, a boszentán és lopinavir+ritonavir közötti interakciós vizsgálat a boszentán emelkedett plazmakoncentrációját mutatta, mely maximumát a kezelés első 4 napja alatt érte el (lásd 4.5 pont). Amennyiben Tracleer-kezelést kezdenek egy olyan betegnél, akinek ritonavirrel (hatásfokozó) együtt adott proteáz-inhibitorra van szüksége, a beteg Tracleer-rel szembeni toleranciáját, különösen a hypotensio és a májfunkciós laborértékek eltéréseinek kockázatára, az iniciációs fázis elején szorosan monitorozni kell. A boszentán antiretrovirális gyógyszerekkel való kombinált használata esetén a hepatotoxicitás és a hematológiai mellékhatások fokozott hosszú távú kockázata nem zárható ki. Az antiretrovirális kezelés hatásosságát esetlegesen befolyásoló, a boszentánnak a CYP450-enzimekre kifejtett serkentő hatásával kapcsolatos kölcsönhatások lehetősége miatt (lásd 4.5 pont) az ilyen betegeket a HIV-fertőzésüket illetően is gondosan figyelemmel kell kísérni.

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) következtében kialakult pulmonális hipertónia

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

Együttes alkalmazás egyéb gyógyszerekkel

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

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

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

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A boszentán a CYP2C9 és CYP3A4 citokróm P450 (CYP) izoenzimek induktora. Az *in vitro* adatok CYP2C19 indukciójára is utalnak. Következésképpen, a Tracleer egyidejű alkalmazásakor csökken ezen izoenzimek által metabolizált anyagok koncentrációja a plazmában. Számolni kell az ezen izoenzimek által metabolizált gyógyszerek hatásosságának lehetséges megváltozásával. Előfordulhat, hogy az ilyen készítmények adagolását az együttes Tracleer-kezelés megkezdése, dózisának módosítása vagy felfüggesztése után módosítani kell.

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

Flukonazol és egyéb CYP2C9- és CYP3A4-inhibitorok: Az elsősorban a CYP2C9 izoenzimet, de bizonyos mértékben a CYP3A4-et is gátló flukonazol együttes szedése a boszentán plazmakoncentrációjának jelentős növekedéséhez vezethet. Ez a kombináció nem javasolt. Ugyanezen oknál fogva nem javasolt erős CYP3A4-inhibitor (pl. ketokonazol, itraconazol vagy ritonavir) és valamilyen CYP2C9-inhibitor (pl. vorikonazol) együttes adagolása a Tracleer-rel.

Ciklosporin A: A Tracleer és a ciklosporin A (kalcineurin gátló) együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd

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

Takrolimusz, sziirolimusz: Takrolimusz vagy sziirolimusz és Tracleer együttes alkalmazását még nem tanulmányozták embereknél, de a takrolimusz vagy sziirolimusz és Tracleer együttadása megnövekedett boszentán-plazmakoncentrációt okozhat a ciklosporin A-val történő együttes alkalmazáshoz hasonlóan. A Tracleer-rel történő együttes alkalmazás csökkentheti a takrolimusz és sziirolimusz plazmakoncentrációját. Emiatt a Tracleer és takrolimusz vagy sziirolimusz együttes alkalmazása nem javasolt. Azokat a betegeket, akiknél ezt a kombinációt kell alkalmazni, alapos megfigyelés alatt kell tartani a Tracleer mellékhatásainak észlelése érdekében és a takrolimusz és sziirolimusz vérkoncentrációja miatt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

Fogamzóképes nők

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

Szoptatás

Egy esetjelentésből származó adatok szerint a boszentán kis koncentrációban jelen van a humán anyatejben. Nincs elegendő információ a boszentán szoptatott csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez. A szoptatott csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A Tracleer-kezelés alatt a szoptatás nem javasolt.

Termékenység

Állatkísérletek testicularis hatásokat mutattak ki (lásd 5.3 pont). Egy, a boszentán testicularis funkcióra gyakorolt hatásait PAH-ban szenvedő férfi betegeknél értékelő klinikai vizsgálat 24 beteg közül 6-nál (25%) a spermakonzentráció kiindulási értékhez viszonyított, legalább 50%-os mértékű csökkenését mutatta 6 hónapos boszentán-kezelés után. Ezen eredmények és preklinikai adatok alapján nem zárható ki, hogy a boszentán férfiaknál káros hatással lehet a spermatogenezisre. Fiú gyermekeknél a boszentán-kezelés következtében kialakult termékenységre gyakorolt hosszú távú hatás nem zárható ki.

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

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

(13,2%), kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (10,9%) és vérszegénység / hemoglobinszint csökkenése (9,9%).

A boszentán-kezelés hatására dózisfüggő módon nőtt a májeredetű aminoszterázok szintje és csökkent a hemoglobin koncentrációja (lásd 4.4 pont).

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

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

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Anaemia, hemoglobinszint csökkenés (lásd 4.4 pont)
	Nem ismert	Anaemia vagy hemoglobinszint-csökkenés, amely vörösvérsejt-transzfúziót ¹ tesz szükségessé
	Nem gyakori	Thrombocytopenia ¹
	Nem gyakori	Neutropenia, leukopenia ¹
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Túlérzékenységi reakciók (beleértve a dermatitisz, pruritusz és bőrkütiés is) ²
	Ritka	Anafilaxia és/vagy angioedema ¹
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás ³
	Gyakori	Ájulás ^{1, 4}
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem ismert	Homályos látás ¹
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Palpitáció ^{1, 4}
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Kipirulás
	Gyakori	Hypotensio ^{1, 4}
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Orrdugulás ¹
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Gastrooesophagealis reflux betegség Hasmenés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (lásd 4.4 pont)
	Nem gyakori	Az aminoszteráz-szint emelkedése, ami hepatitisz (beleértve a mögöttes hepatitis lehetséges exacerbációját is) és/vagy icterusszal jár ¹ (lásd 4.4 pont)
	Ritka	Májcirrhosis, májelégtelenség ¹
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Erythema

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Oedema, folyadék-visszatartás ⁵
--	----------------	--

¹ A forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból gyűjtött adatok, a gyakoriságok a placebokontrollos klinikai vizsgálati adatok statisztikai modellezésén alapulnak.

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

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

⁴ Ezek a típusú reakciók az alapbetegséggel is összefüggésbe hozhatók.

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

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

Gyermekek és serdülők

Nem kontrollos klinikai vizsgálatok gyermekeknél és serdülőknél

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

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

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

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

Laboratóriumi eltérések

Májfunkciós eltérések

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

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

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

A 100, PAH-ban szenvedő gyermeknél végzett, nem kontrollos, gyermekgyógyászati FUTURE 1/2 és FUTURE 3/kiterjesztés vizsgálatok összesített elemzésében a máj aminoszferáz $\geq 3 \times$ NFH emelkedését figyelték meg a betegek 2%-ánál.

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

Hemoglobin

A felnőtteknél végzett, placebokontrollos vizsgálatokban a hemoglobin-koncentráció kiindulási értékhez viszonyított, 10 g/dl alá történő csökkenéséről a boszentánt kapó betegek 8%-ánál, a placeboót kapók 3,9%-ánál számoltak be (lásd 4.4 pont).

