

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tracleer 62,5 mg filmuhúðaðar töflur

Tracleer 125 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Tracleer 62,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 62,5 mg bósentan (sem einhýdrat).

Tracleer 125 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 125 mg bósentan (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (töflur):

Tracleer 62,5 mg filmuhúðaðar töflur

Appelsínugular-hvítar, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, stimplaðar með „62,5” öðrum megin.

Tracleer 125 mg filmuhúðaðar töflur

Appelsínugular-hvítar, sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, stimplaðar með „125” öðrum megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til meðferðar á lungnaháþrýstingi (pulmonary arterial hypertension, PAH) til að bæta áreynsluþol og einkenni hjá sjúklingum í WHO starfshæfnisflokki III. Sýnt hefur verið fram á virkni gegn:

- Háþrýstingi í lungnaslagæð án þekkrar orsakar (sjálfvakinn og arfgengur)
- Háþrýstingi í lungnaslagæð í kjölfar herslishúðar (scleroderma) án marktæks millivefslungnasjúkdóms
- Háþrýstingi í lungnaslagæð í tengslum við meðfædda tengingu milli útæðablóðrásar og lungnablóðrásar (systemic-to-pulmonary shunts) og Eisenmenger galla (Eisenmenger's physiology).

Einnig hefur verið sýnt fram á einhvern bata hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting í WHO starfshæfnisflokki II (sjá kafla 5.1).

Tracleer er einnig ætlað til að fækka nýjum sárum á fingrum/tám hjá sjúklingum með útbreitt herslismein (systemic sclerosis) og virk sár á fingrum/tám (digital ulcer disease) (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfjagjöf

Töflurnar skulu teknar inn að morgni og að kvöldi, með eða án matar. Gleypa skal filmuhúðuðu töflurnar með vatni.

Benda skal sjúklingum á að gleypa ekki þurrkefnið í hvítu glösunum úr háþéttni pólýetýlen.

Skammtar

Háþrýstingur í lungnaslagæð

Einungis læknir með reynslu af meðferð lungnaháþrýstings skal hefja og hafa eftirlit með meðferð. Í pakkningunni fylgir með öryggisspjald fyrir sjúklinga, sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem sjúklingar þurfa að vita af áður en meðferð með Tracleer hefst og á meðan meðferð stendur.

Fullorðnir

Hjá fullorðnum sjúklingum skal hefja meðferð með Tracleer með 62,5 mg skammti tvisvar á dag í 4 vikur og síðan auka í viðhaldsskammt, 125 mg tvisvar á dag. Sömu ráðleggingar eiga við ef meðferð með Tracleer er hafin á ný eftir meðferðarhlé (sjá kafla 4.4).

Börn

Upplýsingar um lyfjahvörf hjá börnum hafa sýnt að þéttni bósentans í blóðvökva hjá börnum á aldrinum 1 árs til 15 ára með lungnaháþrýsting var að meðaltali lægri en hjá fullorðnum sjúklingum og jókst ekki við hækkun Tracleer skammtsins yfir 2 mg/kg líkamsþyngdar, né þegar tíðni skammta var aukin úr tvisvar á dag í þrisvar á dag (sjá kafla 5.2). Ekki er talið líklegt að hækkun skammta eða tíðari skammtar leiði til aukins klínískis ávinnings.

Samkvæmt þessum niðurstöðum varðandi lyfjahvörf þegar lyfið er notað hjá börnum með lungnaháþrýsting 1 árs og eldri er ráðlagður upphafs- og viðhaldsskammtur 2 mg/kg kvölds og morguns.

Ekki hefur verið sýnt fram á ávinning af notkun bósentans við hefðbundna meðferð hjá nýburum með langvinnan lungnaháþrýsting (e. persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)). Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Meðferð við klínískri versnun lungnaháþrýstings

Verði um klíníska versnun að ræða (t.d. minnkun á 6 mínútna gönguprófsvegalengd um að minnsta kosti 10% miðað við mælingu fyrir meðferð) þrátt fyrir Tracleer meðferð í að minnsta kosti 8 vikur (þar af með skammtinum sem stefnt er að í minnst 4 vikur), skal íhuga aðra meðferð. Hins vegar geta sumir sjúklingar sem sýna enga svörun eftir 8 vikna meðferð með Tracleer sýnt bata eftir 4 til 8 vikna meðferð til viðbótar.

Verði um síðbúna klíníska versnun að ræða þrátt fyrir meðferð með Tracleer (þ.e. eftir nokkurra mánaða meðferð) skal endurmeta meðferðina. Sumir sjúklingar, sem svara ekki vel 125 mg skammti af Tracleer tvisvar á dag, geta bætt lítillega áreynsluþol sitt þegar skammturinn er aukinn í 250 mg tvisvar á dag. Gera skyldi nákvæmt mat á ávinningi/áhættu, þar sem tekið er til greina að eitrunaráhrif á lifur eru skammtaháð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Meðferð hætt

Takmörkuð reynsla er af því að hætta skyndilega meðferð með Tracleer hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting. Engin merki um brátt bakslag hafa komið fram. Samt sem áður, til þess að koma í veg fyrir skaðlega versnun á klínísku ástandi sjúklingsins sem vænta má vegna hugsanlegs bakslags, á að íhuga að draga smám saman úr skömmtum (helminga skammtinn í 3 til 7 daga). Aukið eftirlit er ráðlagt á því tímabili sem verið er að hætta notkun lyfsins.

Sé tekin sú ákvörðun að hætta gjöf Tracleer, á að gera það smátt og smátt um leið og hafin er önnur meðferð.

Útbreitt herslismein og sár á fingrum/tám (digital ulcer disease)

Einungis lækni með reynslu af meðferð útbreidds herslismeins skal hefja og hafa eftirlit með meðferð. Í þakningunni fylgir með öryggisspjald fyrir sjúklinga, sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem sjúklingar þurfa að vita af áður en meðferð með Tracleer hefst og á meðan meðferð stendur.

Fullorðnir

Meðferð með Tracleer skal hafin með 62,5 mg skammti tvisvar á dag í 4 vikur og síðan aukinn í viðhaldsskammt, 125 mg tvisvar á dag. Sömu ráðleggingar eiga við ef meðferð með Tracleer er hafin á ný eftir meðferðarhlé (sjá kafla 4.4).

Reynsla úr klínískum samanburðarrannsóknnum vegna þessarar ábendingar er takmörkuð við 6 mánuði (sjá kafla 5.1).

Svörun sjúklings við meðferðinni og þörf fyrir áframhaldandi meðferð á að meta reglulega. Framkvæma á nákvæmt mat á ávinningi/áhættu, þar sem taka skal tillit til eituráhrifa bósentans á lifur (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun hjá sjúklingum yngri en 18 ára. Upplýsingar um lyfjahvörf Tracleer hjá ungum börnum með þennan sjúkdóm liggja ekki fyrir.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Tracleer má ekki nota hjá sjúklingum með miðlungs til alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2). Engrar skammtaaðlögunar er þörf hjá sjúklingum með lítillega skerta lifrarstarfsemi (þ.e. Child-Pugh flokkur A) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engrar skammtaaðlögunar er þörf fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Engrar skammtaaðlögunar er þörf fyrir sjúklinga sem eru í skilun (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Engrar skammtaaðlögunar er þörf fyrir sjúklinga eldri en 65 ára.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1

- Miðlungi mikil til alvarleg skerðing á lifrarstarfsemi, þ.e. Child-Pugh flokkur B eða C (sjá kafla 5.2)
- Grunnigildi lifraramínótransferasa, þ.e. aspartat-aminótransferasa (ASAT) og/eða alanín-aminótransferasa (ALAT), hærri en þreföld efri eðlileg mörk (upper limit of normal, ULN; sjá kafla 4.4)
- Samhliða notkun á cíklósporíni A (sjá kafla 4.5)
- Meðganga (sjá kafla 4.4 og 4.6)
- Konur á barneignaraldri sem nota ekki örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.6)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Virgni Tracleer hefur ekki verið staðfest í sjúklingum með háþrýsting í lungnaslagæð á alvarlegu stigi. Ef klínískt ástand versnar á að íhuga að skipta yfir í aðra meðferð sem ráðlögð er þegar sjúkdómurinn er kominn á alvarlegt stig (t.d. epóprostenól) (sjá kafla 4.2).

Áhættu/ávinningsmat hefur ekki verið gert fyrir bósentan hjá sjúklingum með háþrýsting í lungnaslagæð í WHO starfshæfnisflokki I.

Einungis skyldi hefja meðferð með Tracleer ef slagbilsþrýstingur í útæðum er hærri en 85 mmHg.

Ekki hefur verið sýnt fram á gagnleg áhrif Tracleer við að græða sár sem fyrir eru á fingrum/tám.

Lifrarstarfsemi

Aukning á lifraramínótransferösum, þ.e. aspartat- og alanín-aminótransferösum (ASAT og/eða ALAT), tengd bósentani er háð skömmtum. Breytingar á lifrarenisímum koma yfirleitt fram á fyrstu 26 vikum meðferðar en geta einnig komið fram á seinni stigum meðferðar (sjá kafla 4.8). Aukning þessara ensíma getur stafað að hluta til af því að samkeppni hamli losun gallsalta frá lifrarfrumum, en önnur ferli, sem ekki hafa verið staðfest með skýrum hætti, eiga líklega einnig þátt í að fram komi skert lifrarstarfsemi. Uppsöfnun bósentans í lifrarfrumum sem leiðir til frumudaða með hugsanlega alvarlegum skemmdum á lifur, eða ónæmisfræðilegt ferli, eru ekki útilokuð. Einnig getur verið aukin hætta á skertri lifrarstarfsemi þegar lyf sem eru hemlar á útflæðisdælu gallsalta, t.d. rífampísín, glíbenklamíð og cíklósporín A (sjá kafla 4.3 og 4.5), eru gefin samhliða bósentani, en takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir.

Mæla verður gildi aminótransferasa í lifur áður en meðferð hefst og síðan á mánaðarfresti meðan á meðferð með Tracleer stendur. Auk þess verður ávallt að mæla gildi aminótransferasa í lifur 2 vikum eftir skammtahækkun.

Ráðlögð viðbrögð við ALAT/ASAT aukningu

ALAT/ASAT gildi

> 3 og ≤ 5 × ULN

Ráðleggingar um meðferð og eftirlit

Staðfesta skal niðurstöðurnar með öðru prófi á lifrarstarfsemi; ef þetta er staðfest þarf að taka ákvörðun hjá hverjum og einum hvort halda eigi áfram notkun Tracleer, hugsanlega í lægri skammti, eða stöðva meðferð (sjá kafla 4.2). Mælingum á aminótransferasagildum skal haldið áfram að minnsta kosti aðra hverja viku. Ef aminótransferasagildi breytast aftur í sömu gildi og fyrir meðferð skal íhuga að halda áfram eða hefja aftur Tracleer meðferð í samræmi við þau skilyrði sem lýst er hér að neðan.

> 5 og ≤ 8 × ULN

Staðfesta skal niðurstöðurnar með öðru prófi á lifrarstarfsemi; ef þetta er staðfest skal stöðva meðferð og mæla aminótransferasagildi að minnsta kosti aðra hverja viku. Ef aminótransferasagildi breytast aftur í sömu gildi og fyrir

meðferð skal íhuga að hefja aftur Tracleer meðferð í samræmi við þau skilyrði sem lýst er hér að neðan.
> 8 × ULN Stöðva skal Tracleer meðferð og ekki kemur til greina að hefja hana aftur.

Komi fram tengd klínísk einkenni sem benda til lifrarskemmdar þ.e. ógleði, uppköst, sóthiti, kviðverkir, gula, óvenjulegur svefnhöfði eða þreyta, flensulíkt heilkenni (liðverkir, vöðvaþrautir, sóthiti), **skal stöðva Tracleer meðferð og ekki kemur til greina að hefja hana aftur.**

Meðferð hafin aftur

Einungis skal íhuga að hefja Tracleer meðferð aftur ef hugsanlegur ávinningur meðferðar er hugsanlegri áhættu yfirsterkari og þegar amínótransferasagildi eru innan þeirra marka sem þau voru fyrir meðferð. Mælt er með að fá ráðleggingar frá sérfræðingi í lifrarsjúkdómum. Meðferð skal hefja aftur samkvæmt þeim leiðbeiningum sem gefnar eru í kafla 4.2. **Í slíkum tilvikum verður að athuga amínótransferasagildi innan 3 daga eftir að meðferð er hafin á ný, síðan aftur eftir aðrar 2 vikur og upp frá því samkvæmt ráðleggingunum hér að ofan.**

ULN = upper limit of normal (efri eðlileg mörk)

Blóðrauðastyrkur

Meðferð með bósentani hefur verið tengd skammtaháðum lækkunum á blóðrauðastyrk (sjá kafla 4.8). Minnkun blóðrauðastyrks sem tengist bósentani var ekki vaxandi, og náði jafnvægi eftir fyrstu 4-12 vikur meðferðar, í rannsóknnum með samanburði við lyfleysu. Mælt er með að athuga blóðrauðastyrk áður en meðferð er hafin, mánaðarlega fyrstu 4 mánuðina, og ársfjórðungslega upp frá því. Ef fram kemur klínískt marktæk minnkun á blóðrauðastyrk á að meta og rannsaka frekar og ákvarða orsök og nauðsyn sértækrar meðferðar. Síðan lyfið kom á markað hefur verið greint frá tilvikum þar sem blóðleysi krafðist gjafar rauðra blóðkorna (sjá kafla 4.8).

Konur á barneignaraldri

Þar sem Tracleer getur gert hormónagetnaðarvarnarlyf óvirk og einnig ef haft er í huga að hætta er á að lungnaháþrýstingur aukist verulega á meðgöngu auk þeirra vansköpunaráhrifa sem fram hafa komið hjá dýrum:

- Má ekki hefja meðferð með Tracleer hjá konum á barneignaraldri nema þær noti örugga getnaðarvörn og þungunarpróf sem tekið er fyrir meðferð sé neikvætt
- Mega hormónagetnaðarvarnarlyf ekki vera eina getnaðarvörnin sem notuð er meðan á meðferð með Tracleer stendur
- Er mælt með mánaðarlegum þungunarprófum meðan á meðferð stendur til að mögulegt sé að greina þungun snemma

Sjá frekari upplýsingar í köflum 4.5 og 4.6.

Teppusjúkdómur í lungnabláæðum (pulmonary veno-occlusive disease)

Greint hefur verið frá lungnabjúgstilfellum við notkun æðavíkkandi lyfja (einkum prostacyklína) hjá sjúklingum með teppusjúkdóm í lungnabláæðum. Ef einkenni lungnabjúgs koma fram þegar Tracleer er gefið sjúklingum með lungnaháþrýsting á því að íhuga möguleika á tengdum teppusjúkdómi í lungnabláæðum. Eftir að lyfið kom á markað hefur í mjög sjaldgæfum tilfellum verið greint frá lungnabjúgi hjá sjúklingum í Tracleer meðferð, sem grunur lék á að hefðu teppusjúkdóm í lungnabláæðum.

Sjúklingar með háþrýsting í lungnaslagæð sem jafnframt eru með vinstri slegilsbilun

Ekki hefur verið gerð nein sérstök rannsókn á sjúklingum með háþrýsting í lungum og jafnframt vinstri slegilsbilun. Hins vegar fengu 1 611 sjúklingar (804 fengu meðferð með bósentani og 807 fengu lyfleysu) með alvarlega langvinna hjartabilun, meðferð í 1,5 ár að meðaltali, í samanburðarrannsókn með lyfleysu (AC-052-301/302[ENABLE 1 & 2]). Í þessari rannsókn var aukning í tíðni innlagna á sjúkrahús vegna langvinnrar hjartabilunar á fyrstu 4-8 vikum meðferðar með bósentani, sem gæti hafa verið afleiðing vökvaupsöfnunar. Í þessari rannsókn kom uppsöfnun vökva fram sem snemmkomin þyngdaraukning, minnkuð þéttni blóðrauða og aukin tíðni bjúgs á fótleggjum. Í lok rannsóknarinnar var hvorki nokkur munur á heildarinnlögnum vegna hjartabilunar né á dánartíðni þegar bornir voru saman sjúklingar sem fengu bósentan og þeir sem fengu lyfleysu. Þess vegna er mælt með því að fylgst sé með sjúklingum með tilliti til einkenna um vökvaupsöfnun (t.d. þyngdaraukningu), einkum ef þeir eru jafnframt með alvarlega slagbilstruflun. Ef vökvaupsöfnun á sér stað er mælt með því að hefja meðferð með þvagræsilyfjum eða auka skammt þvagræsilyfja sem þegar eru notuð. Íhuga skal meðferð með þvagræsilyfjum hjá sjúklingum með merki um vökvaupsöfnun áður en meðferð með Tracleer er hafin.

Sjúklingar með háþrýsting í lungnaslagæð í tengslum við HIV sýkingu

Takmörkuð reynsla er af notkun Tracleer í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með háþrýsting í lungnaslagæð í tengslum við HIV sýkingu, sem fá meðferð með andretróveirulyfjum (sjá kafla 5.1). Rannsókn á milliverkunum bósentans og lópínavírs + rítónavírs hjá heilbrigðum einstaklingum sýndi fram á hækkaða þéttni bósentans í blóðvökva, sem náði hámarki á fyrstu 4 dögum meðferðar (sjá kafla 4.5). Þegar meðferð með Tracleer er hafin hjá sjúklingum sem þurfa próteasa hemla örvaða með rítónavíri skal hafa nákvæmt eftirlit með þoli sjúklings gagnvart Tracleer og fylgjast sérstaklega með hættunni á lágþrýstingi og niðurstöðum lifrarprófa, einkum í byrjun upphafsfasans. Ekki er hægt að útiloka aukna hættu á eitúráhrifum á lifur og aukaverkunum í blóði við samhliða notkun bósentans og andretróveirulyfja í langan tíma. Vegna möguleika á milliverkunum tengdum örvandi áhrifum bósentans á CYP450 (sjá kafla 4.5), sem gætu haft áhrif á verkun andretróveirumeðferðarinnar, skal einnig fylgjast vel með framgangi HIV sýkingarinnar hjá þessum sjúklingum.