A 100 PAH-ban szenvedő gyermeknél végzett, nem kontrollos gyermekgyógyászati FUTURE 1/2 és FUTURE 3/kiterjesztés vizsgálatok összesített elemzésében a kiindulási értékhez viszonyítva, 10 g/dl érték alá történő hemoglobinkoncentráció-csökkenést jelentettek a betegek 10,0%-ánál. 8 g/dl érték alá történő csökkenés nem történt.

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

A nagymértékű túlادagolás aktív kardiovaszkuláris támogatást igénylő alacsony vérnyomáshoz

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: egyéb antihipertenzívumok, ATC-kód: C02KX01

Hatásmechanizmus

A boszentán kettős endothelinreceptor-antagonista (ERA), affinitással mind endothelin-A, mind endothelin-B (ET_A és ET_B) receptorokhoz. Csökkenti a pulmonális és a szisztémás vaszkuláris rezisztenciát, és így a pulzusszám emelkedése nélkül nő a perctérfogat.

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

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

Hatásosság

Állatmodellek

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

Hatásosság a pulmonális artériás hipertóniában szenvedő felnőtt betegek esetén

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

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

A vizsgálatok primer végpontja a hatperces sétateszt eredményének változása volt az első vizsgálatban 12, a másodikban 16 hét után. Mindkét vizsgálat során bebizonyosodott, hogy a boszentán hatására

szignifikáns mértékben nő a fizikai teljesítőképesség. A placebokorrigált távolságnövekmény a vizsgálat előtti értékhez képest 76 méter ($p = 0,02$; t-teszt), illetve 44 méter ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U teszt) volt a vizsgálatok primer végpontján. A napi kétszer 125 mg-os és a napi kétszer 250 mg-os dózist kapó csoport közötti különbség nem volt statisztikailag szignifikáns, de a napi kétszer 250 mg-os adaggal kezelt csoportban javuló tendencia volt megfigyelhető a fizikai teljesítőképességben.

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

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

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

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

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

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

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

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

csoportonként csupán egy haláleset következett be, ezért nem lehet a túlélésre vonatkozó következtetéseket levonni.

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

Egy prospektív, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollós vizsgálatban (AC-052-405 [BREATHE-5]) örökletes szívbetegséghez társult Eisenmenger-fiziológiájú és WHO III. funkcionális stádiumba tartozó PAH-ban szenvedő betegeket 4 héten át naponta kétszer 62,5 mg, majd további 12 héten át naponta kétszer 125 mg boszentánnal ($n = 37$, akik közül 31, jobb-bal túlsúlyú, kétirányú sönttel rendelkezett) kezeltek. A vizsgálat elsődleges célja annak kimutatása volt, hogy a boszentán nem fokozza a hipoxémiát. 16 hét elteltével a boszentán a placebohoz képest ($n = 17$) 1,0%-kal növelte az átlagos oxigéntelítettséget (95%-os CI $-0,7\%$ – $2,8\%$), bizonyítva, hogy a boszentán nem fokozza a hipoxémiát. A boszentán-csoportban szignifikáns módon csökkent az átlagos pulmonális vaszkuláris rezisztencia (leginkább a kétirányú intrakardiális sönttel bíró betegek alcsoportjában). 16 hét elteltével a hatperces sétatávolság placebokorrigált átlagnövekménye 53 méter volt ($p = 0,0079$), ami a terhelhetőség javulására utal. A BREATHE-5 vizsgálat 24 hetes, nyílt kiterjesztési időszakában (AC-052-409) 26 beteg továbbra is kapta a boszentán-kezelést (a kezelés átlagos tartama $24,4 \pm 2,0$ hét volt), és a hatásosság többnyire nem változott.

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

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

Pulmonális artériás hipertóniában szenvedő gyermekekkel végzett vizsgálatok

BREATHE-3 (AC-052-356)

A boszentán filmtabletta hatását nyílt, nem kontrollós vizsgálatnál mérték fel 19, PAH-ban szenvedő 3-15 éves betegen. A vizsgálat elsődleges célja a farmakokinetika vizsgálata volt (lásd 5.2 pont). A betegek vagy primer pulmonális hipertóniában (10 beteg) vagy veleszületett szívbetegségekhez kapcsolódó PAH-ban (9 beteg) szenvedtek, és a kezelés előtt a WHO-besorolás szerinti II. ($n = 15$, 79%) és III. ($n = 4$, 21%) osztályba tartoztak. A 12 hetes kezeléshez a betegeket testsúlyuk alapján három csoportba

osztották, és megközelítőleg 2 mg/ttkg boszentánnal kezelték naponta kétszer. A betegek fele mindhárom csoportban intravénás epoprosztenol-kezelés alatt állt már; az epoprosztenol dózisát a vizsgálat során nem módosították.

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

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

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

FUTURE 3 (AC-052-373)

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

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

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

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

FUTURE 4 (AC-052-391)

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

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

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

- Az iNO teljes elhagyásának átlagos időtartama 3,7 nap (95%-os konfidencia limitek [CL] 1,17, 6,95) a boszentánnal és 2,9 nap (95%-os CL 1,26, 4,23) a placebóval kezelt csoportban ($p = 0,34$).
- A gépi lélegeztetéstől való teljes elválasztás átlagos időtartama 10,8 nap (95%-os CL 3,21, 12,21 nap) a boszentánnal és 8,6 nap (95%-os CL 3,71, 9,66 nap) a placebóval kezelt csoportban ($p = 0,24$).
- A boszentán-csoportban egy betegnél volt sikertelen a terápia (ECMO per protokoll szerinti szükségessége), melyet az Oxigenizációs Index első vizsgált gyógyszeradag alkalmazását követő 8 órán belüli emelkedése alapján jelentettek ki. Ez a beteg a 60 napos követési időszakon belül felgyógyult.

Epoprosztenollal való együttes alkalmazás

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

Szisztémás szklerózis digitalis fekélybetegséggel

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

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

Mindkét vizsgálat primer végpontja a vizsgálat megkezdése és végpontja között kialakult új digitalis fekélyek száma volt. A boszentán-kezelés következtében a kezelés időtartama alatt kevesebb digitalis fekély alakult ki, mint a placebo esetén. Az AC-052-401 vizsgálatban 16 hetes kettős vak kezelés alatt a boszentánnal kezelt csoport betegeinél átlagosan 1,4, míg a placebocsoportnál átlagosan 2,7 új

digitalis fekély jelentkezett ($p = 0,0042$). Az AC-052-331 vizsgálatban 24 hetes, kettős vak kezelés alatt a megfelelő csoportokban 1,9, illetve 2,7 új digitalis fekély jelentkezett ($p = 0,0351$). A boszentánnal kezelt betegekénél, a placebóval kezelt betegekhez képest, mindkét vizsgálatban kisebb valószínűséggel jelentkezték új digitalis fekélyek, és az egyes, egymás után kialakuló új digitalis fekélyek hosszabb idő múltán jelentkezték. A boszentánnak az új digitalis fekélyek számának csökkenésére gyakorolt hatása kifejezettebb volt azoknál a betegekénél, akiknek egyidejűleg több digitalis fekélyük volt.

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

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

Felszívódás

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

Eloszlás

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

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

Biotranszformáció és elimináció

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

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

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

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

A boszentán indukálja a CYP2C9 és a CYP3A4, valamint feltehetőleg a CYP2C19 izoenzimet és a P-glikoproteint. *In vitro* májsejtkultúrákban a boszentán gátolja az epesóexport-pumpa működését.

Az *in vitro* adatok tanúsága szerint a boszentánnak a vizsgált CYP izoenzimek (CYP1A2, 2A6, 2B6,

2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4) esetén nincs jelentős gátló hatása. A boszentán ezért várhatóan nem növeli a felsorolt izoenzimek által metabolizált gyógyszerek plazmakoncentrációját.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

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

Gyermekek és serdülők

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

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

Az AC-052-365 (FUTURE 1) vizsgálatban 36, 2-11 év közötti, PAH-ban szenvedő gyermeket diszpergálódó tablettával kezeltek. Semmilyen dózisarányosságot nem figyeltek meg. Dinamikus egyensúlyi állapotban a boszentán plazmakoncentrációja és AUC értéke a szájon át adott 2 és a 4 mg/ttkg-os adagok esetén hasonló volt (AUC_τ: 3577 ng h/ml a naponta kétszer 2 mg/ttkg-ot kapó és 3371 ng h/ml a naponta kétszer 4 mg/ttkg-ot kapó csoportokban). Ezeknél a gyermekeknél az átlagos boszentán-expozíció a felnőtt betegekénél, naponta kétszer 125 mg-os fenntartó dózis mellett mérhető expozíciónak megközelítőleg a fele volt, habár nagy átfedést mutatott a felnőttek expozícióival.

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

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

Az újszülöttek bevonásával lefolytatott AC-052-391 (FUTURE 4) vizsgálatban a boszentán koncentrációja lassan és folyamatosan emelkedett az első adagolási periódus alatt, alacsony expozíciót eredményezve (AUC₀₋₁₂ teljes vérben: 164 ng h/ml, n = 11). Dinamikus egyensúlyi állapotban az AUC_τ érték 6165 ng h/ml (CV: 133%, n = 7) volt, amely hasonló a felnőtt PAH-ban szenvedő betegek esetében naponta kétszer 125 mg-os adag mellett megfigyelt expozícióhoz 0,6-es vér/plazma

megoszlási hányadost figyelembe véve.

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

Májkárosodás

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

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

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

Vesekárosodás

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

A boszentán hatása a mitokondriális funkcióra nem ismert.

A terápiás dózissal embereknél elért plazmakoncentráció másfélszeresét meghaladó szinten a boszentán a patkányok esetén teratogénnek bizonyult. A teratogén hatások, köztük a fej, a pofa és a

nagyerek fejlődési rendellenességei dózisfüggőek voltak. A más ET-receptorantagonisták hatására és az ET-kiütött (knock-out) egereken megfigyelhető fejlődési rendellenességekkel való hasonlatosság gyógyszercsoport-hatást jelez. Fogamzóképes nők esetén meg kell tenni a megfelelő óvintézkedéseket (lásd 4.3, 4.4 és 4.6 pont).

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

Hím és nőstény patkányokkal végzett termékenységi vizsgálatok során nem észleltek a spermaszámról, azok motilitásáról és életképességéről, illetve a párzási teljesítményre vagy a termékenységre gyakorolt kimutatható hatást a várható terápiás szint 21-szeresének (hímek), illetve 43-szorosának (nőstények) megfelelő expozíció mellett. Nem tapasztaltak továbbá sem a beágyazódás előtti, sem a beágyazódott embrió fejlődésére gyakorolt mellékhatásokat.

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

kukoricakeményítő
hidegen duzzadó keményítő
karboximetil-keményítő-nátrium (A típusú)
povidon
glicerín-dibehenát
magnézium-sztearát

Filmbevonat:

hipromellóz
glicerín-triacetát
talkum
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)
etilcellulóz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

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

6.4 Különleges tárolási előírások

PVC/PE/PVDC/alumínium buboréksomagolás esetén:

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Fehér nagy denzitású polietilén gyógyszeres üvegek esetén:

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Tracleer 62,5 mg filmtabletta

14 filmtablettát tartalmazó PVC/PE/PVDC/alumínium buboréksomagolás.

14, 56 vagy 112 filmtablettát tartalmaz dobozonként.

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

56 filmtablettát tartalmaz dobozonként.

Tracleer 125 mg filmtabletta

14 filmtablettát tartalmazó PVC/PE/PVDC/alumínium buboréksomagolás.

56 vagy 112 filmtablettát tartalmaz dobozonként.

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

56 filmtablettát tartalmaz dobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Tracleer 62,5 mg filmtabletta

EU/1/02/220/001

EU/1/02/220/002

EU/1/02/220/003

EU/1/02/220/007

Tracleer 125 mg filmtabletta

EU/1/02/220/004

EU/1/02/220/005

EU/1/02/220/008

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

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

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tracleer 32 mg diszpergálódó tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

32 mg boszentán (monohidrát formában) diszpergálódó tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

3,7 mg aszpartám (E951) diszpergálódó tablettánként.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszpergálódó tabletta.

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

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

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

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

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az alkalmazás módja

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

A diszpergálódó tablettákat lenyelés előtt egy kanálban lévő kevés vízhez kell adni, majd a folyadékot megkeverni az oldódás elősegítése céljából. Még egy kevés vizet hozzáadva nyelje le a beteg, hogy megbizonyosodjon a gyógyszer teljes mennyiségének beviteléről. Lehetőség szerint egy pohár vizet

kell inni, hogy a beteg a gyógyszer teljes mennyiségét biztosan lenyelje. Amennyiben szükséges, a diszpergálódó tablettát el lehet törni a bevágások mentén (lásd 6.6 pont).

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

Adagolás

Pulmonális artériás hipertónia

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

A Betegfigyelmeztető kártya, ami olyan fontos biztonságossági információkat tartalmaz, amelyekkel a betegeknek tisztában kell lenniük a Tracleer-kezelés előtt és a kezelés ideje alatt, benne van a csomagolásban.

Felnőttek

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

Gyermekek és serdülők

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

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

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

Kezelés a PAH klinikai állapotának romlása esetén

Amennyiben a klinikai állapot a legalább nyolchetes Tracleer-kezelés (vagyis a céldózis legalább négy hétig tartó szedése) ellenére romlik (pl. a hatperces sétateszt távolságában legalább 10%-os csökkenés mutatkozik a kezelés előtti méréshez viszonyítva), egy másik kezelési mód alkalmazását kell megfontolni. Ugyanakkor, egyes betegek, akik a nyolchetes Tracleer-kezelés után, nem mutatnak válaszreakciót, további 4-8 hét kezelés után kedvezően reagálhatnak.

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

A kezelés felfüggesztése

A Tracleer-kezelés hirtelen felfüggesztésével kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő információ PAH-ban szenvedő betegek esetében. Akut állapotrosszabbodás nem volt megfigyelhető. A lehetséges rebound-effektus miatti káros klinikai állapotromlás elkerülése érdekében azonban a dózis fokozatos csökkentését (a dózis felezése 3–7 nap alatt) meg kell fontolni. A kezelés abbahagyásának ideje alatt fokozott monitorozás javasolt.

Amennyiben a Tracleer-kezelés abbahagyásáról döntenek, azt fokozatosan, egy másik kezelés bevezetése mellett kell végrehajtani.

Szisztémás szklerózis fennálló digitalis fekélybetegséggel

A kezelést kizárólag a szisztémás szklerózis kezelésében jártas orvos kezdheti el és felügyelheti. A Betegfigyelmeztető kártya, ami olyan fontos biztonságossági információkat tartalmaz, amelyekkel a betegeknek tisztában kell lenniük a Tracleer-kezelés előtt és a kezelés ideje alatt, benne van a csomagolásban.