Lungnaháþrýstingur í kjölfar langvinnrar lungnateppu (COPD)

Öryggi og þol gagnvart bósentani voru rannsökuð í 12 vikna könnunarrannsókn (exploratory) án samanburðar, hjá 11 sjúklingum með lungnaháþrýsting í kjölfar alvarlegrar, langvinnrar lungnateppu (stig III skv. GOLD flokkun). Aukning á mínútuöndun og minnkun á súrefnismettun komu fram og algengasta aukaverkunin var mæði sem gekk til baka þegar notkun bósentans var hætt.

Notkun samhliða öðrum lyfjum

Ekki má nota Tracleer samhliða ciklósporíni A (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Ekki er mælt með að nota Tracleer samhliða glíbenklamíði, flúkónazóli og rífampicíni. Sjá frekari upplýsingar í kafla 4.5.

Forðast skyldi samhliða gjöf Tracleer og bæði CYP3A4 hemils og CYP2C9 hemils (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Bósentan örvar cýtókróm P450 (CYP) samsætuensímin, CYP2C9 og CYP3A4. Gögn úr *in vitro* rannsóknum benda einnig til að CYP2C19 sé örvað. Þar af leiðandi minnkar blóðvökvaþéttni efna sem þessi samsætuensím umbrjóta þegar Tracleer er gefið samhliða. Taka skal til athugunar hugsanlega

breytta virkni lyfja sem þessi samsætuensím umbrjóta. Aðlaga getur þurft skammta þessara lyfja eftir að samhliða meðferð með Tracleer er hafin, skammti breytt eða henni hætt.

CYP2C9 og CYP3A4 umbrjóta bósentan. Hömlun þessara samsætuensíma getur aukið blóðvökvaþéttni bósentans (sjá ketókónasól). Áhrif CYP2C9 hemla á bósentanþéttni hafa ekki verið rannsökuð. Þessa samsetningu á að nota með varúð.

Flúkónazól og aðrir hemlar fyrir bæði CYP2C9 og CYP3A4: Samhliða gjöf með flúkónazóli, sem hamlar aðallega CYP2C9, en í nokkrum mæli einnig CYP3A4, gæti leitt til mikillar aukningar á blóðvökvaþéttni bósentans. Ekki er mælt með þessari samsetningu. Af sömu ástæðu er ekki mælt með samhliða gjöf öflugss CYP3A4 hemils (eins og ketókónasóls, ítrakónasóls eða rítónavírs) og CYP2C9 hemils (eins og vorikónazóls) með Tracleer.

Cíklósporín A: Ekki má gefa Tracleer og cíklósporín A (kalsíneurínhemil) samhliða (sjá kafla 4.3). Þegar þessi lyf voru gefin saman voru upphafleg lággildi bósentans u.þ.b. 30 sinnum hærrí en þau sem mæld voru eftir inntöku bósentans eingöngu. Í stöðugu ástandi var blóðvökvaþéttni bósentans 3 til 4 sinnum hærrí en eftir inntöku bósentans eingöngu. Ferli þessarar milliverkunar er líklegast hindrun cíklósporíns á upptöku bósentans í lifrarfrumur með flutningspróteinum. Blóðþéttni cíklósporíns A (CYP3A4 hvarfefni) minnkaði um u.þ.b. 50%. Þetta er líklega vegna örvunar bósentans á CYP3A4.

Takrólímus, sírólímus: Gjöf takrólímus eða sírólímus samhliða Tracleer hefur ekki verið rannsökuð hjá mönnum en gjöf takrólímus eða sírólímus samtímis Tracleer gæti leitt til hækunar á þéttni bósentans í blóðvökva eins og við samhliða notkun með cíklósporíni A. Tracleer getur dregið úr þéttni takrólímus og sírólímus í blóðvökva ef lyfin eru gefin saman. Því er ekki hægt að ráðleggja samhliða notkun Tracleer og takrólímus eða sírólímus. Sjúklingar sem þurfa á þessari samsettu meðferð að halda ættu að vera undir nánú eftirliti hvað varðar aukaverkanir af völdum Tracleer og blóðþéttni takrólímus og sírólímus.

Glíbenklamíð: Þegar 125 mg af bósentani voru gefin tvisvar á dag í 5 daga samhliða glíbenklamíði lækkaði blóðvökvaþéttni glíbenklamíðs (sem er CYP3A4 hvarfefni) um 40%, með mögulegri marktækri minnkun á blóðsykurslækkandi áhrifum. Blóðvökvaþéttni bósentans lækkaði einnig um 29%. Auk þess varð vart við aukna tíðni hækkaðra amínótransferasagilda hjá sjúklingum sem fengu lyfin samhliða. Bæði glíbenklamíð og bósentan hamla útflæðisdælu gallsalta, og það gæti skýrt hækkuð amínótransferasagildi. Ekki skal nota þessa samsetningu. Engar upplýsingar liggja fyrir um milliverkanir við önnur lyf úr súlfónýlureaflokki.

Rífampicín: Við notkun bósentans 125 mg tvisvar á dag í 7 daga samhliða rífampicíni, öflugum CYP2C9 og CYP3A4 örva, hjá 9 heilbrigðum einstaklingum lækkaði þéttni bósentans í blóðvökva um 58% og náði lækkunin í einu tilviki næstum 90%. Því má búast við marktækt minni áhrifum bósentans við gjöf samhliða rífampicíni. Ekki er mælt með samhliða notkun á rífampicíni og Tracleer. Upplýsingar varðandi aðra CYP3A4 örva t.d. karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín og jóhannesarjurt vantar, en reiknað er með að samhliða gjöf þeirra dragi úr altækri útsetningu fyrir bósentani. Ekki er hægt að útiloka klínískt marktæka skerðingu á virkni.

Lópínavír + rítónavír (og aðrir rítónavír-örvaðir próteasa hemlar): Samhliða gjöf bósentans 125 mg tvisvar á dag og lópínavírs + rítónavírs 400 + 100 mg tvisvar á dag í 9,5 daga hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum, leiddi til lægstu þéttni (trough) bósentans í blóðvökva í upphafi sem var u.þ.b. 48 sinnum hærrí en sú sem mældist eftir gjöf bósentans eins sér. Á degi 9 var þéttni bósentans í blóðvökva u.þ.b. 5 sinnum hærrí en þegar bósentan var gefið eitt sér. Hindrun rítónavírs á upptöku með flutningspróteinum í lifrarfrumur og á CYP3A4, sem dregur úr úthreinsun bósentans, veldur líklegast þessari milliverkun. Við gjöf samhliða lópínavíri + rítónavíri eða öðrum rítónavír-örvuðum próteasa hemlum, á að fylgjast með þöli sjúklings gagnvart Tracleer.

Eftir samhliða gjöf bósentans í 9,5 daga minnkaði þéttni lópínavírs og rítónavírs í blóðvökva án klínískt mikilvægra afleiðinga (um annars vegar u.þ.b. 14% og hins vegar 17%). Þó er ekki víst að full örvun af völdum bósentans hafi náðst og ekki er hægt að útiloka frekari lækun próteasahemla. Viðeigandi eftirlit með HIV meðferð er ráðlagt. Búast skal við svipuðum áhrifum af völdum annarra rítónavír-örvaðra próteasa hemla (sjá kafla 4.4).

Önnur andretróveirulyf: Vegna skorts á upplýsingum er ekki hægt að gefa sértækar ráðleggingar varðandi önnur fáanleg andretróveirulyf. Athygli er vakin á að vegna greinilegrar eiturverkunar nevirapíns á lifur, sem gæti best við eiturverkun bósentans á lifur, er þessi samsetning ekki ráðlögð.

Hormónagetnaðarvarnalyf: Samhliða notkun 125 mg af bósentani tvisvar á dag í 7 daga og staks skammts af getnaðarvarnaryfi til inntöku sem inniheldur noretísterón 1 mg + etínýlestradíól 35 µg minnkaði flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC) fyrir noretísterón um 14% og fyrir etínýlestradíól um 31%. Hinsvegar minnkaði útsetning um allt að 56% fyrir noretísterón og 66% fyrir etínýlestradíól hjá einstökum þátttakendum. Því eru hormónagetnaðarvarnalyf ein sér óháð íkomuleið (þ.e. lyf til inntöku, stungulyf, lyf til notkunar um húð eða vefjalyf), ekki talin örugg getnaðarvarnaraðferð (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Warfarín: Þegar 500 mg af bósentani voru gefin tvisvar á dag í 6 daga samhliða warfaríni lækkaði blóðvökvaþéttni bæði S-warfaríns (sem er CYP2C9 hvarfefni) og R-warfaríns (sem er CYP3A4 hvarfefni) um 29% í fyrra tilvikinu og 38% í hinu síðara. Klínísk reynsla af því að gefa sjúklingum með háþrýsting í lungnaslagæð bósentan og warfarín samhliða olli ekki klínískum breytingum sem máli skipta á blóðstorkugildum mæld sem INR (International Normalised Ratio) eða á warfarínskammti (grunnildi samanborið við lok klínískra rannsókna). Þar að auki var tíðni breytinga á warfarínskammti á meðan á rannsóknunum stóð vegna breytinga á INR eða vegna aukaverkana svipuð hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með bósentani og lyfleysu. Engrar skammtaáðlögunar er þörf fyrir warfarín og svipuð segavarnaryf til inntöku við byrjun bósentangjafar, en mælt er með tíðari mælingum á INR, sérstaklega í upphafi meðferðar og við hækkun skammta.

Simvastatín: Þegar 125 mg af bósentani voru gefin tvisvar á dag í 5 daga samhliða simvastatíni lækkaði blóðvökvaþéttni simvastatíns (sem er CYP3A4 hvarfefni) um 34% og virks β-hýdroxýsýru umbrotsefnis þess um 46%. Samhliða gjöf simvastatíns hafði ekki áhrif á blóðvökvaþéttni bósentans. Huga skyldi að eftirliti kólesterólgilda og skammtaáðlögun í framhaldi af því.

Ketókónasól: Gjöf 62,5 mg af bósentani tvisvar á dag í 6 daga samhliða ketókónasóli, sem er öflugur CYP3A4 hemill, jók blóðvökvaþéttni bósentans um það bil tvöfalt. Ekki er talin þörf á skammtaáðlögun Tracleer. Þó ekki hafi verið sýnt fram á það í rannsóknum *in vivo*, er búist við svipaðri hækkun á blóðvökvaþéttni bósentans þegar aðrir öflugir CYP3A4 hemlar eru gefnir samhliða (svo sem ítrakónasól eða rítónavír). Hins vegar getur hækkun blóðvökvaþéttni bósentans hjá sjúklingum sem umbrjóta illa CYP2C9 verið meiri, þegar lyfið er gefið samhliða CYP3A4 hemli, og þannig leitt til hugsanlegra skaðlegra aukaverkana.

Epópróstenól: Takmarkaðar upplýsingar úr rannsókn (AC-052-356 [BREATHE-3]) þar sem 10 börn fengu samsetta meðferð með bósentani og epópróstenóli benda til þess að eftir bæði staka og endurtekna skammta séu C_{max} og AUC gildi bósentans svipuð hjá sjúklingum, með eða án samfellds innrennslis epópróstenóls (sjá kafla 5.1).

Sildenafil: Samhliða notkun bósentans 125 mg tvisvar á dag (í jafnvægi) og sildenafils 80 mg þrisvar á dag (í jafnvægi) í 6 daga hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, leiddi til 63% minnkunar á AUC fyrir sildenafil og 50% stækkunar á AUC fyrir bósentan. Því skal gæta varúðar við slíka samhliða notkun.

Tadalafil: Bósentan (125 mg tvisvar á dag) dró úr altækri útsetningu fyrir tadalafili (40 mg einu sinni á dag) um 42% og C_{\max} um 27% eftir samhliða gjöf endurtekinna skammta. Tadalafil hafði ekki áhrif á útsetningu (AUC og C_{\max}) fyrir bósentani eða umbrotsefnum þess.

Digoxín: Gjöf 500 mg af bósentani tvisvar á dag í 7 daga samhliða digoxíni minnkaði AUC fyrir digoxín um 12%, C_{\max} um 9% og C_{\min} um 23%. Ferli þessarar milliverkunar getur verið örvun P-glýkóprótíns. Ólíklegt er að þessi milliverkun hafi klíniska þýðingu.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Í rannsóknum á dýrum hafa komið fram eitrunaráhrif á æxlun (tilhneiging til vansköpunar, eituráhrif á fósturvísu; sjá kafla 5.3). Engar áreiðanlegar upplýsingar liggja fyrir um notkun Tracleer hjá þunguðum konum. Hugsanleg hættu fyrir menn er enn ekki þekkt. Meðganga er frábending (sjá kafla 4.3) við notkun Tracleer.

Konur á barneignaraldri

Áður en meðferð með Tracleer er hafin hjá konum á barneignaraldri skal þungun útilokuð, viðeigandi ráðgjöf varðandi öruggar getnaðarvarnir gefin og notkun örugga getnaðarvarna hafin. Sjúklingar og þeir sem ávísa lyfinu verða að vita að vegna hugsanlegra lyfjahvarfafræðilegra milliverkana getur Tracleer gert hormónagetnaðarvarnalyf óvirk (sjá kafla 4.5). Þess vegna mega konur á barneignaraldri ekki nota hormónagetnaðarvarnalyf (þar með talin lyf til inntöku, stungulyf, lyf til notkunar um húð eða vefjalyf) eingöngu, heldur nota viðbótargetnaðarvörn eða annars konar örugga getnaðarvarnaraðferð. Ef vafi er á hvaða ráðgjöf skal gefa varðandi getnaðarvarnir hjá einstökum sjúklingum, er mælt með að leitað sé til kvensjúkdómalæknis. Þar sem hugsanlegt er að hormónagetnaðarvarnaryf verði óvirk meðan á meðferð með Tracleer stendur og einnig ef haft er í huga að hættu er á að lungnaháþrýstingur aukist verulega á meðgöngu, er mælt með mánaðarlegum þungunarprófum meðan á meðferð með Tracleer stendur til að mögulegt sé að greina þungun snemma.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort bósentan er skilið út í brjóstamjólkvænna. Brjóstgjöf er ekki ráðlögð samhliða Tracleer meðferð.

Frjósemi

Dýrarannsóknir sýndu fram á áhrif á eistu (sjá kafla 5.3). Í klínískri rannsókn þar sem könnuð voru áhrif bósentans á starfsemi eistna hjá karlkyns sjúklingum með lungnaháþrýsting voru sex af 24 þátttakendum (25%) með minnkaða þéttni sæðis sem nam a.m.k. 50% frá grunngildi eftir 6 mánaða meðferð með bósentani. Byggt á þessum niðurstöðum og forklínískum upplýsingum er ekki hægt að útiloka skaðleg áhrif bósentans á sæðismyndun hjá körlum. Ekki er hægt að útiloka langtímaáhrif á frjósemi hjá drengjum eftir meðferð með bósentani.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta bein áhrif Tracleer á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó getur Tracleer valdið lágþrýstingi með svima, þokusýn eða yfirliði sem gætu haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Í 20 samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem framkvæmdar voru vegna ýmissa ábendinga, fengu samtals 2 486 sjúklingar bósentanmeðferð í skömmtum frá 100 mg upp í 2 000 mg á dag og 1 838 sjúklingar lyfleysumeðferð. Lengd meðferðar var að meðaltali 45 vikur. Aukaverkanir voru skilgreindar sem atvik sem komu fyrir hjá a.m.k. 1% sjúklinga sem fengu bósentan og í tíðni sem var a.m.k. 0,5% hærrí en með lyfleysu. Algengustu aukaverkanirnar eru höfuðverkur (11,5%), bjúgur / vökvauppsöfnun (13,2%), óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa (10,9%) og blóðleysi / lækkun blóðrauða (9,9%).

Meðferð með bósentani hefur verið tengd skammtaháðum hækkunum á lifraramínótransferösum og lækkun á þéttni blóðrauða (sjá kafla 4.4).

Aukaverkunum sem greint hefur verið frá í 20 klínískum rannsóknum á bósentani með samanburði við lyfleysu og eftir að lyfið kom á markað er raðað eftir tíðni skv. eftirfarandi flokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10\ 000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Enginn munur, af klínískri þýðingu, á aukaverkunum kom fram á milli allra fyrirliggjandi upplýsinga og upplýsinga fyrir samþykktar ábendingar.

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðleysi, lækkun blóðrauða (sjá kafla 4.4)
	Tíðni ekki þekkt	Blóðleysi eða lækkun blóðrauða sem krafðist blóðgjafar með rauðum blóðkornum ¹
	Sjaldgæfar	Blóðflagnafæð ¹
	Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð, hvítkornafæð ¹
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. húðbólga, kláði og útbrot) ²
	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi og/eða ofsabjúgur ¹
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur ³
	Algengar	Yfirlið ^{1, 4}
Augu	Tíðni ekki þekkt	Þokusýn ¹
Hjarta	Algengar	Hjartsláttarónot ^{1, 4}
Æðar	Algengar	Andlitsroði
	Algengar	Lágþrýstingur ^{1, 4}
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Nefstífla ¹
Meltingarfæri	Algengar	Vélindisbakflæðissjúkdómur Niðurgangur

Lifur og gall	Mjög algengar	Afbrigðileg lifrarpróf (sjá kafla 4.4)
	Sjaldgæfar	Aminótransferasa hækkunar tengdar lifrabólgu (þar á meðal hugsanleg versnun á undirliggjandi lifrabólgu) og/eða gulu ¹ (sjá kafla 4.4)
	Mjög sjaldgæfar	Skorpulifur, lifrabilun ¹
Húð og undirhúð	Algengar	Roðapöt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Bjúgur, vökvauppsöfnun ⁵

¹ Niðurstöður fengnar frá reynslu eftir markaðssetningu, tíðni byggist á tölfræðilegum líkönum af niðurstöðum úr klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu.

² Greint var frá ofnæmisviðbrögðum hjá 9,9% sjúklinga sem fengu bósentan og 9,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

³ Greint var frá höfuðverk hjá 11,5% sjúklinga sem fengu bósentan og 9,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

⁴ Þessar tegundir viðbragða geta einnig tengst undirliggjandi sjúkdómi.