Felnőttek

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

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

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

Gyermekek és serdülők

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

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A Tracleer alkalmazása közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont). Enyhe májkárosodás (Child-Pugh A stádium) esetén nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

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

Idősek

65 év fölötti betegek esetén nincs szükség az adag módosítására.

4.3 Ellenjavallatok

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

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

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

Nem bizonyított, hogy a Tracleer-nek jótékony hatása van a meglevő digitális fekélyek gyógyulására.

Májműködés

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

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

Javaslatok ALAT/ASAT-szint növekedés esetére

ALAT/ASAT-szintek Kezelési és megfigyelési javaslatok

$> 3 \text{ és } \leq 5 \times \text{NFH}$	Az eredményt egy második májfunkciós vizsgálattal igazolni kell. Ha ez megerősíti az eredményt, egyéni mérlegelés alapján dönteni kell a Tracleer-kezelés folytatásáról, valószínűleg csökkentett adaggal, vagy meg kell szakítani a Tracleer alkalmazását (lásd 4.2 pont). Legalább kéthetenként továbbra is ellenőrizni kell az aminoszferázok szintjét. Ha az aminoszferáz-szintek visszatérnek a kezelés előtti értékekre, meg kell fontolni a Tracleer további vagy újbóli alkalmazását, a lentebb ismertetett feltételeknek megfelelően.
$> 5 \text{ és } \leq 8 \times \text{NFH}$	Az eredményt egy második májfunkciós vizsgálattal igazolni kell; ha az eredmény beigazolódik, meg kell szakítani a kezelést, és legalább kéthetenként ellenőrizni kell az aminoszferázok szintjét. Ha az aminoszferáz-szintek visszatérnek a kezelés előtti értékekre, meg kell fontolni a Tracleer újbóli alkalmazását, a lentebb ismertetett feltételeknek megfelelően.
$> 8 \times \text{NFH}$	Meg kell szakítani a kezelést. A Tracleer újbóli alkalmazása nem jöhet számításba.

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

A kezelés újrakezdése

A Tracleer-kezelés újrakezdése csak akkor mérlegelhető, ha a kezelés várható előnyei nagyobbak a

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

NFH = a normálérték felső határa

Hemoglobinkoncentráció

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

Fogamzóképes nők

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

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

További információkért lásd 4.5 és 4.6 pont.

Pulmonális venoocclusiv betegség

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

Pulmonális artériás hipertóniában és egyidejű balkamra-elégtelenségben szenvedő betegek

Pulmonális hipertóniában és kísérő balkamra-diszfunkcióban szenvedő betegekre vonatkozó specifikus vizsgálat nem készült. Azonban 1611 súlyos krónikus szívelégtelenségben szenvedő beteget kezeltek (804 beteg esetén alkalmaztak boszentánt, és 807 esetben placebót), átlagosan másfél évig egy placebokontrollos vizsgálatban (AC-052-301/302 vizsgálat [ENABLE 1 & 2]). A vizsgálat tanúsága szerint a boszentán-kezelés első 4–8 hetében magasabb volt a krónikus szívelégtelenség miatti hospitalizáció incidenciája, aminek oka a folyadékretenció lehetett. A vizsgálatban a folyadék-visszatartás korai súlygyarapodásban, a hemoglobinkoncentráció csökkenésében és a lábödéma gyakoribb előfordulásában nyilvánult meg. A vizsgálat végén sem a szívelégtelenségek miatti kórházi kezelések teljes számában, sem a mortalitásban nem volt különbség a boszentán- és a placebokezelésben részesülő betegek között. Javasolt ezért figyelni a folyadékretencióra utaló jeleket (ilyen pl. a súlygyarapodás), különösen, ha a beteg súlyos kísérő szisztolés diszfunkcióban is szenved. Ilyenek jelentkezése esetén javasolt diuretikus kezelést kezdeni, illetve növelni a már szedett

diuretikumok adagját. Folyadékretenció jeleit mutató betegek esetén a diuretikus kezelést már a Tracleer-kezelés megkezdése előtt meg kell fontolni.

HIV-fertőzéshez társult pulmonális artériás hipertónia

Antiretrovirális gyógyszerekkel kezelt HIV-fertőzéshez társult PAH-ban szenvedő betegeknél a Tracleer alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő klinikai vizsgálati tapasztalat (lásd 5.1 pont). Egy egészséges egyéneken végzett, a boszentán és lopinavir+ritonavir közötti interakciós vizsgálat a boszentán emelkedett plazmakoncentrációját mutatta, mely maximumát a kezelés első 4 napja alatt érte el (lásd 4.5 pont). Amennyiben Tracleer kezelést kezdenek egy olyan betegnél, akinek ritonavirrel (hatásfokozó) együtt adott proteáz-inhibitorra van szüksége, a beteg Tracleer-rel szembeni toleranciáját, különösen tekintettel a hypotensio és a májfunkciós laborértékek eltéréseinek kockázatára, az iniciációs fázis elején szorosan monitorozni kell. A boszentán antiretrovirális gyógyszerekkel való kombinált használata esetén a hepatotoxicitás és a hematológiai mellékhatások fokozott hosszú távú kockázata nem zárható ki. Az antiretrovirális kezelés hatásosságát esetlegesen befolyásoló, a boszentánnak a CYP450-enzimekre kifejtett serkentő hatásával kapcsolatos kölcsönhatások lehetősége miatt (lásd 4.5 pont) az ilyen betegeket a HIV-fertőzésüket illetően is gondosan figyelemmel kell kísérni.

Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) következtében kialakult pulmonális hipertónia

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

Együttes alkalmazás egyéb gyógyszerekkel

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

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

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

Segédanyag

A Tracleer 32 mg-os diszpergálódó tabletták fenilalaninforrást (aszpartám – E951) tartalmaznak. Ez a fenilketonuriában szenvedő személyek számára ártalmas lehet. Nincsenek elérhető nemklinikai és klinikai adatok az aszpartám 12 hetesnél fiatalabb csecsemőkön való alkalmazásának megítéléséhez.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A boszentán a CYP2C9 és CYP3A4 citokróm P450 (CYP) izoenzimek induktora. Az *in vitro* adatok CYP2C19 indukciójára is utalnak. Következésképpen, a Tracleer egyidejű alkalmazásakor csökken ezen izoenzimek által metabolizált anyagok koncentrációja a plazmában. Számolni kell az ezen izoenzimek által metabolizált gyógyszerek hatásosságának lehetséges megváltozásával. Előfordulhat, hogy az ilyen készítmények adagolását az együttes Tracleer-kezelés megkezdése, dózisének módosítása vagy felfüggesztése után módosítani kell.

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

Flukonazol és egyéb CYP2C9- és CYP3A4-inhibitorok: Az elsősorban a CYP2C9 izoenzimet, de bizonyos mértékben a CYP3A4-et is gátló flukonazol együttes szedése a boszentán

plazmakoncentrációjának jelentős növekedéséhez vezethet. Ez a kombináció nem javasolt. Ugyanezen oknál fogva nem javasolt erős CYP3A4-inhibitor (pl. ketokonazol, itraconazol vagy ritonavir) és valamilyen CYP2C9-inhibitor (pl. vorikonazol) együttes adagolása a Tracleer-rel.