⁵ Greint var frá bjúgi eða vökvauppsöfnun hjá 13,2% sjúklinga sem fengu bósentan og 10,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Eftir að lyfið kom á markað hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá óútskýrðri skorpulifur eftir langvinna meðferð með Tracleer hjá sjúklingum með marga sjúkdóma og í meðferð með mörgum lyfjum. Einnig hefur mjög sjaldan verið greint frá lifrabilun. Þessi tilvik styðja mikilvægi þess að fylgja nákvæmlega áætluninni um mánaðarlegt eftirlit með lifrarstarfsemi meðan á meðferð með Tracleer stendur (sjá kafla 4.4).

Börn

Klínískar rannsóknir án samanburðar hjá börnum

Aukaverkanamynstur í fyrstu rannsókninni án samanburðar hjá börnum sem fengu lyfið sem filmuhúðaða töflu (BREATHE-3: n = 19, miðgildi aldurs 10 ár [á bilinu 3–15 ára] opin rannsókn með bósentani 2 mg/kg tvisvar á dag; lengd meðferðar 12 vikur) var svipað og kom fram í meginrannsóknunum hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting í lungnaslagæð. Í BREATHE-3 voru algengustu aukaverkanirnar roði (21%), höfuðverkur og afbrigðileg lifrarpróf (16% hvor).

Heildargreining á rannsóknum án samanburðar hjá börnum með lungnaháþrýsting sem gerðar voru með 32 mg bósentandreifitöflum (FUTURE 1/2, FUTURE 3/framhaldsrannsókn) tók til alls 100 barna í meðferð með bósentani 2 mg/kg tvisvar á dag (n = 33), 2 mg/kg þrisvar á dag (n = 31) eða 4 mg/kg tvisvar á dag (n = 36). Við skráningu voru sex sjúklingar á aldursbilinu 3 mánaða til 1 árs, 15 börn á bilinu 1 árs til yngri en 2 ára og 79 börn voru á bilinu 2 ára til 12 ára. Miðgildi meðferðarlengdar var 71,8 vika (bil 0,4–258 vikur).

Öryggi lyfsins í þessari heildargreiningu á rannsóknum án samanburðar hjá börnum var svipað og kom fram hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaháþrýsting sem tóku þátt í lykilorðrannsókn, nema hvað varðar sýkingar sem voru tilkynntar oftast hjá börnum (69,0%) en hjá fullorðnum (41,3%). Þessi munur á tíðni sýkinga kann að stafa að hluta til af lengri miðgildistíma meðferðar hjá börnunum (miðgildi 71,8 vika) samanborið við fullorðna (miðgildi 17,4 vikur). Algengustu aukaverkanirnar voru sýkingar í efri hluta öndunarfarra (25%), lungnaháþrýstingur (í lungnaslagæð) (20%), nefkoksbólga (17%), sótthiti (15%), uppköst (13%), berkjubólga (10%), kviðverkir (10%) og niðurgangur (10%). Enginn marktækur munur kom fram á tíðni aukaverkana hjá sjúklingahópum yngri og eldri en 2 ára en þess ber að geta að niðurstaðan byggist aðeins á rannsóknum hjá 21 barni undir 2 ára aldri, þ.m.t. 6 sjúklingum á bilinu 3 mánaða til 1 árs. Aukaverkunin óeðlileg lifrarpróf kom fram hjá 9% sjúklinga og blóðleysi/lækkun blóðrauða kom fram hjá 5% sjúklinga.

Í slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá nýburum með langvinnan lungnaháþrýsting (FUTURE-4) fengu alls 13 nýburar meðferð með bósentandreifitöflu, 2 mg/kg tvisvar á dag (8 sjúklingar fengu lyfleysu). Miðgildi meðferðarlengdar var 4,5 dagar fyrir bósentan (á bilinu 0,5–10,0 dagar) og 4,0 dagar fyrir lyfleysu (á bilinu 2,5–6,5 dagar). Algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingunum sem fengu bósentan og lyfleysu voru, í þeirri röð, blóðleysi eða lækkun blóðrauða (7 og 2 sjúklingar), almennur bjúgur (3 og 0 sjúklingar) og uppköst (2 og 0 sjúklingar).

Afbrigðilegar rannsóknaniðurstöður

Afbrigðileg lifrarpróf

Í klínískum rannsóknum komu skammtaháðar hækkanir á lifraramínótransferösom yfirleitt fram á fyrstu 26 vikum meðferðar, komu venjulega smám saman og oftast án einkenna. Eftir að lyfið kom á markað hafa mjög sjaldgæf tilvik skorpulifur og lifrabilunar verið tilkynnt.

Ferli þessarar aukaverkunar er óljóst. Þessi hækkun á amínótransferösom getur gengið sjálfkrafa til baka við áframhaldandi meðferð með viðhaldsskammti af Tracleer eða eftir skammtaminnkun, en það getur þurft að rjúfa meðferð eða hætta henni (sjá kafla 4.4).

Í heildarniðurstöðum úr 20 samanburðarrannsóknum með lyfleysu kom fram aukning á lifraramínótransferösom ≥ 3 sinnum efri eðlileg mörk (ULN, upper limit of normal) í 11,2% af sjúklingum meðhöndluðum með bósentani, miðað við 2,4% af sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hækkun í $\geq 8 \times$ ULN kom fram hjá 3,6% af sjúklingum meðhöndluðum með bósentani og 0,4% af sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hækkanir á amínótransferösom voru tengdar hækkun á bílirúbíni ($\geq 2 \times$ ULN) án vísbindinga um gallteppu hjá 0,2% (5 sjúklingum) sem fengu bósentan og 0,3% (6 sjúklingum) sem fengu lyfleysu.

Í heildargreiningunni á 100 börnum með lungnaháþrýsting úr rannsóknunum hjá börnum án samanburðar FUTURE 1/2 og FUTURE 3/framhaldsrannsókn, komu fram hækkanir á lifraramínótransferösom $\geq 3 \times$ ULN hjá 2% sjúklinganna.

Í rannsókn FUTURE-4 þar sem 13 nýburar með langvinnan lungnaháþrýsting fengu 2 mg/kg af bósentani tvisvar á dag í styttri tíma en 10 daga (á bilinu 0,5–10,0 dagar) voru engin tilvik um lifraramínótransferasa $\geq 3 \times$ ULN meðan á meðferð stóð en eitt lifrabólguþilvik kom fram 3 dögum eftir að bósentanmeðferð lauk.

Blóðrauði

Í samanburðarrannsóknunum með lyfleysu hjá fullorðnum var greint frá lækkun á blóðrauðastyrk frá grunnildi niður fyrir 10 g/dl hjá 8,0% sjúklinga sem fengu bósentan og 3,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Í heildargreiningunni á 100 börnum með lungnaháþrýsting úr rannsóknunum án samanburðar FUTURE 1/2 og FUTURE 3/framhaldsrannsókn, var greint frá lækkunum á blóðrauðastyrk frá grunnildi niður fyrir 10 g/dl hjá 10,0% sjúklinga. Engar hækkanir niður fyrir 8 g/dl komu fram.

Í rannsókn FUTURE-4 lækkaði blóðrauðastyrkur hjá 6 af 13 nýburum með langvinnan lungnaháþrýsting í bósentanmeðferð, frá því að vera innan viðmiðunarbilsins við grunnildi og niður fyrir lægri eðlileg mörk meðan á meðferð stóð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Stakur skammtur bósentans, sem nemur allt að 2 400 mg, hefur verið gefinn heilbrigðum einstaklingum og allt að 2 000 mg á dag í 2 mánuði hafa verið gefin sjúklingum með annan sjúkdóm en lungnaháþrýsting. Algengasta aukaverkunin var höfuðverkur sem var vægur eða í meðallagi slæmur.

Gríðarleg ofskömmun gæti valdið áberandi lágþrýstingi sem kallar á virkan stuðning við hjarta- og æðakerfið. Síðan lyfið kom á markað hefur einu sinni verið greint frá ofskömmun með 10 000 mg af Tracleer sem sjúklingur, unglingsdregur, tók inn. Einkennin sem hann fékk voru ógleði, uppköst, lágþrýstingur, sundl, sviti og þokusýn. Hann náði sér að fullu innan 24 klst. með stuðningsmeðferð við blóðþrýstingi. Athugið: Bósentan er ekki fjarlægð með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf gegn háþrýstingi, ATC flokkur: C02KX01.

Verkunarháttur

Bósentan er endóthelín viðtakablokki með tvíþætta verkun, með sækni bæði í endóthelín A og B (ET_A og ET_B) viðtaka. Bósentan dregur úr æðaviðnámi bæði í lungnablóðrás og útæðablóðrás, þannig að afköst hjartans aukast án þess að hjartsláttur verði örari.

Taugahormónið endóthelín-1 (ET-1) er einn áhrifamesti æðapregir sem þekkist og getur einnig stuðlað að bandvefsaukningu, fjölgun frumna, þykkun hjartavöðva og endurmótun, og er einnig bólgumyndandi. Þessi áhrif koma fram við að endóthelín binst ET_A og ET_B viðtökum sem staðsettir eru í þeli og sléttvöðvafrumum æða. Þéttni ET-1 í vefjum og blóðvökva er aukin í nokkrum hjarta- og æðasjúkdómum og bandvefssjúkdómum, þar á meðal háþrýstingi í lungnaslagæð, herslishúð, bráðri og langvinnri hjartabilun, blóðþurrð í hjartavöðva, háþrýstingi og æðakölkun, sem bendir til þess að ET-1 geti átt þátt í að valda þessum sjúkdómum. Í háþrýstingi í lungnaslagæð og hjartabilun, þegar ekki er um að ræða andverkun á endóthelín viðtaka, er sterk fylgni milli aukins ET-1 styrks og alvarleika og horfa í þessum sjúkdómum.

Bósentan keppir við bindingu ET-1 og annarra ET peptíða um bindingu við bæði ET_A og ET_B viðtakana, með ívið meiri sækni í ET_A viðtakana ($K_i = 4,1-43$ nanómól/l) en í ET_B viðtakana ($K_i = 38-730$ nanómól/l). Bósentan er sértækur blokki á ET viðtaka og binst ekki öðrum viðtökum.

Virgni

Dýratilraunir

Í tilraunum á dýrum með háþrýsting í lungum dró langvinn inntaka bósentans úr viðnámi í lungnaæðum og sneri við vefjaaukningu í lungnaæðum og hægri slegli. Í tilraun á dýrum með lungnatrefjun dró bósentan úr kollagenútfellingu í lungum.

Virkni hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting í lungnaslagæð

Tvær tvíblindar, slembaðar, fjölsetra samanburðarrannsóknir með lyfleysu, hafa verið framkvæmdar á 32 (rannsókn AC-052-351) og 213 (rannsókn AC-052-352 [BREATHE-1]) fullorðnum sjúklingum með háþrýsting í lungnaslagæð (í WHO starfshæfnisflokki III-IV) (háþrýsting í lungnaslagæð án þekktrar orsakar eða fylgiháþrýsting í lungnaslagæð aðallega í kjölfar herslishúðar). Eftir 4 vikna meðferð með 62,5 mg af bósentani tvisvar á dag, voru þeir viðhaldsskammtar sem rannsakaðir voru í þessum rannsóknum 125 mg tvisvar á dag í AC-052-351 og 125 mg tvisvar á dag og 250 mg tvisvar á dag í AC-052-352.

Bósentani var bætt við þá meðferð sem sjúklingarnir voru á fyrir, þar sem um gat verið að ræða sambland af segavarnarlyfjum, æðavíkkandi lyfjum (t.d. kalsíumgangalokum), þvagræsilyfjum, súrefni og digoxíni, en ekki epópróstenóli. Viðmiðunarhópur tók lyfleysu með þeirri meðferð sem þegar var í gangi.

Aðalendapunktur hvorrar rannsóknar um sig var breyting á 6 mínútna gönguvegalengd eftir 12 vikur í fyrri rannsókninni og 16 vikur í seinni rannsókninni. Í báðum tilraunum hafði meðferð með bósentani í för með sér greinilega aukningu á áreynsluþoli. Aukning á gönguvegalengd, leiðrétt miðað við lyfleysu og borin saman við grunnildi, var 76 metrar ($p = 0,02$; t-próf) og 44 metrar ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U próf) við aðalendapunkt hvorrar rannsóknar um sig. Mismunurinn milli hópanna tveggja sem tóku 125 mg tvisvar á dag og 250 mg tvisvar á dag var ekki tölfraðilega marktækur, en tilhneiging var til bætts áreynsluþols hjá hópnunum sem var meðhöndlaður með 250 mg tvisvar á dag.

Aukningin á gönguvegalengd kom í ljós eftir 4 vikna meðferð, var augljós eftir 8 vikna meðferð og hélst í allt að 28 vikur í tvíblindri meðferð á hluta sjúklingaþýðisins.

Við aftursýnar athuganir á breytingum á gönguvegalengd, WHO starfshæfnisflokki og mæði sjúklinganna 95, sem lentu í slembiúrtakinu sem tók 125 mg af bósentani tvisvar á dag í samanburðarrannsóknunum með lyfleysu, kom í ljós að eftir 8 vikur hafði 66 sjúklingum farið fram, ástand 22 var stöðugt og 7 hafði hrakað. Af sjúklingunum 22 þar sem ástandið var stöðugt við viku 8, hafði 6 farið fram við viku 12/16 og 4 hafði hrakað miðað við grunnildi. Af sjúklingunum 7 sem hafði hrakað við viku 8 hafði 3 farið fram við viku 12/16 og fjórum hafði hrakað miðað við grunnildi.

Blóðafllfræðileg gildi voru metin með inngrípi í fyrstu rannsókninni eingöngu. Meðferð með bósentani leiddi til marktækrar aukningar á hjartastuðli vegna marktækrar þrýstingslækkunar í lungnaslagæð, viðnámi í lungnaslagæðum og meðalþrýstingi í hægri gátt.

Minnkun á einkennum lungnaháþrýstings sást við bósentanmeðferð. Mælingar á andnaud við göngupróf sýndu að sjúklingar sem fengu bósentan höfðu bætt sig. Í AC-052-352 rannsókninni voru 92% sjúklinganna 213 flokkaðir í WHO starfshæfnisflokk III að grunnildi og 8% í flokk IV. Bósentanmeðferð leiddi til þess að þátttakendur bættu sig um WHO starfshæfnisflokk hvað varðar 42,4% sjúklinga (30,4% lyfleysusjúklinga). Heildarbreyting á WHO starfshæfnisflokki í báðum rannsóknum var marktækt meiri meðal sjúklinga sem fengu bósentan samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Meðhöndlun með bósentani var tengd marktækri minnkun á tíðni klínískrar versunar í samanburði við lyfleysu eftir 28 vikur (10,7% á móti 37,1%; $p = 0,0015$).

Í slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu (AC-052-364; EARLY), fengu 185 sjúklingar með lungnaháþrýsting í WHO starfshæfnisflokki II (gönguvegalengd á 6 mínútum að meðaltali 435 metrar í byrjun) bósentan 62,5 mg tvisvar á dag í 4 vikur, fylgt eftir með 125 mg tvisvar á dag ($n = 93$) eða lyfleysu ($n = 92$) í 6 mánuði. Sjúklingar sem tóku þátt höfðu ekki fengið meðferð við lungnaháþrýstingi áður ($n = 156$) eða voru á stöðugum síldenafíl skammti ($n = 29$). Sameiginlegir

aðalendapunktur voru hlutfallsleg breyting á mótstöðu í lungnaæðum (pulmonary vascular resistance, PVR) miðað við grunnildi og breyting á 6 mínútna gönguvegalegd frá byrjun til mánuðar 6 í samanburði við lyfleysu. Taflan sýnir fyrirfram skilgreindar mælingar skv. rannsóknaráætlun.

	PVR (dyn.sek/cm ⁵)		6 mínútna gönguvegalegd (m)	
	Lyfleysa (n=88)	Bósentan (n=80)	Lyfleysa (n=91)	Bósentan (n=86)
Grunngildi (GG); meðaltal (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Breyting frá GG; meðaltal (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Áhrif meðferðar	-22,6%		19	
95% öryggismörk (CL)	-34, -10		-4, 42	
P-gildi	< 0,0001		0,0758	

CL = öryggismörk (confidence limit); PVR = mótstaða í lungnaæðum; SD = staðalfrávik

Meðferð með bósentani tengdist minnkun á hraða klínískrar versunar sem skilgreind var sem samsafn framgangs einkenna, innlagnir á sjúkrahús vegna lungnaháprýstings og dauði, í samanburði við lyfleysu (hlutfallsleg minnkun á áhættu 77%, 95% öryggismörk [CI, confidence interval] 20-94%, $p = 0,0114$). Aðaláhrif meðferðar voru framfarir hvað varðar framgang einkenna. Ein innlögn á sjúkrahús vegna hækkaðs lungnaháprýstings var í bósentanhópnum og þrjár innlagnir á sjúkrahús í lyfleysuhópnum. Aðeins eitt dauðsfall varð í hvorum meðferðarhópi á 6 mánaða tvíblinda rannsóknartímabilinu og því er ekki hægt að draga neina ályktun varðandi lifun.

Upplýsingar um langtímanotkun voru fengnar frá öllum 173 sjúklingunum sem fengu meðferð með bósentani í samanburðarfasanum og/eða sem skipt var um meðferð hjá af lyfleysu yfir á bósentan í opna framlengingarfasanum í EARLY rannsókninni. Meðallengd meðferðar með útsetningu fyrir bósentani var $3,6 \pm 1,8$ ár (allt að 6,1 ár), 73% sjúklinga fengu meðferð í a.m.k. 3 ár og 62% í a.m.k. 4 ár. Sjúklingar gátu fengið viðbótarmeðferð við lungnaháprýstingi eftir þörfum í opna framlengingarhlutanum. Meirihluti sjúklinga var greindur með sjálfvakinn eða arfgengan lungnaháprýsting (61%). Alls héldust 78% sjúklinga áfram í WHO starfshæfnisflokki II. Áætluð lifun samkvæmt Kaplan-Meier kvarða var 90% 3 árum eftir að meðferð var hafin og 85% fjórum árum eftir að meðferð var hafin. Á sömu tímapunktum voru 88% og 79% sjúklinga enn án versunar lungnaháprýstings (skilgreind sem dauðsföll af hvaða orsök sem er, lungnaígræðsla, gáttaskilaopnun (atrial septostomy) eða upphaf meðferðar með prostanóíði í bláæð eða undir húð). Hlutfallslegt framlag fyrri meðferðar með lyfleysu í tvíblinda fasanum og annarrar lyfjameðferðar sem hafin var í opna framlengingarfasanum er ekki þekkt.

Í framvirkri, fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu (AC-052-405 [BREATHE-5]), fengu sjúklingar með háprýsting í lungnaslagæð í WHO starfshæfnisflokki III og Eisenmenger galla, sem tengdust meðfæddum hjartasjúkdómi, bósentan 62,5 mg tvisvar á dag í 4 vikur, síðan 125 mg tvisvar á dag í aðrar 12 vikur ($n = 37$, þar af hafði 31 tviátta samveitu, aðallega frá hægri til vinstri). Megin markmiðið var að sýna fram á að bósentan ylli ekki auknum vefildisskort. Eftir 16 vikur hafði meðal súrefnismettun aukist í bósentan hópnum um 1,0% (95% CI -0,7%-2,8%) í samanburði við lyfleysuhópinn ($n = 17$), sem sýndi fram á að bósentan leiddi ekki til aukins vefildisskorts. Marktæk lækkun á meðalmótstöðu í lungnaæðum kom fram í bósentan hópnum (með greinilegum áhrifum á undirhóp sjúklinga með tviátta samveitu í hjarta (intracardiac shunt)). Eftir 16 vikur var meðal aukning á 6 mínútna gönguvegalegd, leiðrétt m.t.t. lyfleysu, 53 metrar ($p = 0,0079$) sem endurspeglar aukið æfingapól. Tuttugu og sex sjúklingar fengu áfram bósentan í 24 vikna opna framlengingarfasanum (AC-052-409) í BREATHE-5 rannsókninni (meðallengd meðferðar = $24,4 \pm 2,0$ vikur) með almennt áframhaldandi verkun.

Opin rannsókn án samanburðar (AC-052-362 [BREATHE-4]) var gerð hjá 16 sjúklingum í WHO starfshæfnisflokki III með háþrýsting í lungnaslagæð í tengslum við HIV sýkingu. Sjúklingarnir voru meðhöndlaðir með bósentani 62,5 mg tvisvar á dag í 4 vikur fylgt eftir með 125 mg tvisvar á dag næstu 12 vikur. Eftir 16 vikna meðferð sáust marktækar framfarir miðað við grunnildi í æfingagetu: meðal aukningin í 6-mínútna prófi á gönguvegalengd var: 91,4 metrar úr 332,6 metrum að meðaltali við grunnildi ($p < 0,001$). Ekki er hægt að draga neinar formlegar ályktanir varðandi áhrif bósentans á virkni andretróveirulyfja (sjá einnig kafla 4.4).

Ekki hefur verið sýnt fram á með rannsóknum að meðferð með Tracleer hafi jákvæð áhrif á lifun. Hins vegar voru lífsmörk til lengri tíma skráð hjá öllum 235 sjúklingum sem fengu meðferð með bósentani í klínísku lykilorannsóknunum tveimur með samanburði við lyfleysu (AC-052-351 og AC-052-352) og/eða opnu framhaldsrannsóknunum tveimur sem voru án samanburðar. Sjúklingar fengu bósentan að meðaltali í 1,9 ár \pm 0,7 ár (lágmark: 0,1 ár; hámark: 3,3 ár): og fylgst var með þeim í að meðaltali 2,0 \pm 0,6 ár. Meirihluti sjúklinganna var greindur með lungnaháþrýsting án þekktrar orsakar (72%) og var í WHO starfshæfnisflokki III (84%). Hjá þessum heildarhópi var áætluð lifun skv. Kaplan-Meier kvarða annars vegar 93% og hins vegar 84% 1 og 2 árum frá upphafi meðferðar með bósentani. Áætluð lifun var lægri í undirhópi sjúklinga með háþrýsting í lungnaslagæð í kjölfar útbreidds herslismeins (systemic sclerosis). Mögulega hafði það áhrif á matið að meðferð með epópróstenóli var hafin hjá 43/235 sjúklingum.

Rannsóknir gerðar hjá börnum með háþrýsting í lungnaslagæð

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bósentan filmuhúðaðar töflur voru metnar í opinni rannsókn án samanburðar hjá 19 börnum með háþrýsting í lungnaslagæð á aldrinum 3 til 15 ára. Hönnun þessarar rannsóknar miðaðist einkum við rannsóknir á lyfjahvörfum (sjá kafla 5.2). Við grunnildi voru sjúklingar með lungnaháþrýsting án þekktrar orsakar (10 sjúklingar) eða með háþrýsting í lungnaslagæð í tengslum við meðfædda hjartasjúkdóma (9 sjúklingar) og voru annaðhvort í WHO starfshæfnisflokki II ($n = 15$, 79%) eða III ($n = 4$, 21%). Sjúklingum var skipt í þrjá hópa eftir líkamsþyngd og þeim gefnir skammtar af bósentani sem voru um það bil 2 mg/kg tvisvar á dag í 12 vikur. Helmingur sjúklinga í hverjum hópi var farinn að fá epópróstenól í bláæð þegar þeir hófu þátttöku í rannsókninni. Skammtur epópróstenóls hélst óbreyttur meðan á rannsókninni stóð.

Blóðaflfræðilegir þættir voru metnir hjá 17 sjúklingum. Hjartastuðull (cardiac index) jókst að meðaltali um 0,5 l/mín/m² miðað við grunnildi, meðalþrýstingur í lungnaslagæð minnkaði að meðaltali um 8 mmHg og mótstaða í lungnaæðum minnkaði um 389 dyn sek cm⁻⁵ að meðaltali. Þessi bati á blóðflæði, miðað við grunnildi, var svipaður með eða án samtímis meðferðar með epópróstenóli. Breytingar á mæligildum áreynsluprófs í viku 12, miðað við grunnildi, voru mjög mismunandi og engin þeirra marktæk.

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

FUTURE 1 var opin rannsókn án samanburðar sem framkvæmd var með bósentandreifitöflu sem gefin var 36 sjúklingum á aldrinum 2–11 ára í viðhaldsskammtinum 4 mg/kg tvisvar á dag. Hönnun hennar miðaðist einkum við rannsóknir á lyfjahvörfum (sjá kafla 5.2). Við grunnildi höfðu sjúklingarnir sjálfvakinn (31 sjúklingur [86%]) eða arfgengan (5 sjúklingar [14%]) lungnaháþrýsting og voru í WHO starfshæfnisflokki II ($n = 23$, 64%) eða flokki III ($n = 13$, 36%). Í FUTURE 1 rannsókninni var miðgildi útsetningar fyrir rannsóknarmeðferð 13,1 vikur (á bilinu: 8,4 til 21,1). Af þessum sjúklingum fengu 33 áframhaldandi meðferð með bósentandreifitöflum í skammtinum 4 mg/kg tvisvar á dag í FUTURE 2 framlengingarfasanum án samanburðar í heildarmeðferðartíma með miðgildið 2,3 ár (á bilinu: 0,2 til 5,0 ár). Við grunnildi í FUTURE 1 rannsókninni fengu 9 sjúklingar epópróstenól. Níu sjúklingar höfðu nýlega hafið sérstaka lyfjameðferð vegna lungnaháþrýstings meðan á rannsókninni stóð. Áætluð lifun án áfalla (e. event-free estimate) skv. Kaplan-Meier-kvarða fyrir versnandi lungnaháþrýsting (dauðsfall,

lungnaígræðsla eða innlögn á sjúkrahús vegna versnandi lungnaháprýstings) eftir 2 ár var 78,9%. Áætluð heildarlifun skv. Kaplan-Meier-kvarða var 91,2% eftir 2 ár.

FUTURE 3 (AC-052-373)

Í þessari opnu, slembuðu rannsókn með 32 mg bósentandreifitöflu var 64 börnum með stöðugan lungnaháprýsting á aldrinum 3 mánaða til 11 ára slembiraðað í 24 vikna bósentanmeðferð með 2 mg/kg tvisvar á dag (n = 33) eða með 2 mg/kg þrisvar á dag (n = 31). 43 (67,2%) voru ≥ 2 ára til 11 ára, 15 (23,4%) voru á bilinu 1 til 2 ára og 6 (9,4%) á bilinu 3 mánaða til 1 árs. Hönnun þessarar rannsóknar miðaðist einkum við rannsóknir á lyfjahvörfum (sjá kafla 5.2) og endapunktur verkunar voru aðeins ætlaðir til könnunar. Orsakir lungnaháprýstings, skv. Dana Point-flokkuninni, voru m.a. sjálfvakinn lungnaháprýstingur (46%), arfgengur lungnaháprýstingur (3%), lungnaháprýstingur sem tengdist lokinni leiðréttandi hjartaskurðaðgerð (38%) og lungnaháprýstingur í tengslum við meðfæddan hjartasjúkdóm, þ.e.a.s. tengingu milli útæðablóðrásar og lungnablóðrásar (e. systemic-to-pulmonary shunts), þ.m.t. Eisenmenger-heilkenni (e. Eisenmenger syndrome) (13%). Í upphafi rannsóknarmeðferðarinnar voru sjúklingarnir í WHO starfhæfnisflokki I (n = 19, 29%), flokki II (n = 27, 42%) eða flokki III (n = 18, 28%). Þegar rannsóknin hófst fengu sjúklingarnir lyfjameðferð við lungnaháprýstingi (oftast stakan fosfódiesterasahemil af gerð 5 [sildenafil] [35,9%], bósentan eitt sér [10,9%] og samsetta meðferð með bósentani, ílóprósti og sildenafili [10,9%]) og héldu áfram á lyfjameðferðinni meðan á rannsókninni stóð.

Þegar rannsóknin hófst fékk innan við helmingur sjúklinganna sem tók þátt (45,3% [29/64]) aðeins bósentanmeðferð án samsetningar með öðrum lyfjum við lungnaháprýstingi. 40,6% (26/64) héldu áfram á einlyfja meðferð með bósentani í þær 24 vikur sem rannsóknarmeðferðin stóð án þess að finna fyrir versnun á lungnaháprýstingi. Greiningin á heildarþýðinu (64 sjúklingar) leiddi í ljós að ástand meirihluta þýðisins hélst a.m.k. stöðugt (þ.e. án versnunar) byggt á mati WHO fyrir starfhæfnisflokkun, sem tók ekki sérstaklega til barna, (97% þeirra sem tóku lyfið tvisvar á dag, 100% hjá þeim sem tóku lyfið þrisvar á dag) og klínisku heildarmati læknis (e. physician's global clinical impression) (94% þeirra sem tóku lyfið tvisvar á dag, 93% hjá þeim sem tóku lyfið þrisvar á dag) á meðferðartímabilinu. Áætluð lifun án áfalla (e. event-free estimate) skv. Kaplan-Meier-kvarða fyrir versnandi lungnaháprýsting (dauðsfall, lungnaígræðsla eða innlögn á sjúkrahús vegna versnandi lungnaháprýstings) eftir 24 vikur var 96,9% hjá hópnum sem tók lyfið tvisvar á dag og 96,7% hjá hópnum sem tók lyfið þrisvar á dag.

Engar vísbendingar um klínískan ávinning komu fram við skammtinn 2 mg/kg þrisvar á dag í samanburði við skammtinn 2 mg/kg tvisvar á dag.

Rannsókn á nýburum með langvinnan lungnaháprýsting (e. persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)):

FUTURE 4 (AC-052-391)

Þessi rannsókn var tvíblind, slembuð samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá fyrirburum eða nýburum sem voru ekki fyrirburar (meðgöngulengd 36–42 vikur) með langvinnan lungnaháprýsting. Sjúklingar sem sýndu ófullnægjandi svörun við innöndun á nitroxíði (iNO), þrátt fyrir stöðuga meðferð í a.m.k. 4 klukkustundir, fengu meðferð með bósentandreifitöflum 2 mg/kg tvisvar á dag (N = 13) eða lyfleysu (N = 8) um magaslöngu sem viðbótarmeðferð við iNO-meðferð þar til þeir voru að fullu vandir af iNO-meðferð eða þar til meðferðin brást (skilgreint sem þörf á notkun hjarta-og lungnavélar [ECMO] eða upphaf meðferðar með öðrum æðavíkkandi lyfjum) og að hámarki í 14 daga.

Miðgildi útsetningar fyrir rannsóknarmeðferð var 4,5 (á bilinu: 0,5–10,0) dagar í hópnum sem fékk bósentan og 4,0 (á bilinu: 2,5–6,5) dagar í lyfleysuhópnum.

Niðurstöðurnar bentu ekki til neins viðbótarávinning af notkun bósentans hjá þessum hópi:

- Miðgildi tímans sem tók að venja sjúklingana að fullu af iNO-meðferð var 3,7 dagar (95% öryggismörk [CL] 1,17; 6,95) fyrir bósentan og 2,9 dagar (95% öryggismörk 1,26; 4,23) fyrir lyfleysu ($p = 0,34$).
- Miðgildi tímans sem tók að venja sjúklingana að fullu af öndunarvél var 10,8 dagar (95% öryggismörk 3,21; 12,21 dagar) fyrir bósentan og 8,6 dagar (95% öryggismörk 3,71; 9,66 dagar) fyrir lyfleysu ($p = 0,24$).
- Meðferð hjá einum sjúklingi í bósentanhópnum brást (þörf á notkun hjarta-og lungnavélar (ECMO) samkvæmt skilgreiningu rannsóknaráætlunarinnar), sem tilkynnt var að væri vegna hækkana á gildum súrefnistuðuls (e. Oxygenation Index values) innan 8 klst. frá gjöf á fyrsta skammti rannsóknarlyfsins. Þessi sjúklingur náði sér innan 60 daga eftirfylgnitímabilsins.

Samsett meðferð með epópróstenóli

Samsett meðferð með bósentani og epópróstenóli hefur verið rannsökuð í tveimur rannsóknum: AC-052-355 (BREATHE-2) og AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 var fjölsetra, slembuð, tvíblind, samhliða (parallel-group) rannsókn á bósentani í samanburði við lyfleysu, hjá 33 sjúklingum með alvarlegan háþrýsting í lungnaslagæð, sem fengu samtímis meðferð með epópróstenóli. AC-052-356 var opin rannsókn, án samanburðar. 10 af börnunum 19 fengu samtímis meðferð með bósentani og epópróstenóli allt 12 vikna rannsóknartímabilið. Öryggi samsettu meðferðarinnar var ekki frábrugðið því sem búist var við hjá hvoru lyfinu fyrir sig og samsetta meðferðin þoldist vel hjá börnum og fullorðnum. Ekki hefur verið sýnt fram á klínískan ávinning af samsettu meðferðinni.

Útbreitt herslismein með sárum á fingrum/tám (digital ulcer disease)

Tvær slembaðar, tvíblindar, fjölsetra rannsóknir með samanburði við lyfleysu hafa verið gerðar hjá 122 (rannsókn AC-052-401 [RAPIDS-1]) og 190 (rannsókn AC-052-331 [RAPIDS-2]) fullorðnum sjúklingum með útbreitt herslismein og sár á fingrum/tám (annaðhvort með sár á fingrum/tám eða sögu um sár á fingrum/tám á síðastliðnu ári). Í AC-052-331 rannsókninni þurftu sjúklingar að hafa að minnsta kosti eitt nýframkomið sár á fingri/tá og í rannsóknunum báðum voru 85% sjúklinga með virk sár á fingrum/tám í upphafi rannsókna. Eftir 4 vikur á bósentani 62,5 mg tvisvar á dag, var viðhaldsskammtur sem rannsakaður var 125 mg tvisvar á dag í báðum þessum rannsóknum. Tvíblinda meðferðin stóð yfir í 16 vikur í AC-052-401 rannsókninni og 24 vikur í AC-052-331 rannsókninni.

Önnur meðferð gegn útbreiddu herslismeini og sárum á fingrum/tám var leyfð meðan á rannsókninni stóð ef hún hafði verið óbreytt í a.m.k. 1 mánuð áður en meðferð hófst og meðan á tvíblindu rannsókninni stóð.

Fjöldi nýrra sára á fingrum/tám frá upphafi og að endapunkti rannsóknarinnar var aðalendapunktur beggja rannsókna. Meðferð með bósentani leiddi til þess að færri ný sár á fingrum/tám komu fram meðan á meðferðinni stóð, samanborið við lyfleysu. Í AC-052-401 rannsókninni komu að meðaltali 1,4 ný sár á fingrum/tám fram meðan á 16 vikna tvíblindu meðferðinni stóð hjá sjúklingum sem fengu bósentan, samanborið við 2,7 ný sár á fingrum/tám hjá lyfleysuhópnum ($p=0,0042$). Í AC-052-331 rannsókninni voru samsvarandi gildi eftir tvíblinda meðferð í 24 vikur 1,9 samanborið við 2,7 ný sár á fingrum/tám, ($p=0,0351$). Í báðum rannsóknum voru minni líkur á því að mörg ný sár á fingrum/tám kæmu fram hjá sjúklingum sem fengu bósentan meðan á rannsókninni stóð og lengri tími leið þar til nýtt sár á fingri/tá kom fram en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Áhrif bósentans til fækkunar nýjum sárum á fingrum/tám var greinilegri hjá sjúklingum með mörg sár á fingrum/tám.

Í hvorugri rannsókninni komu fram áhrif af völdum bósentans á tímum sem tók sár á fingrum/tám að gróa.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf bósentans hafa aðallega verið rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum. Takmarkaðar upplýsingar frá sjúklingum sýna að útsetning fyrir bósentani hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting í lungnaslagæð er um það bil tvöföld miðað við heilbrigða fullorðna einstaklinga.