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

Takrolimusz, sziirolimusz: Takrolimusz vagy sziirolimusz és Tracleer együttes alkalmazását még nem tanulmányozták embereknél, de a takrolimusz vagy sziirolimusz és Tracleer együttes adagolása megnövekedett boszentán-plazmakoncentrációt okozhat a ciklosporin A-val történő együttes alkalmazáshoz hasonlóan. A Tracleer-rel történő együttes alkalmazás csökkentheti a takrolimusz és sziirolimusz plazmakoncentrációját. Emiatt a Tracleer és takrolimusz vagy sziirolimusz együttes alkalmazása nem javasolt. Azokat a betegeket, akiknél ezt a kombinációt kell alkalmazni, alapos megfigyelés alatt kell tartani a Tracleer mellékhatásainak észlelése érdekében és a takrolimusz és sziirolimusz vérkoncentrációja miatt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

klínikailag irreleváns.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

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

Fogamzóképes nők

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

Szoptatás

Egy esetjelentésből származó adatok szerint a boszentán kis koncentrációban jelen van a humán anyatejben. Nincs elegendő információ a boszentán szoptatott csecsemőre gyakorolt hatásának megítéléséhez. A szoptatott csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A Tracleer-kezelés alatt a szoptatás nem javasolt.

Termékenység

Állatkísérletek testicularis hatásokat mutattak ki (lásd 5.3 pont). Egy, a boszentán testicularis funkcióra gyakorolt hatásait PAH-ban szenvedő férfi betegeknek értékelő klinikai vizsgálat 24 beteg közül 6-nál (25%) a spermakoncentráció kiindulási értékhez viszonyítva legalább 50%-os mértékű csökkenést mutatott 6 hónapos boszentán-kezelés után. Ezen eredmények és preklinikai adatok alapján nem zárható ki, hogy a boszentán férfiaknál káros hatással lehet a spermatogenezisre. Fiú gyermekeknek a boszentán-kezelés következtében kialakult termékenységre gyakorolt hosszú távú hatás nem zárható ki.

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

20 placebokontrollos vizsgálatban, amelyet számos terápiás javallat alapján végeztek, összesen

2486 beteg kapott napi 100–2000 mg közötti adagban boszentánt, 1838 beteg pedig placebokezelésben részesült. A kezelés átlagos hossza 45 hét volt. A mellékhatásokat úgy határozták meg, mint a boszentánt kapó betegek legalább 1%-ánál, és a placebokezelésben részesülő betegekkel összehasonlítva legalább 0,5%-kal nagyobb gyakorisággal előforduló események. A leggyakrabban előforduló mellékhatások a következők voltak: fejfájás (11,5%), ödéma / folyadék-visszatartás (13,2%), kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (10,9%) és vérszegénység / hemoglobinszint csökkenése (9,9%).

A boszentán-kezelés hatására dóziszfüggő módon nőtt a májeredetű aminoszferázok szintje, és csökkent a hemoglobin koncentrációja (lásd 4.4 pont).

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

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

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Anaemia, hemoglobinszint-csökkenés (lásd 4.4 pont)
	Nem ismert	Anaemia vagy hemoglobinszint csökkenés, amely vörösvérsejt-transzfúziót ¹ tesz szükségessé
	Nem gyakori	Thrombocytopenia ¹
	Nem gyakori	Neutropenia, leukopenia ¹
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Túlérzékenységi reakciók (beleértve a dermatitis, pruritus és bőrküés is) ²
	Ritka	Anafilaxia és/vagy angioedema ¹
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás ³
	Gyakori	Ájulás ^{1, 4}
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem ismert	Homályos látás ¹
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Palpitáció ^{1, 4}
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Kipirulás
	Gyakori	Hypotensio ^{1, 4}
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Orrdugulás ¹
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Gastrooesophagealis reflux betegség Hasmenés
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori	Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (lásd 4.4 pont)
	Nem gyakori	Az aminoszferáz-szint emelkedése, ami hepatitisz (beleértve a mögöttes hepatitis lehetséges exacerbációját is)

		és/vagy icterusszal jár ¹ (lásd 4.4 pont)
	Ritka	Májcirrhosis, májelégtelenség ¹
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Erythema
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Oedema, folyadék-visszatartás ⁵

¹ A forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból gyűjtött adatok, a gyakoriságok a placebokontrollos klinikai vizsgálati adatok statisztikai modellezésén alapulnak.

² Túlérzékenységi reakciók a boszentán szedő betegek 9,9%-ánál, míg a placebót szedő betegek 9,1%-ánál jelentkeztek.

³ A fejfájás a boszentán szedő betegek 11,5%-ánál, míg a placebót szedő betegek 9,8%-ánál jelentkezett.

⁴ Ezek a típusú reakciók az alapbetegséggel is összefüggésbe hozhatók.

⁵ Az ödéma vagy folyadék-visszatartás a boszentán szedő betegek 13,2%-ánál, míg a placebót szedő betegek 10,9%-ánál jelentkezett.

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

Gyermekek és serdülők

Nem kontrollos klinikai vizsgálatok gyermekeknél és serdülőknél

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

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

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

Egy PPHN betegeknél végzett, randomizált, placebokontrollos vizsgálatban (FUTURE-4) összesen 13 újszülöttet kezeltek boszentán diszpergálódó tablettával, naponta kétszer 2 mg/ttkg dózisban (8 beteg placebót kapott). A boszentán és placebokezelés medián időtartama 4,5 (0,5–10,0 napos tartományban), illetve 4,0 (2,5–6,5 napos tartományban) nap volt. A leggyakoribb nemkívánatos

események a boszentánnal, illetve placebóval kezelt betegcsoportokban rendre az anaemia vagy hemoglobinszint csökkenés (7, illetve 2 beteg), generalizált oedema (3, illetve 0 beteg) és hányás (2, illetve 0 beteg) voltak.

Laboratóriumi eltérések

Májfunkciós eltérések

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

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

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

A 100, PAH-ban szenvedő gyermeknél végzett, nem kontrollos gyermekgyógyászati FUTURE 1/2 és FUTURE 3/kiterjesztés vizsgálatok összesített elemzésében a máj aminoszferáz $\geq 3 \times$ NFH emelkedését figyelték meg a betegek 2%-ánál.

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

Hemoglobin

A felnőtteknél végzett, placebokontrollos vizsgálatokban a hemoglobin-koncentráció kiindulási értékhez viszonyított, 10 g/dl alá történő csökkenéséről a boszentánt kapó betegek 8%-ánál, a placebo-t kapók 3,9%-ánál számoltak be (lásd 4.4 pont).

A 100 PAH-ban szenvedő gyermeknél végzett, nem kontrollos gyermekgyógyászati FUTURE 1/2 és FUTURE 3/kiterjesztés vizsgálatok összesített elemzésében a kiindulási értékhez viszonyítva 10 g/dl érték alá történő hemoglobinkoncentráció-csökkenést jelentettek a betegek 10,0%-ánál. 8 g/dl érték alá történő csökkenés nem történt.

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túladagolás

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: egyéb antihipertenzívumok, ATC-kód: C02KX01

Hatásmechanizmus

A boszentán kettős endothelinreceptor-antagonista (ERA), affinitással mind endothelin-A, mind endothelin-B (ET_A és ET_B) receptorokhoz. Csökkenti a pulmonális és a szisztémás vaszkuláris rezisztenciát, és így a pulzusszám emelkedése nélkül nő a perctérfogat.