Hjá heilbrigðum einstaklingum sýnir bósentan skammta- og tímaháð lyfjahvörf. Úthreinsun og dreifingarrúmmál minnka með auknum skömmtum í bláæð og aukast með tímanum. Eftir inntöku vex altæk útsetning í hlutfalli við skammt upp í 500 mg. Við stærri inntökuskammta aukast C_{max} og AUC minna en í hlutfalli við skammtinn.

Frásög

Í heilbrigðum einstaklingum er heildar aðgengi bósentans um það bil 50% og matur hefur þar engin áhrif. Hámarksþéttni í blóðvökva næst innan 3–5 daga.

Dreifing

Bósentan er að stórum hluta bundið prótínum í blóðvökva (> 98%), aðallega albúmini. Bósentan smýgur ekki inn í rauð blóðkorn.

Um það bil 18 lítra dreifingarrúmmál (V_{ss}) var staðfest eftir að gefinn var 250 mg skammtur í bláæð.

Umbrot og brotthvarf

Eftir einn 250 mg skammt í bláæð var úthreinsun 8,2 l/klst. Lokahelmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) er 5,4 klst.

Við endurtekna skammta minnkar blóðvökvaþéttni bósentans smátt og smátt í 50–65% af því sem sést eftir gjöf staks skammts. Þessi minnkun stafar sennilega af sjálfvirkjun (auto-induction) umbrjóðandi lifrarsíma. Stöðugt ástand næst innan 3–5 daga.

Bósentan er skilið út með galli eftir umbrot í lifrinni fyrir tilstilli cýtókróm P450 samsætuensímanna, CYP2C9 og CYP3A4. Innan við 3% skammtsins sem gefinn er um munn skilar sér í þvagi.

Bósentan myndar þrjú umbrotsefni og einungis eitt þeirra er lyfjafræðilega virkt. Þetta umbrotsefni er aðallega skilið út óbreytt í galli. Hjá fullorðnum sjúklingum verður útsetning fyrir virka umbrotsefninu meiri en hjá heilbrigðum einstaklingum. Útsetning fyrir virka umbrotsefninu getur aukist hjá sjúklingum með merki um að galleppa sé til staðar.

Bósentan örvar CYP2C9 og CYP3A4 og hugsanlega einnig CYP2C19 og P-glýkóprótínið. *In vitro* hamlar bósentan útlæðisdælu gallsalta í ræktuðum lifrarfrumum.

Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum sýndu fram á að bósentan hefði engin hamlandi áhrif sem máli skipta á þau CYP samsætuensím sem prófuð voru (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Þar af leiðandi er ekki búist við að bósentan auki blóðvökvaþéttni lyfja sem þessi samsætuensím umbrjóta.

Lyfjahvörf í sérstökum sjúklingahópum

Með hliðsjón af rannsóknum er gerðar hafa verið á hverri breytu er ekki gert ráð fyrir að kyn, líkamspungi, kynþáttur eða aldur hafi áhrif á lyfjahvörf bósentans hjá fullorðnum að einhverju marki sem máli skiptir.

Börn

Lyfjahlvörf voru rannsökuð hjá börnum í 4 klínískum rannsóknum (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 og FUTURE-4; sjá kafla 5.1). Sökum þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum yngri en 2 ára eru lyfjahlvörf hjá þessum aldurshópi enn ekki þekkt að fullu.

Í rannsókn AC-052-356 (BREATHE-3) voru lyfjahlvörf eftir staka og endurtekna skammta af bósentani í filmuhúðuðu töfluformi til inntöku rannsökuð hjá 19 börnum á aldrinum 3 til 15 ára með háþrýsting í lungnaslagæð, sem fengu skammta í samræmi við líkamsþyngd, 2 mg/kg tvisvar á dag. Í þessari rannsókn minnkaði útsetning fyrir bósentani með tímanum í samræmi við þekktu sjálfvirkjandi eiginleika bósentans. AUC (CV%) gildi bósentans hjá börnum sem fengu 31,25 mg, 62,5 mg eða 125 mg, tvisvar á dag, voru að meðaltali 3 496 (49), 5 428 (79) og 6 124 (27) ng klst./ml í sömu röð og voru lægri en gildið 8 149 (47) ng klst./ml sem greindist hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting í lungnaslagæð sem fengu 125 mg, tvisvar á dag. Við jafnvægi var altæk útsetning hjá sjúkum 10-20 kg, 20-40 kg og > 40 kg þungum börnum 43%, 67% og 75% af útsetningu hjá fullorðnum.

Í rannsókn AC-052-365 (FUTURE 1), fengu 36 börn á aldrinum 2 til 11 ára með háþrýsting í lungnaslagæð dreifitöflur. Engin tenging við skammtastærð kom fram þar sem þéttni bósentans í blóðvökva og AUC-gildi við jafnvægi voru svipuð við inntöku skammta sem voru 2 og 4 mg/kg (AUC_τ: 3 577 ng klst./ml fyrir 2 mg/kg tvisvar á dag og 3 371 ng klst./ml fyrir 4 mg/kg tvisvar á dag). Meðalútsetning fyrir bósentani hjá þessum börnum var um helmingur af útsetningunni hjá fullorðnum sjúklingum við viðhaldsskammt 125 mg tvisvar á dag, en talsverð skörun var við útsetningu hjá fullorðnum.

Í rannsókn AC-052-373 (FUTURE 3), þar sem notast var við dreifitöflur, var sýnt fram á að útsetning fyrir bósentani hjá sjúklingunum sem fengu 2 mg/kg tvisvar á dag var sambærileg við það sem fram kom í FUTURE 1 rannsókninni. Hjá heildarþýðinu (n = 31), leiddi 2 mg/kg skammtur tvisvar á dag til daglegrar útsetningar sem nam 8 535 ng klst./ml; AUC_τ var 4 268 ng klst./ml (CV: 61%). Hjá sjúklingum á aldrinum 3 mánaða til 2 ára var dagleg útsetning 7 879 ng klst./ml; AUC_τ var 3 939 ng klst./ml (CV: 72%). Hjá sjúklingum á aldrinum 3 mánaða til 1 árs (n = 2) var AUC_τ 5 914 ng klst./ml (CV: 85%) og hjá sjúklingum á aldrinum 1 árs til 2 ára (n = 7) var AUC_τ 3 507 ng klst./ml (CV: 70%). Hjá sjúklingum eldri en 2 ára (n = 22) var dagleg útsetning 8 820 ng klst./ml; AUC_τ var 4 410 ng klst./ml (CV: 58%). Skammtastærðin 2 mg/kg þrisvar á dag af bósentani jók ekki útsetninguna; dagleg útsetning var 7 275 ng klst./ml (CV: 83%, n = 27).

Samkvæmt niðurstöðum úr rannsóknunum BREATHE-3, FUTURE 1 og FUTURE 3, virðist útsetning fyrir bósentani ná ákveðnu hámarki (plateau) við lægri skammta hjá börnum en fullorðnum og að skammtar hærri en 2 mg/kg tvisvar á dag (4 mg/kg tvisvar á dag eða 2 mg/kg þrisvar á dag) leiði ekki til meiri útsetningar fyrir bósentani hjá börnum.

Í rannsókn AC-052-391 (FUTURE 4) sem framkvæmd var á nýburum, jókst þéttni bósentans hægt og stöðugt á fyrsta skammtatímabilinu sem leiddi til lágrar útsetningar (AUC₀₋₁₂ í heilblóði: 164 ng·klst./ml, n = 11). Við jafnvægi var AUC_τ 6 165 ng·klst./ml (CV: 133%, n = 7), sem er svipað útsetningunni sem kom fram hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaháþrýsting sem fengu 125 mg tvisvar á dag, að teknu tilliti til dreifingarhlutfallsins 0,6 í blóði/blóðvökva.

Ekki er vitað hvaða þýðingu þessar niðurstöður hafa varðandi eiturverkun á lifur. Kyn og samtímis notkun epópróstenóls í bláæð hafði engin marktæk áhrif á lyfjahlvörf bósentans.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) hafa ekki fundist neinar breytingar á lyfjahlvörfum sem skipta máli. AUC bósentans í stöðugu ástandi var 9% stærra og AUC virka umbrotsefnisins, Ro 48-5033, var 33% stærra í sjúklingum með lítilliga skerta lifrarstarfsemi en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Áhrif í meðallagi skertrar lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) á lyfjahlvörf bósentans og aðalumbrotsefnis þess, Ro 48-5033, voru könnuð í rannsókn sem náði til 5 sjúklinga með lungnaháþrýsting tengdan portæðarháþrýstingi og skerta lifrarstarfsemi í Child-Pugh flokki B, og 3 sjúklinga með lungnaháþrýsting af öðrum orsökum og eðlilega lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi í Child-Pugh flokki B var meðaltal (95% CI) AUC bósentans við jafnvægi 360 (212-613) ng klst./ml, þ.e. 4,7 sinnum hærra, og meðaltal (95% CI) AUC virka umbrotsefnisins Ro 48-5033 var 106 (58,4-192) ng klst./ml, þ.e. 12,4 sinnum stærra en hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (bósentan: meðaltal [95% CI] AUC: 76,1 [9,07-638] ng klst./ml; Ro 48-5033: meðaltal [95% CI] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng klst./ml). Þó takmarkaður fjöldi sjúklinga hafi tekið þátt og breytileiki verið mikill gefa þessi gögn til kynna marktæka aukningu útsetningar fyrir bósentani og aðalumbrotsefni þess Ro 48-5033 hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B).

Lyfjahlvörf bósentans hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi í Child-Pugh flokki C. Ekki má nota Tracleer hjá sjúklingum með í meðallagi skerta eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi, þ.e. Child-Pugh flokk B eða C (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 15–30 ml/mín) minnkaði blóðvökvapéttni bósentans um u.þ.b. 10%. Blóðvökvapéttni umbrotsefna bósentans jókst um það bil tvöfalt hjá þessum sjúklingum, miðað við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Engrar skammtaáðlögunar er þörf fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Engin sértæk klínísk reynsla er af notkun hjá sjúklingum sem eru í skilun. Sé byggt á eðlisefnafræðilegum eiginleikum og mikilli prótínbindingu er ekki búist við að skilun fjarlægi bósentan úr blóðrásinni í nokkru marktæku magni (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum á mýs sýndi aukið sameiginlegt nýgengi lifrarfrumukirtillæxla og krabbameina í karlkyns en ekki kvenkyns músum við blóðvökvapéttni sem nam 2svar til 4 sinnum þeirri blóðvökvapéttni sem meðferðarskammtur í mönnum hefur í för með sér. Í rottum myndaði bósentan sem gefið var til inntöku í 2 ár litla en marktæka aukningu á sameiginlegri tíðni skjaldbúsfrumukirtillæxla og krabbameina í karlkyns en ekki kvenkyns rottum sem meðhöndlaðar voru þannig að blóðvökvapéttni næmi 9 til 14 sinnum þeirri blóðvökvapéttni sem meðferðarskammtur í mönnum hefur í för með sér. Ekki komu fram eitruverkanir á erfðaeftni í rannsóknum á bósentani. Vísbending kom fram um að bósentan framkallaði vægt ójafnvægi á skjaldkirtilshormónum í rottum. Hins vegar benti ekkert til þess að bósentan hefði áhrif á skjaldkirtilsstarfsemi (thýroxín, TSH) í mönnum.

Áhrif bósentans á starfsemi hvatbera eru óþekkt.

Sýnt hefur verið fram á að bósentan sé vansköpunarmyndandi í rottum við blóðvökvapéttni sem er hærri en 1,5 sinnum sú þéttni sem meðferðarskammtur í mönnum hefur í för með sér. Vansköpunarvaldandi áhrif, sem meðal annars fólust í vansköpun höfuðs og andlits og stærstu æða, voru skammtaháð.

Vísbending um almenn áhrif lyfjaflokksins er hversu lík mynstur vanskapana voru þeim sem sjást af völdum annarra ET viðtakablokka og í músum með útslegnu ET viðtakageni. Viðeigandi varúðarráðstafanir ber að gera þegar í hlut eiga konur á barneignaraldri (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.6).

Langtímagjöf á endóthelín viðtakablokkum hjá nagdýrum hefur verið tengd visnun á rásum í eistum og skertri frjósemi.

Í frjósemisrannsóknum á karlkyns og kvenkyns rottum komu ekki fram neinar aukaverkanir á fjölda, hreyfanleika og lífvæni sæðisfrumna, eða á samfaragetu eða frjósemi við útsetningu sem nam 21 sinni hjá fyrri hópnum og 43 sinnum hjá síðari hópnum þeirri útsetningu sem búast má við að meðferðarskammtur í mönnum hafi í för með sér, né voru nokkrar aukaverkanir á þroskun fósturvísis fyrir eða við hreiðrun.

Lítilllega aukin tíðni visunar á rásum í eistum kom fram hjá rottum sem fengu bósentan til inntöku í skömmtum sem voru lægstir 125 mg/kg/dag (um það bil 4 sinnum ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn [MRHD]) og lægstu skammtar sem voru rannsakaðir í tvö ár, en ekki við skammta sem voru að hámarki 1 500 mg/kg/dag (um það bil 50 sinnum ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn) í 6 mánuði. Í rannsókn á eiturverkunum í ungum rottum, þar sem rottur voru meðhöndlaðar frá degi 4 eftir fæðingu og fram á fullorðinsár, komu fram minnkuð heildarþyngd eistna og eistnalypa ásamt fækkun á fjölda sæðisfrumna í eistnalyppum eftir að þær voru vandar af spena. Mörkin um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) voru 21 sinni (á degi 21 eftir fæðingu) og 2,3 sinnum (á degi 69 eftir fæðingu) meðferðarskammturinn hjá mönnum, í þeirri röð.

Hins vegar komu engin áhrif á almennan þroska, vöxt, skynjun, vitsmuni og æxlunargetu fram við skammta sem voru 7 sinnum (karldýr) meðferðarskammturinn hjá mönnum og 19 sinnum (kvendýr) meðferðarskammturinn hjá mönnum á degi 21 eftir fæðingu. Á fullorðinsaldri (dagur 69 eftir fæðingu) komu engin áhrif af bósentani fram við skammta sem voru 1,3 sinnum (karldýr) og 2,6 sinnum (kvendýr) meðferðarskammturinn hjá börnum með lungnaháþrýsting.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni töflu:

Maíssterkja,
forhleypt sterkja,
natríumsterkjuglýkollat (Gerð A),
póvídón,
glýseról díbehenat,
magnésíum sterat.

Húð á töflu:

Hýprómellósi,
glýseról tríasetat,
talkúm,
títan díoxíð (E171),
járnoxíðgult (E172),
járnoxíðrautt E172),
etýlsellulósi.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár

Fyrir hvít glös úr háþéttni pólýetýlen, notið innan 30 daga eftir að pakkning hefur verið rofin.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Fyrir PVC/PE/PVDC/álþynnupakkningar:
Geymið við lægri hita en 25°C.

Fyrir hvít glös úr háþéttni pólýetýlen:
Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
Geymsluskilyrði eftir að pakkning lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Tracleer 62,5 mg filmuhúðaðar töflur

PVC/PE/PVDC/álþynnupakkningar sem hafa að geyma 14 filmuhúðaðar töflur.
Öskjur sem innihalda 14, 56 eða 112 filmuhúðaðar töflur.

Hvít glös úr háþéttni pólýetýlen með rakadrægu kísilhlaupi sem innihalda 56 filmuhúðaðar töflur
Öskjur sem innihalda 56 filmuhúðaðar töflur.

Tracleer 125 mg filmuhúðaðar töflur

PVC/PE/PVDC/álþynnupakkningar sem hafa að geyma 14 filmuhúðaðar töflur.
Öskjur sem innihalda 56 eða 112 filmuhúðaðar töflur.

Hvít glös úr háþéttni pólýetýlen með rakadrægu kísilhlaupi sem innihalda 56 filmuhúðaðar töflur
Öskjur sem innihalda 56 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKADSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Tracleer 62,5 mg filmhúðaðar töflur

EU/1/02/220/001

EU/1/02/220/002

EU/1/02/220/003

EU/1/02/220/007

Tracleer 125 mg filmhúðaðar töflur

EU/1/02/220/004

EU/1/02/220/005

EU/1/02/220/008

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. maí 2002

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. apríl 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

1. HEITI LYFS

Tracleer 32 mg dreifitöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver dreifitafla inniheldur 32 mg bósentan (sem einhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver dreifitafla inniheldur 3,7 mg af aspartami (E951).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Dreifitafla:

Fölgular til beinhvítar, smáralaga töflur, með deilíkrossi á annarri hliðinni og merkar með „32” á hinn hliðinni. Dreifitöflunni má skipta í fjóra jafna hluta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til meðferðar á lungnaháþrýstingi (pulmonary arterial hypertension, PAH) til að bæta áreynsluþol og einkenni hjá sjúklingum í WHO starfshæfnisflokki III. Sýnt hefur verið fram á virkni gegn:

- Háþrýstingi í lungnaslagæð án þekktrar orsakar (sjálfvakinn og arfgengur)
- Háþrýstingi í lungnaslagæð í kjölfar herslishúðar (scleroderma) án marktæks millivefslungnasjúkdóms
- Háþrýstingi í lungnaslagæð í tengslum við meðfædda tengingu milli útæðablóðrásar og lungnablóðrásar (systemic-to-pulmonary shunts) og Eisenmenger galla (Eisenmenger's physiology).

Einnig hefur verið sýnt fram á einhvern bata hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting í WHO starfshæfnisflokki II (sjá kafla 5.1).

Tracleer er einnig ætlað til að fækka nýjum sárum á fingrum/tám hjá sjúklingum með útbreitt herslismein (systemic sclerosis) og virk sár á fingrum/tám (digital ulcer disease) (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lyfjagjöf

Töflurnar skulu teknar inn að morgni og að kvöldi, með eða án matar.

Dreifitöflurnar skulu settar út í svoltið vatn í skeið og hræra skal í vökvanum til að auðvelda sundrun, áður en kyngt er. Bæta skal svolitlu vatni út í skeiðina og láta sjúklinginn kyngja því til að tryggja að allt lyfið sé tekið. Ef mögulegt er skal drekka glas af vatni til að tryggja að allt lyfið fari niður. Ef nauðsyn krefur má skipta töflunni niður með því að brjóta hana eftir línunum sem skornar eru í yfirborðið (sjá kafla 6.6).