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

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

Hatásosság

Állatmodellek

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

Hatásosság a pulmonális artériás hipertóniában szenvedő felnőtt betegek esetén

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Egy prospektív, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban (AC-052-405 [BREATHE-5]) örökletes szívbetegséghez társult Eisenmenger-fiziológiájú és WHO III. funkcionális stádiumba tartozó PAH-ban szenvedő betegeket 4 héten át naponta kétszer 62,5 mg, majd további 12 héten át naponta kétszer 125 mg boszentánnal ($n = 37$, akik közül 31, jobb-bal túlsúlyú, kétirányú sönttel rendelkezett) kezelték. A vizsgálat elsődleges célja annak kimutatása volt, hogy a boszentán nem fokozza a hipoxémiát. 16 hét elteltével a boszentán a placebohoz képest ($n = 17$) 1,0%-kal növelte az átlagos oxigéntelítettséget (95%-os CI $-0,7\% - 2,8\%$), bizonyítva, hogy a boszentán nem fokozza a hipoxémiát. A boszentán-csoportban szignifikáns módon csökkent az átlagos pulmonális vaszkuláris rezisztencia (leginkább a kétirányú intrakardiális sönttel bíró betegek alcsoportjában). 16 hét elteltével a hatperces sétatávolság placebokorrigált átlagnövekménye 53 méter volt ($p = 0,0079$), ami a terhelhetőség javulására utal. A BREATHE-5 vizsgálat 24 hetes, nyílt kiterjesztési időszakában (AC-052-409) 26 beteg továbbra is kapta a boszentán-kezelést (a kezelés átlagos tartama $24,4 \pm 2,0$ hét volt), és a hatásosság többnyire nem változott.

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

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

BREATHE-3 (AC-052-356)

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

17 beteg esetén végeztek hemodinamikai mérést. A szívindex kezdeti értékhez képest történő átlagos emelkedése 0,5 l/perc/m², az átlagos pulmonális nyomás átlagos csökkenése 8 Hgmm, a PVR átlagos csökkenése pedig 389 dyn s/cm⁵ volt. Ezek a kezdeti értéktől számított hemodinamikai javulások az epoprosztenol együttes alkalmazása mellett és a nélkül is hasonlóak voltak. A 12. héten a terheléses tesztek paramétereinek a kezdeti értékekhez viszonyított eltérései nagy változatosságot mutattak, és egyik paraméter változása sem volt szignifikáns.

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

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

FUTURE 3 (AC-052-373)

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

A vizsgálat kezdetekor a résztvevő betegek kevesebb mint fele (45,3% [29/64]) részesült kizárólag boszentán-kezelésben, nem kombinálva semmilyen más PAH gyógyszerrel. 40,6%-uk (26/64) maradt boszentán-monoterápián a vizsgált kezelés 24 hete alatt anélkül, hogy PAH betegségük súlyosbodását észlelték volna. A résztvevő globális populáció (64 beteg) elemzése megmutatta, hogy többségük állapota legalább stabil maradt (azaz romlás nem történt) a nem gyermekgyógyászat specifikus WHO funkcionális besorolás szerinti értékelés (97% naponta kétszer, 100% naponta háromszor) és az orvosok globális klinikai benyomása alapján (94% naponta kétszer, 93% naponta háromszor) a

kezelési periódus alatt. A PAH súlyosbodására (halál, tüdőtranszplantáció, PAH súlyosbodás miatti kórházi ellátás) vonatkozó Kaplan-Meier eseménymentes becslés 24 hét után rendre 96,9% és 96,7% volt a naponta kétszer és a naponta háromszor kezelt betegcsoportokban.

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

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

FUTURE 4 (AC-052-391)

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

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

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

- Az iNO teljes elhagyásának átlagos időtartama 3,7 nap (95%-os konfidencia limitek [CL] 1,17, 6,95) a boszentánnal és 2,9 nap (95%-os CL 1,26, 4,23) a placebóval kezelt csoportban ($p = 0,34$).
- A gépi lélegeztetéstől való teljes elválasztás átlagos időtartama 10,8 nap (95%-os CL 3,21, 12,21 nap) a boszentánnal és 8,6 nap (95%-os CL 3,71, 9,66 nap) a placebóval kezelt csoportban ($p = 0,24$).
- A boszentán-csoportban egy betegnél volt sikertelen a terápia (ECMO per protokoll szerinti szükségessége), melyet az Oxigenizációs Index első vizsgált gyógyszeradag alkalmazását követő 8 órán belüli emelkedése alapján jelentettek ki. Ez a beteg a 60 napos követési időszakon belül felgyógyult.

Epoprosztenollal való együttes alkalmazás

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

Szisztémás szklerózis digitalis fekélybetegséggel

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

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

Felszívódás

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

Eloszlás

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

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

Biotranszformáció és elimináció

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

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

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

A boszentánból három metabolit képződik, melyek közül csak egy farmakológiailag aktív. Ez a

metabolit jórészt változatlan formában, az epével ürül. Felnőtt betegek esetén az aktív metabolittal szembeni expozíció magasabb, mint egészséges alanyoknál. A kolesztázis jeleit mutató betegeknél az aktív metabolittal szembeni expozíció magasabb lehet.

A boszentán indukálja a CYP2C9 és a CYP3A4, valamint feltehetőleg a CYP2C19 izoenzimet és a P-glikoproteint. *In vitro* májsejtkultúrákban a boszentán gátolja az epesóexport-pumpa működését.

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

A gyógyszerformák összehasonlítása

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

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

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

Gyermekek és serdülők

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

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

Az AC-052-365 (FUTURE 1) vizsgálatban 36, 2-11 év közötti, PAH-ban szenvedő gyermeket diszpergálódó tablettával kezeltek. Semmilyen dózisarányosságot nem figyeltek meg. Dinamikus egyensúlyi állapotban a boszentán plazmakoncentráció és AUC értéke hasonló volt a 2 és a 4 mg/ttkg-os szájon át adott adagokkal (AUC_{τ} : 3577 ng h/ml a naponta kétszer 2 mg/ttkg-ot kapó és 3371 ng h/ml a naponta kétszer 4 mg/ttkg-ot kapó csoportokban). Ezeknél a gyermekeknél az átlagos boszentán-expozíció a felnőtt betegeknél, naponta kétszer 125 mg-os fenntartó dózis mellett mérhető expozíciónak megközelítőleg a fele volt, habár nagy átfedést mutatott a felnőttek expozícióival.

A diszpergálódó tablettákat alkalmazó AC-052-373 (FUTURE 3) vizsgálatban a naponta kétszer 2 mg/ttkg-al kezelt betegek esetében a boszentán-expozíció összemérhető volt a FUTURE 1 vizsgálatbelivel. A teljes populációban ($n = 31$) a naponta kétszer 2 mg/ttkg 8535 ng h/ml napi boszentán-expozíciót és 4268 ng h/ml (CV: 61%) AUC_{τ} értéket eredményezett. A 3 hónapos és 2 éves kor közötti begeteknél a napi boszentán-expozíció 7879 ng h/ml, míg az AUC_{τ} érték 3939 ng h/ml (CV: 72%) volt. A 3 hónapos és 1 éves kor közötti betegeknél ($n = 2$) az AUC_{τ} érték 5914 ng h/ml

(CV: 85%), míg az 1 és 2 éves kor közötti betegeknél ($n = 7$) 3507 ng h/ml (CV: 70%) érték volt. A 2 évesnél idősebb betegeknél ($n = 22$) a napi boszentán-expozíció 8820 ng h/ml, míg az AUC_{τ} érték 4410 ng h/ml (CV: 58%) volt. A naponta háromszor 2 mg/ttkg-os boszentán-dózis nem emelte az expozíciót; a napi boszentán-expozíció 7275 ng h/ml (CV: 83%, $n = 27$) volt.