Dreifitaflan hefur aðeins verið rannsökuð hjá börnum. Samanburður á aðgengi dreifitaflna og filmuhúðaðara taflna sem gerður var hjá fullorðnum einstaklingum benti til þess að útsetning fyrir bósentani væri lægri með dreifitöflunni (sjá kafla 5.2). Notkun hennar hjá fullorðnum skal því takmörkuð við sjúklinga sem ekki geta tekið filmuhúðuðu töfluna.

Skammtar

Hábrýstingur í lungnaslagæð

Einungis lækni með reynslu af meðferð lungnahábrýstings skal hefja og hafa eftirlit með meðferð. Í pakkningunni fylgir með öryggisspjald fyrir sjúklinga, sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem sjúklingar þurfa að vita af áður en meðferð með Tracleer hefst og á meðan meðferð stendur.

Fullorðnir

Hjá fullorðnum sjúklingum skal hefja meðferð með Tracleer með 62,5 mg skammti tvisvar á dag í 4 vikur og síðan auka í viðhaldsskammt, 125 mg tvisvar á dag. Sömu ráðleggingar eiga við ef meðferð með Tracleer er hafin á ný eftir meðferðarhlé (sjá kafla 4.4).

Börn

Upplýsingar um lyfjahvörf hjá börnum hafa sýnt að þéttni bósentans í blóðvökva hjá börnum á aldrinum 1 árs til 15 ára með lungnahábrýsting var að meðaltali lægri en hjá fullorðnum sjúklingum og jókst ekki við hækkun Tracleer skammtsins yfir 2 mg/kg líkamsþyngdar, né þegar tíðni skammta var aukin úr tvisvar á dag í þrisvar á dag (sjá kafla 5.2). Ekki er talið líklegt að hækkun skammta eða tíðari skammtar leiði til aukins klíníks ávinnings.

Samkvæmt þessum niðurstöðum varðandi lyfjahvörf þegar lyfið er notað hjá börnum með lungnahábrýsting 1 árs og eldri er ráðlagður upphafs- og viðhaldsskammtur 2 mg/kg kvölds og morguns.

Ekki hefur verið sýnt fram á ávinning af notkun bósentans við hefðbundna meðferð hjá nýburum með langvinnan lungnahábrýsting (e. persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)). Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Meðferð við klínískri versnun lungnahábrýstings

Verði um klíníska versnun að ræða (t.d. minnkun á 6 mínútna gönguprófsvegalengd um að minnsta kosti 10% miðað við mælingu fyrir meðferð) þrátt fyrir Tracleer meðferð í að minnsta kosti 8 vikur (þar af með skammtinum sem stefnt er að í minnst 4 vikur), skal íhuga aðra meðferð. Hins vegar geta sumir sjúklingar sem sýna enga svörun eftir 8 vikna meðferð með Tracleer sýnt bata eftir 4 til 8 vikna meðferð til viðbótar.

Verði um síðbúna klíníska versnun að ræða þrátt fyrir meðferð með Tracleer (þ.e. eftir nokkurra mánaða meðferð) skal endurmeta meðferðina. Sumir sjúklingar, sem svara ekki vel 125 mg skammti af Tracleer tvisvar á dag, geta bætt lítillega áreynsluþol sitt þegar skammturinn er aukinn í 250 mg tvisvar á dag. Gera skyldi nákvæmt mat á ávinningi/áhættu, þar sem tekið er til greina að eitrunaráhrif á lifur eru skammtaháð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Meðferð hætt

Takmörkuð reynsla er af því að hætta skyndilega meðferð með Tracleer hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting. Engin merki um brátt bakslag hafa komið fram. Samt sem áður, til þess að koma í veg fyrir skaðlega versnun á klínísku ástandi sjúklingsins sem vænta má vegna hugsanlegs bakslags, á að íhuga að draga smám saman úr skömmtum (helminga skammtinn í 3 til 7 daga). Aukið eftirlit er ráðlagt á því tímabili sem verið er að hætta notkun lyfsins.

Sé tekin sú ákvörðun að hætta gjöf Tracleer, á að gera það smátt og smátt um leið og hafin er önnur meðferð.

Útbreitt herslismein og sár á fingrum/tám (digital ulcer disease)

Einungis lækni með reynslu af meðferð útbreidds herslismeins skal hefja og hafa eftirlit með meðferð. Í þakningunni fylgir með öryggisspjald fyrir sjúklinga, sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem sjúklingar þurfa að vita af áður en meðferð með Tracleer hefst og á meðan meðferð stendur.

Fullorðnir

Meðferð með Tracleer skal hafin með 62,5 mg skammti tvisvar á dag í 4 vikur og síðan auka í viðhaldsskammt, 125 mg tvisvar á dag. Sömu ráðleggingar eiga við ef meðferð með Tracleer er hafin á ný eftir meðferðarhlé (sjá kafla 4.4).

Reynsla úr klínískum samanburðarrannsóknnum vegna þessarar ábendingar er takmörkuð við 6 mánuði (sjá kafla 5.1).

Svörun sjúklings við meðferðinni og þörf fyrir áframhaldandi meðferð á að meta reglulega. Framkvæma á nákvæmt mat á ávinningi/áhættu, þar sem taka skal tillit til eituráhrifa bósentans á lifur (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun hjá sjúklingum yngri en 18 ára. Upplýsingar um lyfjahvörf Tracleer hjá ungum börnum með þennan sjúkdóm liggja ekki fyrir.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Tracleer má ekki nota hjá sjúklingum með miðlungs til alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2). Engrar skammtaaðlögunar er þörf hjá sjúklingum með lítilla skerta lifrarstarfsemi (þ.e. Child-Pugh flokkur A) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engrar skammtaaðlögunar er þörf fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Engrar skammtaaðlögunar er þörf fyrir sjúklinga sem eru í skilun (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Engrar skammtaaðlögunar er þörf fyrir sjúklinga eldri en 65 ára.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Miðlungi mikil til alvarleg skerðing á lifrarstarfsemi, þ.e. Child-Pugh flokkur B eða C (sjá kafla 5.2)
- Grunngildi lifraramínótransferasa, þ.e. aspartat-aminótransferasa (ASAT) og/eða alanín-aminótransferasa (ALAT), hærri en þreföld efri eðlileg mörk (upper limit of normal, ULN; sjá kafla 4.4)
- Samhliða notkun á cýklósporíni A (sjá kafla 4.5)
- Meðganga (sjá kafla 4.4 og 4.6)
- Konur á barneignaraldri sem nota ekki örugga getnaðarvörn (sjá kafla 4.4, 4.5 og 4.6)

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Virgni Tracleer hefur ekki verið staðfest í sjúklingum með háþrýsting í lungnaslagæð á alvarlegu stigi. Ef klínískt ástand versnar á að íhuga að skipta yfir í aðra meðferð sem ráðlögð er þegar sjúkdómurinn er kominn á alvarlegt stig (t.d. epóprostenól) (sjá kafla 4.2).

Áhættu/ávinningamat hefur ekki verið gert fyrir bósentan hjá sjúklingum með háþrýsting í lungnaslagæð í WHO starfshæfnisflokki I.

Einungis skyldi hefja meðferð með Tracleer ef slagbilsþrýstingur í útæðum er hærri en 85 mmHg.

Ekki hefur verið sýnt fram á gagnleg áhrif Tracleer við að græða sár sem fyrir eru á fingrum/tám.

Lifrarstarfsemi

Aukning á lifraramínótransferösum, þ.e. aspartat- og alanín-aminótransferösum (ASAT og/eða ALAT), tengd bósentani er háð skömmtum. Breytingar á lifrarenisímum koma yfirleitt fram á fyrstu 26 vikum meðferðar en geta einnig komið fram á seinni stigum meðferðar (sjá kafla 4.8). Aukning þessara ensíma getur stafað að hluta til af því að samkeppni hamli losun gallsalta frá lifrarfrumum, en önnur ferli, sem ekki hafa verið staðfest með skýrum hætti, eiga líklega einnig þátt í að fram komi skert lifrarstarfsemi. Uppsöfnun bósentans í lifrarfrumum sem leiðir til frumudauða með hugsanlega alvarlegum skemmdum á lifur, eða ónæmisfræðilegt ferli, eru ekki útilokuð. Einnig getur verið aukin hætta á skertri lifrarstarfsemi þegar lyf sem eru hemlar á útflæðisdælu gallsalta, t.d. rífampisín, glíbenklamíð og cýklósporín A (sjá kafla 4.3 og 4.5), eru gefin samhliða bósentani, en takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir.

Mæla verður gildi aminótransferasa í lifur áður en meðferð hefst og síðan á mánaðarfresti meðan á meðferð með Tracleer stendur. Auk þess verður ávallt að mæla gildi aminótransferasa í lifur 2 vikum eftir skammtahækkun.

Ráðlögð viðbrögð við ALAT/ASAT aukningu

ALAT/ASAT gildi
> 3 og ≤ 5 × ULN

Ráðleggingar um meðferð og eftirlit

Staðfesta skal niðurstöðurnar með öðru prófi á lifrarstarfsemi; ef þetta er staðfest þarf að taka ákvörðun hjá hverjum og einum hvort halda eigi áfram notkun Tracleer, hugsanlega í lægri skammti, eða stöðva meðferð (sjá kafla 4.2). Mælingum á aminótransferasagildum skal haldið áfram að minnsta kosti aðra hverja viku. Ef aminótransferasagildi breytast aftur í sömu gildi og fyrir meðferð skal íhuga að halda áfram eða hefja aftur Tracleer meðferð í samræmi við þau skilyrði sem lýst er hér að neðan.

> 5 og ≤ 8 × ULN	Staðfesta skal niðurstöðurnar með öðru prófi á lifrarstarfsemi; ef þetta er staðfest, skal stöðva meðferð og mæla aminótransferasagildi að minnsta kosti aðra hverja viku. Ef aminótransferasagildi breytast aftur í sömu gildi og fyrir meðferð skal íhuga að hefja aftur Tracleer meðferð í samræmi við þau skilyrði sem lýst er hér að neðan.
> 8 × ULN	Stöðva skal Tracleer meðferð og ekki kemur til greina að hefja hana aftur.

Komi fram tengd klínísk einkenni sem benda til lifrarskemmdar þ.e. ógleði, uppköst, sótthiti, kviðverkir, gula, óvenjulegur svefnhöfði eða þreyta, flensulíkt heilkenni (liðverkir, vöðvaþrautir, sótthiti), skal stöðva Tracleer meðferð og ekki kemur til greina að hefja hana aftur.

Meðferð hafin aftur

Einungis skal íhuga að hefja Tracleer meðferð aftur ef hugsanlegur ávinningur meðferðar er hugsanlegri áhættu yfirsterkari og þegar aminótransferasagildi eru innan þeirra marka sem þau voru fyrir meðferð. Mælt er með að fá ráðleggingar frá sérfræðingi í lifrarsjúkdómum. Meðferð skal hefja aftur samkvæmt þeim leiðbeiningum sem gefnar eru í kafla 4.2. **Í slíkum tilvikum verður að athuga aminótransferasagildi innan 3 daga eftir að meðferð er hafin á ný, síðan aftur eftir aðrar 2 vikur og upp frá því samkvæmt ráðleggingunum hér að ofan.**

ULN = upper limit of normal (efri eðlileg mörk)

Blóðrauðastyrkur

Meðferð með bósentani hefur verið tengd skammtaháðum lækkunum á blóðrauðastyrk (sjá kafla 4.8). Minnkun blóðrauðastyrks sem tengist bósentani var ekki vaxandi, og náði jafnvægi eftir fyrstu 4-12 vikur meðferðar, í rannsóknum með samanburði við lyfleysu. Mælt er með að athuga blóðrauðastyrk áður en meðferð er hafin, mánaðarlega fyrstu 4 mánuðina, og ársfjórðungslega upp frá því. Ef fram kemur klínískt marktæk minnkun á blóðrauðastyrk á að meta og rannsaka frekar og ákvarða orsök og nauðsyn sértækrar meðferðar. Síðan lyfið kom á markað hefur verið greint frá tilvikum þar sem blóðleysi krafðist gjafar rauðra blóðkorna (sjá kafla 4.8).

Konur á barneignaraldri

Þar sem Tracleer getur gert hormónagetnaðarvarnarlyf óvirk og einnig ef haft er í huga að hætta er á að lungnaháþrýstingur aukist verulega á meðgöngu auk þeirra vansköpunaráhrifa sem fram hafa komið hjá dýrum:

- Má ekki hefja meðferð með Tracleer hjá konum á barneignaraldri nema þær noti örugga getnaðarvörn og þungunarpróf sem tekið er fyrir meðferð sé neikvætt
- Mega hormónagetnaðarvarnarlyf ekki vera eina getnaðarvörn sem notuð er meðan á meðferð með Tracleer stendur
- Er mælt með mánaðarlegum þungunarprófum meðan á meðferð stendur til að mögulegt sé að greina þungun snemma

Sjá frekari upplýsingar í köflum 4.5 og 4.6.

Teppusjúkdómur í lungnabláæðum (pulmonary veno-occlusive disease)

Greint hefur verið frá lungnabjúgstilfellum við notkun æðavíkkandi lyfja (einkum prostacyklína) hjá sjúklingum með teppusjúkdóm í lungnabláæðum. Ef einkenni lungnabjúgs koma fram þegar Tracleer er gefið sjúklingum með lungnaháþrýsting á því að íhuga möguleika á tengdum teppusjúkdómi í lungnabláæðum. Eftir að lyfið kom á markað hefur í mjög sjaldgæfum tilfellum verið greint frá

lungnabjúgi hjá sjúklingum í Tracleer meðferð, sem grunur lék á að hefðu teppusjúkdóm í lungnabláæðum.

Sjúklingar með háþrýsting í lungnaslagæð sem jafnframt eru með vinstri slegilsbilun

Ekki hefur verið gerð nein sérstök rannsókn á sjúklingum með háþrýsting í lungum og jafnframt vinstri slegilsbilun. Hins vegar fengu 1 611 sjúklingar (804 fengu meðferð með bósentani og 807 fengu lyfleysu) með alvarlega langvinna hjartabilun, meðferð í 1,5 ár að meðaltali, í samanburðarrannsókn með lyfleysu (AC-052-301/302[ENABLE 1 & 2]). Í þessari rannsókn var aukning í tíðni innlagna á sjúkrahús vegna langvinnrar hjartabilunar á fyrstu 4-8 vikum meðferðar með bósentani sem gæti hafa verið afleiðing vökvaupsöfnunar. Í þessari rannsókn kom uppsöfnun vökva fram sem snemmkomin þyngdaraukning, minnkuð þéttni blóðrauða og aukin tíðni bjúgs á fótleggjum. Í lok rannsóknarinnar var hvorki nokkur munur á heildarinnlögnum vegna hjartabilunar né á dánartíðni þegar bornir voru saman sjúklingar sem fengu bósentan og þeir sem fengu lyfleysu. Þess vegna er mælt með því að fylgst sé með sjúklingum með tilliti til einkenna um vökvaupsöfnun (t.d. þyngdaraukningu), einkum ef þeir eru jafnframt með alvarlega slagbilstruflun. Ef vökvaupsöfnun á sér stað er mælt með því að hefja meðferð með þvagræsilyfjum eða auka skammt þvagræsilyfja sem þegar eru notuð. Íhuga skal meðferð með þvagræsilyfjum hjá sjúklingum með merki um vökvaupsöfnun áður en meðferð með Tracleer er hafin.

Sjúklingar með háþrýsting í lungnaslagæð í tengslum við HIV sýkingu

Takmörkuð reynsla er af notkun Tracleer í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með háþrýsting í lungnaslagæð í tengslum við HIV sýkingu, sem fá meðferð með andretróveirulyfjum (sjá kafla 5.1). Rannsókn á milliverkunum bósentans og lópinavírs + rítónavírs hjá heilbrigðum einstaklingum sýndi fram á hækkaða þéttni bósentans í blóðvökva, sem náði hámarki á fyrstu 4 dögum meðferðar (sjá kafla 4.5). Þegar meðferð með Tracleer er hafin hjá sjúklingum sem þurfa próteasa hemla örvaða með rítónavíri skal hafa nákvæmt eftirlit með þoli sjúklings gagnvart Tracleer og fylgjast sérstaklega með hættunni á lágþrýstingi og niðurstöðum lifrarprófa, einkum í byrjun upphafsfasans. Ekki er hægt að útiloka aukna hættu á eituráhrifum á lifur og aukaverkunum í blóði við samhliða notkun bósentans og andretróveirulyfja í langan tíma. Vegna möguleika á milliverkunum tengdum örvandi áhrifum bósentans á CYP450 (sjá kafla 4.5), sem gætu haft áhrif á verkun andretróveirumeðferðarinnar, skal einnig fylgjast vel með framgangi HIV sýkingarinnar hjá þessum sjúklingum.

Lungnaháþrýstingur í kjölfar langvinnrar lungnateppu (COPD)

Öryggi og þol gagnvart bósentani voru rannsökuð í 12 vikna könnunarrannsókn (exploratory) án samanburðar, hjá 11 sjúklingum með lungnaháþrýsting í kjölfar alvarlegrar, langvinnrar lungnateppu (stig III skv. GOLD flokkun). Aukning á mínútuöndun og minnkun á súrefnismettun komu fram og algengasta aukaverkunin var mæði sem gekk til baka þegar notkun bósentans var hætt.

Notkun samhliða öðrum lyfjum

Ekki má nota Tracleer samhliða cíklósporíni A (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Ekki er mælt með að nota Tracleer samhliða glíbenklamíði, flúkónazóli og rifampicíni. Sjá frekari upplýsingar í kafla 4.5.