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

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

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

Májkárosodás

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

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

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

Vesekárosodás

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

A boszentán hatása a mitokondriális funkcióra nem ismert.

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

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

Hím és nőstény patkányokkal végzett termékenységi vizsgálatok során nem észleltek a spermaszámról, azok motilitásáról és életképességéről, illetve a párzási teljesítményre vagy a termékenységre gyakorolt kimutatható hatást a várható terápiás szint 21-szeresének (hímek), illetve 43-szorosának (nőstények) megfelelő expozíció mellett. Nem tapasztaltak továbbá sem a beágyazódás előtti, sem a beágyazódott embrió fejlődésére gyakorolt mellékhatásokat.

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mikrokristályos cellulóz
vízmentes kalcium-hidrogén-foszfát
kroszkarmellóz-nátrium
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
borkősav

tutti-frutti aroma
aszpartám (E951)
aceszulfám-kálium
magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

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

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 diszpergálódó tabletta alumínium/alumínium fedőfóliás buboréksomagolásban.
56 diszpergálódó tabletta dobozban.

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

A diszpergálódó tabletták gyermekbiztos buboréksomagolásban találhatók.

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

Amennyiben szükséges, a diszpergálódó tabletta a bemetszések mentén eltörve részekre osztható. Tartsa a tablettát a hüvelykujja és a mutatóujja között mindkét oldalon az egyik vonal mentén, a bemetszéssel felfelé tartva, majd törje félbe a tablettát a bemetszés mentén (lásd az alábbi ábrát).



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

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/220/006

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

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

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

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (periodic safety update reports, PSUR)

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

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

• Kockázatkezelési terv

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A képzési program egy Betegfigyelmeztető kártyából áll, amit a betegnek magánál kell tartania. A Betegfigyelmeztető kártya általános célja, hogy tájékoztassa a betegeket azokról a fontos biztonságossági információkról, amelyekkel tisztában kell lenniük a Tracleer-kezelés előtt és a kezelés ideje alatt.

A készítmény csomagolásának részét képező Betegfigyelmeztető kártyának az a célja, hogy:

- ráirányítsa a beteg figyelmét a rendszeres vérvizsgálat szükségességére a májfunkciók ellenőrzése érdekében;
- tájékoztassa a beteget a terhesség megelőzésének és egy hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazásának szükségességéről.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

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

KÜLSŐ DOBOZ/BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tracleer 62,5 mg filmdoboz

boszentán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

62,5 mg boszentán (monohidrát formájában) filmdobozként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmdoboz
56 filmdoboz
112 filmdoboz

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tracleer 62,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

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

KÜLSŐ DOBOZ/BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tracleer 125 mg filmdoboz

boszentán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

125 mg boszentán (monohidráttal) filmdobozként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 filmdoboz

112 filmdoboz

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

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tracleer 125 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
56 TABLETTÁT TARTALMAZÓ KARTONDOBOZ

KÜLSŐ DOBOZ/BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tracleer 32 mg diszpergálódó tabletta

boszentán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

32 mg boszentán (monohidrát formában) diszpergálódó tablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Aszpartám (E951), további információért olvassa el a betegtájékoztatót

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 diszpergálódó tabletta (14 x 4)

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

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/220/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tracleer 32 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

56 TABLETTÁT TARTALMAZÓ KARTONDOBOZ

KÜLSŐ DOBOZ ÉS GYÓGYSZERESÜVEG-CÍMKE/ GYÓGYSZERES ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tracleer 62,5 mg filmtabletta

boszentán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

62,5 mg boszentán (monohidrát formában) filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 filmtabletta

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

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötő anyagot!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

Az első felbontást követően 30 napon belül használja fel.

Felbontás dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/220/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK (CSAK A KARTONDOBOZ ESETÉN)

Tracleer 62,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD (CSAK A KARTONDOBOZ ESETÉN)

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA (CSAK A KARTONDOBOZ ESETÉN)

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

56 TABLETTÁT TARTALMAZÓ KARTONDOBOZ

KÜLSŐ DOBOZ ÉS GYÓGYSZERESÜVEG-CÍMKE/ GYÓGYSZERES ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tracleer 125 mg filmtabletta

boszentán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

125 mg boszentán (monohidrát formában) filmtablettánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

56 filmtabletta

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

Szájon át történő alkalmazásra

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne nyelje le a nedvességmegkötő anyagot!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

Az első felbontást követően 30 napon belül használja fel

Felbontás dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/02/220/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK (CSAK A KARTONDOBOZ ESETÉN)

Tracleer 125 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD (CSAK A KARTONDOBOZ ESETÉN)

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA (CSAK A KARTONDOBOZ ESETÉN)

PC
SN
NN

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tracleer 62,5 mg tabletta

boszentán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag Int

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tracleer 125 mg tabletta

boszentán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag Int

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

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

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tracleer 32 mg diszpergálódó tabletta

boszentán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Janssen-Cilag Int

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP {HH/ÉÉÉÉ}

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGFIGYELMEZTETŐ KÁRTYA

((Első oldal))

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

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

Az Ön neve: _____

A gyógyszer felíró orvos: _____

Ha a Tracleer-rel kapcsolatban kérdése van, forduljon orvosához.

Janssen-Cilag International NV

((Hátsó oldal))

Fogamzásgátlás

Védekezik-e jelenleg a teherbeesés ellen?

☐ Igen

☐ Nem

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

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

((1. belső oldal))

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

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

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

Fogamzásgátlás

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

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

Az első, havonta végzendő teszt dátuma: _____

((2. belső oldal))

Májfunkciós laboratóriumi vérvizsgálat

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

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

Az első havi vérvizsgálat dátuma: _____

A májműködés havi ellenőrzésének ütemezése:

☐ Jan.: _____

☐ Máj.: _____

☐ Szept.: _____

☐ Febr.: _____

☐ Jún.: _____

☐ Okt. : _____

☐ Márc.: _____

☐ Júl.: _____

☐ Nov.: _____

☐ Ápr.: _____

☐ Aug.: _____

☐ Dec.: _____

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tracleer 62,5 mg filmtabletta Tracleer 125 mg filmtabletta

boszentán

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

A Tracleer a következő betegségek kezelésére alkalmazható:

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

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

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

2. Tudnivalók a Tracleer szedése előtt

Ne szedje a Tracleer-t

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

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezek bármelyike érvényes Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kezelőorvosa az alábbi vizsgálatokat fogja elvégezni a kezelés előtt

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

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

Kezelőorvosa az alábbi vizsgálatokat fogja elvégezni a kezelés alatt

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

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

Májfunkció ellenőrzése vérvizsgálattal

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

Vérképvizsgálat a vérszegénység kimutatására

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

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

Gyermekek és serdülők

A Tracleer alkalmazása nem ajánlott szisztémás szklerózisban és aktuálisan fennálló digitalis fekélybetegségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél. Lásd még: 3. pont, „Hogyan kell szedni a Tracleer-t?”.