Forðast skyldi samhliða gjöf Tracleer og bæði CYP3A4 hemils og CYP2C9 hemils (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

Tracleer 32 mg dreifitöflur innihalda aspartam (E951) sem breytist í fenýlalanín. Getur verið skaðlegt þeim sem hafa fenýlketónmigu. Engin gögn eru fyrirbyggjandi til að meta notkun aspartams handa ungabörnum yngri en 12 vikna, hvorki klínísk né önnur.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Bósentan örvar cýtókróm P450 (CYP) samsætuensímin, CYP2C9 og CYP3A4. Gögn úr *in vitro* rannsóknum benda einnig til að CYP2C9 sé örvað. Þar af leiðandi minnkar blóðvökvaþéttni efna sem þessi samsætuensím umbrjóta þegar Tracleer er gefið samhliða. Taka skal til athugunar hugsanlega breytta virkni lyfja sem þessi samsætuensím umbrjóta. Aðlaga getur þurft skammta þessara lyfja eftir að samhliða meðferð með Tracleer er hafin, skammti breytt eða henni hætt.

CYP2C9 og CYP3A4 umbrjóta bósentan. Hömlun þessara samsætuensíma getur aukið blóðvökvaþéttni bósentans (sjá ketókónasól). Áhrif CYP2C9 hemla á bósentanþéttni hafa ekki verið rannsökuð. Þessa samsetningu á að nota með varúð.

Flúkónazól og aðrir hemlar fyrir bæði CYP2C9 og CYP3A4: Samhliða gjöf með flúkónazóli, sem hamlar aðallega CYP2C9, en í nokkrum mæli einnig CYP3A4, gæti leitt til mikillar aukningar á blóðvökvaþéttni bósentans. Ekki er mælt með þessari samsetningu. Af sömu ástæðu er ekki mælt með samhliða gjöf öflugis CYP3A4 hemils (eins og ketókónasóls, ítrakónasóls eða ritónavírs) og CYP2C9 hemils (eins og vorikónazóls) með Tracleer.

Cíklósporín A: Ekki má gefa Tracleer og cíklósporín A (kalsíneurínhemil) samhliða (sjá kafla 4.3). Þegar þessi lyf voru gefin saman voru upphafleg lággildi bósentans u.þ.b. 30 sinnum hærri en þau sem mæld voru eftir inntöku bósentans eingöngu. Í stöðugu ástandi var blóðvökvaþéttni bósentans 3 til 4 sinnum hærri en eftir inntöku bósentans eingöngu. Ferli þessarar milliverkunar er líklegast hindrun cíklósporíns á upptöku bósentans í lifrarfrumur með flutningspróteinum. Blóðþéttni cíklósporíns A (CYP3A4 hvarfefni) minnkaði um u.þ.b. 50%. Þetta er líklega vegna örvunar bósentans á CYP3A4.

Takrólímus, sírólímus: Gjöf takrólímus eða sírólímus samhliða Tracleer hefur ekki verið rannsökuð hjá mönnum en gjöf takrólímus eða sírólímus samtímis Tracleer gæti leitt til hækkunar á þéttni bósentans í blóðvökva eins og við samhliða notkun með cíklósporíni A. Tracleer getur dregið úr þéttni takrólímus og sírólímus í blóðvökva ef lyfin eru gefin saman. Því er ekki hægt að ráðleggja samhliða notkun Tracleer og takrólímus eða sírólímus. Sjúklingar sem þurfa á þessari samsettu meðferð að halda ættu að vera undir nánu eftirliti hvað varðar aukaverkanir af völdum Tracleer og blóðþéttni takrólímus og sírólímus.

Glíbenklamíð: Þegar 125 mg af bósentani voru gefin tvisvar á dag í 5 daga samhliða glíbenklamíði lækkaði blóðvökvaþéttni glíbenklamíðs (sem er CYP3A4 hvarfefni) um 40%, með mögulegri marktækri minnkun á blóðsykurslækkandi áhrifum. Blóðvökvaþéttni bósentans lækkaði einnig um 29%. Auk þess varð vart við aukna tíðni hækkaðra amínótransferasagilda hjá sjúklingum sem fengu lyfin samhliða. Bæði glíbenklamíð og bósentan hamla útflæðisdælu gallsalta, og það gæti skýrt hækkun amínótransferasagildi. Ekki skal nota þessa samsetningu. Engar upplýsingar liggja fyrir um milliverkanir við önnur lyf úr sulfónýlureaflokki.

Rífampícín: Við notkun bósentans 125 mg tvisvar á dag í 7 daga samhliða rífampícíni, öflugum CYP2C9 og CYP3A4 örva, hjá 9 heilbrigðum einstaklingum lækkaði þéttni bósentans í blóðvökva um 58% og náði lækkinin í einu tilviki næstum 90%. Því má búast við marktækt minni áhrifum bósentans við gjöf samhliða rífampícíni. Ekki er mælt með samhliða notkun á rífampícíni og Tracleer. Upplýsingar varðandi aðra CYP3A4 örva t.d. karbamazepín, fenóbarbital, fenýtóín og jóhannesarjurt vantar, en

reiknað er með að samhliða gjöf þeirra dragi úr altækri útsetningu fyrir bósentani. Ekki er hægt að útiloka klínískt marktæka skerðingu á virkni.

Lópínavir + rítónavir (og aðrir rítónavir-örvaðir próteasa hemlar): Samhliða gjöf bósentans 125 mg tvisvar á dag og lópínavirs + rítónavirs 400 + 100 mg tvisvar á dag í 9,5 daga hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, leiddi til lægstu þéttni (trough) bósentans í blóðvökva í upphafi sem var u.þ.b. 48 sinnum hærra en sú sem mældist eftir gjöf bósentans eins sér. Á degi 9 var þéttni bósentans í blóðvökva u.þ.b. 5 sinnum hærra en þegar bósentan var gefið eitt sér. Hindrun rítónavirs á upptöku með flutningspróteinum í lifrarfrumur og á CYP3A4, sem dregur úr úthreinsun bósentans, veldur líklegast þessari milliverkun. Við gjöf samhliða lópínaviri + rítónaviri eða öðrum rítónavir-örvuðum próteasa hemlum, á að fylgjast með þoli sjúklings gagnvart Tracleer.

Eftir samhliða gjöf bósentans í 9,5 daga minnkaði þéttni lópínavirs og rítónavirs í blóðvökva án klínískt mikilvægra afleiðinga (um annars vegar u.þ.b. 14% og hins vegar 17%). Þó er ekki víst að full örvun af völdum bósentans hafi náðst og ekki er hægt að útiloka frekari lækkun próteasahemla. Viðeigandi eftirlit með HIV meðferð er ráðlagt. Búast skal við svipuðum áhrifum af völdum annarra rítónavir-örvaðra próteasa hemla (sjá kafla 4.4).

Önnur andretróveirulyf: Vegna skorts á upplýsingum er ekki hægt að gefa sértækar ráðleggingar varðandi önnur fáanleg andretróveirulyf. Athygli er vakin á að vegna greinilegrar eiturverkunar nevirapíns á lifur, sem gæti bæst við eiturverkun bósentans á lifur, er þessi samsetning ekki ráðlögð.

Hormónagetnaðarvarnalyf: Samhliða notkun 125 mg af bósentani tvisvar á dag í 7 daga og staks skammts af getnaðarvarnaryfi til inntöku sem inniheldur noretísterón 1 mg + etínýlestradíól 35 µg minnkaði flatarmál undir blóðþéttiferli (AUC) fyrir noretísterón um 14% og fyrir etínýlestradíól um 31%. Hinsvegar minnkaði útsetning um allt að 56% fyrir noretísterón og 66% fyrir etínýlestradíól hjá einstökum þátttakendum. Því eru hormónagetnaðarvarnalyf ein sér óháð íkomuleið (þ.e. lyf til inntöku, stungulyf, lyf til notkunar um húð eða vefjalyf), ekki talin örugg getnaðarvarnaraðferð (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Warfarín: Þegar 500 mg af bósentani voru gefin tvisvar á dag í 6 daga samhliða warfaríni lækkaði blóðvökvaþéttni bæði S-warfaríns (sem er CYP2C9 hvarfefni) og R-warfaríns (sem er CYP3A4 hvarfefni) um 29% í fyrra tilvikinu og 38% í hinu síðara. Klínísk reynsla af því að gefa sjúklingum með háþrýsting í lungnaslagæð bósentan og warfarín samhliða olli ekki klínískum breytingum sem máli skipta á blóðstorkugildum mæld sem INR (International Normalised Ratio) eða á warfarínskammti (grunnildi samanborið við lok klínískra rannsókna). Þar að auki var tíðni breytinga á warfarínskammti á meðan á rannsóknunum stóð vegna breytinga á INR eða vegna aukaverkana svipuð hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með bósentani og lyfleysu. Engrar skammtaáðlögunar er þörf fyrir warfarín og svipuð segavarnarlyf til inntöku við byrjun bósentangjafar, en mælt er með tíðari mælingum á INR, sérstaklega í upphafi meðferðar og við hækkun skammta.

Simvastatín: Þegar 125 mg af bósentani voru gefin tvisvar á dag í 5 daga samhliða simvastatíni lækkaði blóðvökvaþéttni simvastatíns (sem er CYP3A4 hvarfefni) um 34% og virks β-hýdroxýsýru umbrotsefnis þess um 46%. Samhliða gjöf simvastatíns hafði ekki áhrif á blóðvökvaþéttni bósentans. Huga skyldi að eftirliti kólesterólgilda og skammtaáðlögun í framhaldi af því.

Ketókónasól: Gjöf 62,5 mg af bósentani tvisvar á dag í 6 daga samhliða ketókónasóli, sem er öflugur CYP3A4 hemill, jók blóðvökvaþéttni bósentans um það bil tvöfalt. Ekki er talin þörf á skammtaáðlögun Tracleer. Þó ekki hafi verið sýnt fram á það í rannsóknum *in vivo*, er búist við svipaðri hækkun á blóðvökvaþéttni bósentans þegar aðrir öflugir CYP3A4 hemlar eru gefnir samhliða (svo sem ítrakónasól eða rítónavir). Hins vegar getur hækkun blóðvökvaþéttni bósentans hjá sjúklingum sem umbrjóta illa

CYP2C9 verið meiri, þegar lyfið er gefið samhliða CYP3A4 hemli, og þannig leitt til hugsanlegra skaðlegra aukaverkana.

Epópróstenól: Takmarkaðar upplýsingar úr rannsókn (AC-052-356 [BREATHE-3]) þar sem 10 börn fengu samsetta meðferð með bósentani og epópróstenóli benda til þess að eftir bæði staka og endurtekna skammta séu C_{max} og AUC gildi bósentans svipuð hjá sjúklingum, með eða án samfellds innrennslis epópróstenóls (sjá kafla 5.1).

Sildenafil: Samhliða notkun bósentans 125 mg tvisvar á dag (í jafnvægi) og sildenafil 80 mg þrisvar á dag (í jafnvægi) í 6 daga hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, leiddi til 63% minnkunar á AUC fyrir sildenafil og 50% stækkunar á AUC fyrir bósentan. Því skal gæta varúðar við slíka samhliða notkun.

Tadalafíl: Bósentan (125 mg tvisvar á dag) dró úr altækri útsetningu fyrir tadalafíli (40 mg einu sinni á dag) um 42% og C_{max} um 27% eftir samhliða gjöf endurtekinnna skammta. Tadalafíl hafði ekki áhrif á útsetningu (AUC og C_{max}) fyrir bósentani eða umbrotsefnum þess.

Digoxín: Gjöf 500 mg af bósentani tvisvar á dag í 7 daga samhliða digoxíni minnkaði AUC fyrir digoxín um 12%, C_{max} um 9% og C_{min} um 23%. Ferli þessarar milliverkunar getur verið örvun P-glykóprótíns. Ólíklegt er að þessi milliverkun hafi klíníska þýðingu.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Í rannsóknum á dýrum hafa komið fram eitrunarverkanir á æxlun (tilhneiging til vansköpunar, eituráhrif á fósturvísa; sjá kafla 5.3). Engar áreiðanlegar upplýsingar liggja fyrir um notkun Tracleer hjá þunguðum konum. Hugsanleg hættu fyrir menn er enn ekki þekkt. Meðganga er frábending (sjá kafla 4.3) við notkun Tracleer.

Konur á barneignaraldri

Áður en meðferð með Tracleer er hafin hjá konum á barneignaraldri skal þungun útilokuð, viðeigandi ráðgjöf varðandi öruggar getnaðarvarnir gefin og notkun örugga getnaðarvarna hafin. Sjúklingar og þeir sem ávísa lyfinu verða að vita að vegna hugsanlegra lyfjahvarfafraðilegra milliverkana getur Tracleer gert hormónagetnaðarvarnalyf óvirk (sjá kafla 4.5). Þess vegna mega konur á barneignaraldri ekki nota hormónagetnaðarvarnalyf (þar með talin lyf til inntöku, stungulyf, lyf til notkunar um húð eða vefjalyf) eingöngu, heldur nota viðbótargetnaðarvörn eða annars konar örugga getnaðarvarnaraðferð. Ef vafi er á hvaða ráðgjöf skal gefa varðandi getnaðarvarnir hjá einstökum sjúklingum, er mælt með að leitað sé til kvensjúkdómalæknis. Þar sem hugsanlegt er að hormónagetnaðarvarnaryf verði óvirk meðan á meðferð með Tracleer stendur og einnig ef haft er í huga að hættu er á að lungnaháþrýstingur aukist verulega á meðgöngu, er mælt með mánaðarlegum þungunarprófum meðan á meðferð með Tracleer stendur til að mögulegt sé að greina þungun snemma.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort bósentan er skilið út í brjóstamjólkvænna. Brjóstgjöf er ekki ráðlögð samhliða Tracleer meðferð.

Frjósemi

Dýrarannsóknir sýndu fram á áhrif á eistu (sjá kafla 5.3). Í klínískri rannsókn þar sem könnuð voru áhrif bósentans á starfsemi eistna hjá karlkyns sjúklingum með lungnaháþrýsting voru sex af 24 þátttakendum (25%) með minnkaða þéttni sæðis sem nam a.m.k. 50% frá grunngildi eftir 6 mánaða meðferð með bósentani. Byggt á þessum niðurstöðum og forklínískum upplýsingum er ekki hægt að útiloka skaðleg áhrif bósentans á sæðismyndun hjá körlum. Ekki er hægt að útiloka langtímaáhrif á frjósemi hjá drengjum eftir meðferð með bósentani.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta bein áhrif Tracleer á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó getur Tracleer valdið lágþrýstingi með svima, þokusýn eða yfirlíði sem gætu haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Í 20 samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem framkvæmdar voru vegna ýmissa ábendinga, fengu samtals 2 486 sjúklingar bósentanmeðferð í skömmtum frá 100 mg upp í 2 000 mg á dag og 1 838 sjúklingar lyfleysumeðferð. Lengd meðferðar var að meðaltali 45 vikur. Aukaverkanir voru skilgreindar sem atvik sem komu fyrir hjá a.m.k. 1% sjúklinga sem fengu bósentan og í tíðni sem var a.m.k. 0,5% hærrí en með lyfleysu. Algengustu aukaverkanirnar eru höfuðverkur (11,5%), þjúgur / vökvauppsöfnun (13,2%), óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa (10,9%) og blóðleysi / lækkun blóðrauða (9,9%).

Meðferð með bósentani hefur verið tengd skammtaháðum hækkunum á lifraramínótransferösum og lækkun á þéttni blóðrauða (sjá kafla 4.4).

Aukaverkunum sem greint hefur verið frá í 20 klínískum rannsóknum á bósentani með samanburði við lyfleysu og eftir að lyfið kom á markað er raðað eftir tíðni skv. eftirfarandi flokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10\ 000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Enginn munur, af klínískri þýðingu, á aukaverkunum kom fram á milli allra fyrirliggjandi upplýsinga og upplýsinga fyrir samþykktar ábendingar.

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðleysi, lækkun blóðrauða (sjá kafla 4.4)
	Tíðni ekki þekkt	Blóðleysi eða lækkun blóðrauða sem krafðist blóðgjafar með rauðum blóðkornum ¹
	Sjaldgæfar	Blóðflagnafæð ¹
	Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð, hvítkornafæð ¹
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. húðbólga, kláði og útbrot) ²
	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmi og/eða ofsabjúgur ¹
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur ³

	Algengar	Yfirlið ^{1, 4}
Augu	Tíðni ekki þekkt	Þokusýn ¹
Hjarta	Algengar	Hjartsláttarónot ^{1, 4}
Æðar	Algengar	Andlitsroði
	Algengar	Lágþrýstingur ^{1, 4}
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Nefstífla ¹
Meltingarfæri	Algengar	Vélindisbakflæðissjúkdómur Niðurgangur
Lifur og gall	Mjög algengar	Afbrigðileg lifrarpróf (sjá kafla 4.4)
	Sjaldgæfar	Amínótransferasa hækkunar tengdar lifrabólgu (þar á meðal hugsanleg versnun á undirliggjandi lifrabólgu) og/eða gulu ¹ (sjá kafla 4.4)
	Mjög sjaldgæfar	Skorpulifur, lifrabilun ¹
Húð og undirhúð	Algengar	Roðapöt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þjúgur, vökvauppsöfnun ⁵

¹ Niðurstöður fengnar frá reynslu eftir markaðssetningu, tíðni byggist á tölfræðilegum líkönum af niðurstöðum úr klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu.

² Greint var frá ofnæmisviðbrögðum hjá 9,9% sjúklinga sem fengu bósentan og 9,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

³ Greint var frá höfuðverk hjá 11,5% sjúklinga sem fengu bósentan og 9,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

⁴ Þessar tegundir viðbragða geta einnig tengst undirliggjandi sjúkdómi.

⁵ Greint var frá þjúgi eða vökvauppsöfnun hjá 13,2% sjúklinga sem fengu bósentan og 10,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Eftir að lyfið kom á markað hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá óútskýrðri skorpulifur eftir langvinna meðferð með Tracleer hjá sjúklingum með marga sjúkdóma og í meðferð með mörgum lyfjum. Einnig hefur mjög sjaldan verið greint frá lifrabilun. Þessi tilvik styðja mikilvægi þess að fylgja nákvæmlega áætluninni um mánaðarlegt eftirlit með lifrarstarfsemi meðan á meðferð með Tracleer stendur (sjá kafla 4.4).