Egyéb gyógyszerek és a Tracleer

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

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

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

Fogamzóképes korú nők

NE szedjen Tracleer-t, ha terhes vagy teherbe szeretne esni.

Terhességi vizsgálatok

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

Fogamzásgátlás

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

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön a Tracleer szedése alatt teherbe esik, vagy a közeljövőben gyermeket szeretne.

Szoptatás

A Tracleer bejut az anyatejbe. Amennyiben Tracleer-t írnak fel Önnek, a szoptatás abbahagyása javasolt, mert nem ismert, hogy az anyatejben lévő Tracleer károsíthatja-e gyermekét. Beszéljen erről kezelőorvosával.

Termékenység

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

A Tracleer nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Tracleer-t?

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

A Tracleer egyidejű bevétele étellel és itallal

A Tracleer szedhető étkezés közben vagy attól függetlenül.

A készítmény ajánlott adagja

Felnőttek

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

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

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

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

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

Hogyan kell szedni a Tracleer-t?

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

Ha az előírtnál több Tracleer-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Tracleer-t

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

Ha idő előtt abbahagyja a Tracleer szedését

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

A Tracleer alkalmazásának legsúlyosabb mellékhatásai:

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

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

A májműködés zavarára utaló jelek lehetnek:

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

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

Egyéb mellékhatások

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

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

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb egynél fordulhat elő):

- Kipirulás vagy bőrpír
- Túlérzékenységi reakciók (többek közt bőrgyulladás, viszketés és bőrkkiütés)
- Gasztroözofoágális reflux betegség (savas reflux)
- Hasmenés
- Ájulás
- Szívdobogás (gyorsabb vagy szabálytalan szívverés)
- Alacsony vérnyomás
- Orrdugulás

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

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

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb egynél fordulhat elő):

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

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

Mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

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

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a Tracleer-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

PVC/PE/PVDC/alumínium buboréksomagolás esetén:
Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tracleer?

- **Tracleer 62,5 mg filmtabletta:** A készítmény hatóanyaga a boszentán-monohidrát. 62,5 mg boszentánt (monohidrát formában) tartalmaz tablettánként.
- **Tracleer 125 mg filmtabletta:** A készítmény hatóanyaga a boszentán-monohidrát. 125 mg boszentánt (monohidrát formában) tartalmaz tablettánként.
- **Egyéb összetevők:** A tablettamag tartalma: kukoricakeményítő, hidegen duzzadó keményítő, karboximetil-keményítő-nátrium (A típusú), povidon, glicerín-dibehenát és magnézium-sztearát. **A filmbevonat** tartalma: hipromellóz, glicerín-triacetát, talkum, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172) és etilcellulóz.

Milyen a Tracleer külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Tracleer 62,5 mg filmtabletta:

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

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

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

Tracleer 125 mg filmtabletta:

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

14 filmtabletta PVC/PE/PVDC/alumínium buboréksomagolásban. 56 vagy 112 filmtablettát tartalmaz dobozonként (Tracleer 125 mg filmtabletta).

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +44 1 494 567 444

medinfo@its.jnj.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tracleer 32 mg diszpergálódó tabletta boszentán

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

A Tracleer a következő betegségek kezelésére alkalmazható:

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

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

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

2. Tudnivalók a Tracleer szedése előtt

Ne szedje a Tracleer-t

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

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezek bármelyike érvényes Önre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kezelőorvosa az alábbi vizsgálatokat fogja elvégezni a kezelés előtt

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

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

Kezelőorvosa az alábbi vizsgálatokat fogja elvégezni a kezelés alatt

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

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

Májfunkció ellenőrzése vérvizsgálattal

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

Vérképvizsgálat a vérszegénység kimutatására

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

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

Gyermekek és serdülők

A Tracleer alkalmazása nem ajánlott szisztémás szklerózisban és aktuálisan fennálló digitalis fekélybetegségben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél. Lásd még: 3. pont, „Hogyan kell szedni a Tracleer-t?”.

Egyéb gyógyszerek és a Tracleer

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

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

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

Fogamzóképes korú nők

NE szedjen Tracleer-t, ha terhes vagy teherbe szeretne esni.

Terhességi vizsgálatok

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

Fogamzásgátlás

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

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön a Tracleer szedése alatt teherbe esik, vagy a közeljövőben gyermeket szeretne.

Szoptatás

A Tracleer bejut az anyatejbe. Amennyiben Tracleer-t írnak fel Önnek, a szoptatás abbahagyása javasolt, mert nem ismert, hogy az anyatejben lévő Tracleer károsíthatja-e gyermekét. Beszéljen erről kezelőorvosával.

Termékenység

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

A Tracleer aszpartámot és nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 3,7 mg aszpartámot tartalmaz diszpergálódó tablettánként. Az aszpartám egy fenilalanin forrás. Ártalmas lehet, ha Ön a fenilketonuriának nevezett ritka genetikai rendellenességben szenved, amely során a fenilalanin felhalmozódik, mert a szervezet nem tudja megfelelően eltávolítani.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Tracleert?

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

A Tracleer egyidejű bevétele étellel és itallal

A Tracleer szedhető étkezés közben, vagy attól függetlenül.

A készítmény ajánlott adagja

Felnőttek

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

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

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

Amennyiben szükséges, a diszpergálódó tablettát négy egyenlő részre lehet osztani a bemetszések mentén.

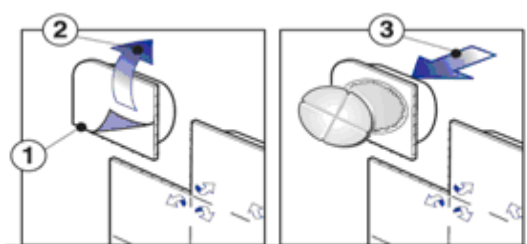
Ha a Tracleer alkalmazása során annak hatását túlzottan erősnek vagy csekélynek érzi, beszéljen kezelőorvosával az adag esetleges módosításáról.

Hogyan kell szedni a Tracleer-t?

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

A diszpergálódó tablettá gyermekbiztos buboréksomagolásban található.

A diszpergálódó tablettá kivételéhez:



1. Válassza külön az egyéni buborékrészt a perforálásnál.
2. Vegye le a fedőréteget.

3. Nyomja át a gyógyszert a fólián.

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

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



Ha az előírtnál több Tracleer-t vett be

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

Ha elfelejtette bevenni a Tracleer-t

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

Ha idő előtt abbahagyja a Tracleer szedését

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

A Tracleer alkalmazásának legsúlyosabb mellékhatásai:

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

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

A májműködés zavarára utaló jelek lehetnek:

- hányinger
- hányás
- láz
- gyomorfájás (hasfájás)
- sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése)
- sötét színű vizelet

- bőrviszketés
- levertség vagy fáradtság (szokatlan fáradtság vagy kimerültség)
- influenzaszerű tünetegyüttes (lázval járó ízületi és izomfájdalom)

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

Egyéb mellékhatások

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

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

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb egynél fordulhat elő):

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

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

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

Ritka (1000 beteg közül legfeljebb egynél fordulhat elő):

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

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

Mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

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

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell a Tracleer-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A részekre osztott diszpergálódó tabletta megmaradt részei szobahőmérsékleten tárolhatók és 7 napon belül fel kell használni.

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tracleer?

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

Milyen a Tracleer külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

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

14 diszpergálódó tabletta fedőfóliás buboréksomagolásban.

56 diszpergálódó tabletta dobozban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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