Börn

Klínískar rannsóknir án samanburðar hjá börnum

Aukaverkanamyndur í fyrstu rannsókninni án samanburðar hjá börnum sem fengu lyfið sem filmuhúðaða töflu (BREATHE-3: n = 19, miðgildi aldurs 10 ár [á bilinu 3–15 ára] opin rannsókn með bósentani 2 mg/kg tvisvar á dag; lengd meðferðar 12 vikur) var svipað og kom fram í meginrannsóknunum hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting í lungnaslagæð. Í BREATHE-3 voru algengustu aukaverkanirnar roði (21%), höfuðverkur og afbrigðileg lifrarpróf (16% hvor).

Heildargreining á rannsóknum án samanburðar hjá börnum með lungnaháþrýsting sem gerðar voru með 32 mg bósentandreifitöflum (FUTURE 1/2, FUTURE 3/framhaldsrannsókn) tók til alls 100 barna í meðferð með bósentani 2 mg/kg tvisvar á dag (n = 33), 2 mg/kg þrisvar á dag (n = 31) eða 4 mg/kg tvisvar á dag (n = 36). Við skráningu voru sex sjúklingar á aldursbilinu 3 mánaða til 1 árs, 15 börn á bilinu 1 árs til yngri en 2 ára og 79 börn voru á bilinu 2 ára til 12 ára. Miðgildi meðferðarlengdar var 71,8 vika (bil 0,4–258 vikur).

Öryggi lyfsins í þessari heildargreiningu á rannsóknum án samanburðar hjá börnum var svipað og kom fram hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaháþrýsting sem tóku þátt í lykilrannsóknum, nema hvað

varðar sýkingar sem voru tilkynntar oftast hjá börnum (69,0%) en hjá fullorðnum (41,3%). Þessi munur á tíðni sýkinga kann að stafa að hluta til af lengri miðgildistíma meðferðar hjá börnunum (miðgildi 71,8 vika) samanborið við fullorðna (miðgildi 17,4 vikur). Algengustu aukaverkanirnar voru sýkingar í efri hluta öndunarfæra (25%), lungnaháþrýstingur (í lungnaslagæð) (20%), nefkoksbólga (17%), sótthiti (15%), uppköst (13%), berkjubólga (10%), kviðverkir (10%) og niðurgangur (10%). Enginn marktækur munur kom fram á tíðni aukaverkana hjá sjúklingahópum yngri og eldri en 2 ára en þess ber að geta að niðurstaðan byggist aðeins á rannsóknum hjá 21 barni undir 2 ára aldri, þ.m.t. 6 sjúklingum á bilinu 3 mánaða til 1 árs. Aukaverkunin óeðlileg lifrarpróf kom fram hjá 9% sjúklinga og blóðleysi/lækkun blóðrauða kom fram hjá 5% sjúklinga.

Í slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá nýburum með langvinnan lungnaháþrýsting (FUTURE-4) fengu alls 13 nýburar meðferð með bósentandreifitöflu, 2 mg/kg tvisvar á dag (8 sjúklingar fengu lyfleysu). Miðgildi meðferðarlengdar var 4,5 dagar fyrir bósentan (á bilinu 0,5–10,0 dagar) og 4,0 dagar fyrir lyfleysu (á bilinu 2,5–6,5 dagar). Algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingunum sem fengu bósentan og lyfleysu voru, í þeirri röð, blóðleysi eða lækkun blóðrauða (7 og 2 sjúklingar), almennur bjúgur (3 og 0 sjúklingar) og uppköst (2 og 0 sjúklingar).

Afbrigðilegar rannsóknaniðurstöður

Afbrigðileg lifrarpróf

Í klínískum rannsóknum komu skammtaháðar hækkanir á lifraramínótransferösum yfirleitt fram á fyrstu 26 vikum meðferðar, komu venjulega smám saman og oftast án einkenna. Eftir að lyfið kom á markað hafa mjög sjaldgæf tilvik skorpulifur og lifrabilunar verið tilkynnt.

Ferli þessarar aukaverkunar er óljóst. Þessi hækkun á aminótransferösum getur gengið sjálfkrafa til baka við áframhaldandi meðferð með viðhaldsskammti af Tracleer eða eftir skammtaminnkun, en það getur þurft að rjúfa meðferð eða hætta henni (sjá kafla 4.4).

Í heildarniðurstöðum úr 20 samanburðarrannsóknum með lyfleysu kom fram aukning á lifraramínótransferösum ≥ 3 sinnum efri eðlileg mörk (ULN, upper limit of normal) í 11,2% af sjúklingum meðhöndluðum með bósentani, miðað við 2,4% af sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hækkun í $\geq 8 \times$ ULN kom fram hjá 3,6% af sjúklingum meðhöndluðum með bósentani og 0,4% af sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hækkanir á aminótransferösum voru tengdar hækkun á bílírúbíni ($\geq 2 \times$ ULN) án vísbindinga um gallteppu hjá 0,2% (5 sjúklingum) sem fengu bósentan og 0,3% (6 sjúklingum) sem fengu lyfleysu.

Í heildargreiningunni á 100 börnum með lungnaháþrýsting úr rannsóknunum hjá börnum án samanburðar FUTURE 1/2 og FUTURE 3/framhaldsrannsókn, komu fram hækkanir á lifraramínótransferösum $\geq 3 \times$ ULN hjá 2% sjúklinganna.

Í rannsókn FUTURE-4 þar sem 13 nýburar með langvinnan lungnaháþrýsting fengu 2 mg/kg af bósentani tvisvar á dag í styttri tíma en 10 daga (á bilinu 0,5–10,0 dagar) voru engin tilvik um lifraramínótransferasa $\geq 3 \times$ ULN meðan á meðferð stóð en eitt lifrabólguþilvik kom fram 3 dögum eftir að bósentanmeðferð lauk.

Blóðrauði

Í samanburðarrannsóknunum með lyfleysu hjá fullorðnum var greint frá lækkun á blóðrauðastyrk frá grunngildi niður fyrir 10 g/dl hjá 8,0% sjúklinga sem fengu bósentan og 3,9% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Í heildargreiningunni á 100 börnum með lungnaháprýsting úr rannsóknunum án samanburðar FUTURE 1/2 og FUTURE 3/framhaldsrannsókn, var greint frá lækkunum á blóðrauðastyrk frá grunnildi niður fyrir 10 g/dl hjá 10,0% sjúklinga. Engar lækkanir niður fyrir 8 g/dl komu fram.

Í rannsókn FUTURE-4 lækkaði blóðrauðastyrkur hjá 6 af 13 nýburum með langvinnan lungnaháprýsting í bósentanmeðferð, frá því að vera innan viðmiðunarbilsins við grunnildi og niður fyrir lægri eðlileg mörk meðan á meðferð stóð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmun

Stakur skammtur bósentans, sem nemur allt að 2 400 mg, hefur verið gefinn heilbrigðum einstaklingum og allt að 2 000 mg á dag í 2 mánuði hafa verið gefin sjúklingum með annan sjúkdóm en lungnaháprýsting. Algengasta aukaverkunin var höfuðverkur sem var vægur eða í meðallagi slæmur.

Gríðarleg ofskömmun gæti valdið áberandi lágprýstingi sem kallar á virkan stuðning við hjarta- og æðakerfið. Síðan lyfið kom á markað hefur einu sinni verið greint frá ofskömmun með 10 000 mg af Tracleer sem sjúklingur, unglingsdregur, tók inn. Einkennin sem hann fékk voru ógleði, uppköst, lágprýstingur, sundl, sviði og þokusýn. Hann náði sér að fullu innan 24 klst. með stuðningsmeðferð við blóðprýstingi. Athugið: Bósentan er ekki fjarlægð með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf gegn háprýstingi, ATC flokkur: C02KX01.

Verkunarháttur

Bósentan er endóthelín viðtakablokki með tvíþætta verkun, með sækni bæði í endóthelín A og B (ET_A og ET_B) viðtaka. Bósentan dregur úr æðaviðnámi bæði í lungnablóðrás og útæðablóðrás, þannig að afköst hjartans aukast án þess að hjartsláttur verði örari.

Taugahormónið endóthelín-1 (ET-1) er einn áhrifamesti æðaþrengir sem þekkest og getur einnig stuðlað að bandvefsaukningu, fjölgun frumna, þykknun hjartavöðva og endurmótun, og er einnig bólgumyndandi. Þessi áhrif koma fram við að endóthelín binst ET_A og ET_B viðtökum sem staðsettir eru í þeli og sléttvöðvafrumum æða. Þéttni ET-1 í vefjum og blóðvökva er aukin í nokkrum hjarta- og æðasjúkdómum og bandvefssjúkdómum, þar á meðal háprýstingi í lungnaslagæð, herslishúð, bráðri og langvinnri hjartabilun, blóðþurrð í hjartavöðva, háprýstingi og æðakölkun, sem bendir til þess að ET-1 geti átt þátt í að valda þessum sjúkdómum. Í háprýstingi í lungnaslagæð og hjartabilun, þegar ekki er um að ræða andverkun á endóthelín viðtaka, er sterk fylgni milli aukins ET-1 styrks og alvarleika og horfa í þessum sjúkdómum.

Bósentan keppir við bindingu ET-1 og annarra ET peptíða um bindingu við bæði ET_A og ET_B viðtakana, með því meiri sækni í ET_A viðtakana ($K_i = 4,1-43$ nanómól/l) en í ET_B viðtakana ($K_i = 38-730$ nanómól/l). Bósentan er sértækur blokki á ET viðtaka og binst ekki öðrum viðtökum.

Virgni

Dýratilraunir

Í tilraunum á dýrum með háþrýsting í lungum dró langvinn inntaka bósentans úr viðnámi í lungnaeðum og sneri við vefjaaukningu í lungnaeðum og hægri slegli. Í tilraun á dýrum með lungnatrefjun dró bósentan úr kollagenútfellingu í lungum.

Virgni hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting í lungnaslagæð

Tvær tvíblindar, slembaðar, fjölsetra samanburðarrannsóknir með lyfleysu, hafa verið framkvæmdar á 32 (rannsókn AC-052-351) og 213 (rannsókn AC-052-352 [BREATHE-1]) fullorðnum sjúklingum með háþrýsting í lungnaslagæð (í WHO starfshæfnisflokk III-IV) (háþrýsting í lungnaslagæð án þekktrar orsakar eða fylgiháþrýsting í lungnaslagæð aðallega í kjölfar herslishúðar). Eftir 4 vikna meðferð með 62,5 mg af bósentani tvisvar á dag, voru þeir viðhaldsskammtar sem rannsakaðir voru í þessum rannsóknum 125 mg tvisvar á dag í AC-052-351 og 125 mg tvisvar á dag og 250 mg tvisvar á dag í AC-052-352.

Bósentani var bætt við þá meðferð sem sjúklingarnir voru á fyrir, þar sem um gat verið að ræða sambland af segavarnarlyfjum, æðavíkkandi lyfjum (t.d. kalsíumgangalokum), þvagræsilyfjum, súrefni og digoxíni, en ekki epópróstenóli. Viðmiðunarhópur tók lyfleysu með þeirri meðferð sem þegar var í gangi.

Aðalendapunktur hvorrar rannsóknar um sig var breyting á 6 mínútna gönguvealengd eftir 12 vikur í fyrri rannsókninni og 16 vikur í seinni rannsókninni. Í báðum tilraunum hafði meðferð með bósentani í för með sér greinilega aukningu á áreynsluþoli. Aukning á gönguvealengd, leiðrétt miðað við lyfleysu og borin saman við grunnildi, var 76 metrar ($p = 0,02$; t-próf) og 44 metrar ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U próf) við aðalendapunkt hvorrar rannsóknar um sig. Mismunurinn milli hópanna tveggja sem tóku 125 mg tvisvar á dag og 250 mg tvisvar á dag var ekki tölfræðilega marktækur, en tilhneiging var til bætts áreynsluþols hjá hópunum sem var meðhöndlaðar með 250 mg tvisvar á dag.

Aukningin á gönguvealengd kom í ljós eftir 4 vikna meðferð, var augljós eftir 8 vikna meðferð og hélst í allt að 28 vikur í tvíblindri meðferð á hluta sjúklingaþýðisins.

Við aftursýnar athuganir á breytingum á gönguvealengd, WHO starfshæfnisflokk og mæði sjúklinganna 95, sem lentu í slembiúrtakinu sem tók 125 mg af bósentani tvisvar á dag í samanburðarrannsóknunum með lyfleysu, kom í ljós að eftir 8 vikur hafði 66 sjúklingum farið fram, ástand 22 var stöðugt og 7 hafði hrakað. Af sjúklingunum 22 þar sem ástandið var stöðugt við viku 8, hafði 6 farið fram við viku 12/16 og 4 hafði hrakað miðað við grunnildi. Af sjúklingunum 7 sem hafði hrakað við viku 8 hafði 3 farið fram við viku 12/16 og fjórum hafði hrakað miðað við grunnildi.

Blóðaflræðileg gildi voru metin með inngrípi í fyrstu rannsókninni eingöngu. Meðferð með bósentani leiddi til marktækrar aukningar á hjartastuðli vegna marktækrar þrýstingslækkunar í lungnaslagæð, viðnámi í lungnaslagæðum og meðalþrýstingi í hægri gátt.

Minnkun á einkennum lungnaháþrýstings sást við bósentanmeðferð. Mælingar á andnað við göngupróf sýndu að sjúklingar sem fengu bósentan höfðu bætt sig. Í AC-052-352 rannsókninni voru 92% sjúklinganna 213 flokkaðir í WHO starfshæfnisflokk III að grunnildi og 8% í flokk IV. Bósentanmeðferð leiddi til þess að þátttakendur bættu sig um WHO starfshæfnisflokk hvað varðar 42,4% sjúklinga (30,4% lyfleysusjúklinga). Heildarbreyting á WHO starfshæfnisflokk í báðum rannsóknum var marktækt meiri meðal sjúklinga sem fengu bósentan samanborið við sjúklinga sem

fengu lyfleysu. Meðhöndlun með bósentani var tengd marktækri minnkun á tíðni klínískrar versunar í samanburði við lyfleysu eftir 28 vikur (10,7% á móti 37,1%; $p = 0,0015$).

Í slembaðri, tvíblindri, fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu (AC-052-364; EARLY), fengu 185 sjúklingar með lungnaháprýsting í WHO starfshæfnisflokk II (gönguvegalegd á 6 mínútum að meðaltali 435 metrar í byrjun) bósentan 62,5 mg tvisvar á dag í 4 vikur, fylgt eftir með 125 mg tvisvar á dag ($n = 93$) eða lyfleysu ($n = 92$) í 6 mánuði. Sjúklingar sem tóku þátt höfðu ekki fengið meðferð við lungnaháprýstingi áður ($n = 156$) eða voru á stöðugum síldenafil skammti ($n = 29$). Sameiginlegir aðalendapunktur voru hlutfallsleg breyting á mótstöðu í lungnaæðum (pulmonary vascular resistance, PVR) miðað við grunnildi og breyting á 6 mínútna gönguvegalegd frá byrjun til mánuðar 6 í samanburði við lyfleysu. Taflan sýnir fyrirfram skilgreindar mælingar skv. rannsóknaráætlun.

	PVR (dyn.sek/cm ⁵)		6 mínútna gönguvegalegd (m)	
	Lyfleysa (n=88)	Bósentan (n=80)	Lyfleysa (n=91)	Bósentan (n=86)
Grunngildi (GG); meðaltal (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Breyting frá GG; meðaltal (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Áhrif meðferðar	-22,6%		19	
95% öryggismörk (CL)	-34, -10		-4, 42	
P-gildi	< 0,0001		0,0758	

CL = öryggismörk (confidence limit); PVR = mótstaða í lungnaæðum; SD = staðalfrávik

Meðferð með bósentani tengdist minnkun á hraða klínískrar versunar sem skilgreind var sem samsafn framgangs einkenna, innlagnir á sjúkrahús vegna lungnaháprýstings og dauði, í samanburði við lyfleysu (hlutfallsleg minnkun á áhættu 77%, 95% öryggismörk [CI, confidence interval] 20-94%, $p = 0,0114$). Aðaláhrif meðferðar voru framfarir hvað varðar framgang einkenna. Ein innlögn á sjúkrahús vegna hækkaðs lungnaháprýstings var í bósentanhópnum og þrjár innlagnir á sjúkrahús í lyfleysuhópnum. Aðeins eitt dauðsfall varð í hvorum meðferðarhópi á 6 mánaða tvíblindra rannsóknartímabilinu og því er ekki hægt að draga neina ályktun varðandi lífun.

Upplýsingar um langtímanotkun voru fengnar frá öllum 173 sjúklingunum sem fengu meðferð með bósentani í samanburðarfasanum og/eða sem skipt var um meðferð hjá af lyfleysu yfir á bósentan í opna framlengingarfasanum í EARLY rannsókninni. Meðallengd meðferðar með útsetningu fyrir bósentani var $3,6 \pm 1,8$ ár (allt að 6,1 ár), 73% sjúklinga fengu meðferð í a.m.k. 3 ár og 62% í a.m.k. 4 ár. Sjúklingar gátu fengið viðbótarmeðferð við lungnaháprýstingi eftir þörfum í opna framlengingarhlutanum. Meirihluti sjúklinga var greindur með sjálfvakinn eða arfgengan lungnaháprýsting (61%). Alls héldust 78% sjúklinga áfram í WHO starfshæfnisflokk II. Áætluð lífun samkvæmt Kaplan-Meier kvarða var 90% 3 árum eftir að meðferð var hafin og 85% fjórum árum eftir að meðferð var hafin. Á sömu tímamarkum voru 88% og 79% sjúklinga enn án versunar lungnaháprýstings (skilgreind sem dauðsföll af hvaða orsök sem er, lungnaígræðsla, gáttaskilaopnun (atrial septostomy) eða upphaf meðferðar með prostanóíði í bláæð eða undir húð). Hlutfallslegt framlag fyrri meðferðar með lyfleysu í tvíblindra fasanum og annarrar lyfjameðferðar sem hafin var í opna framlengingarfasanum er ekki þekkt.

Í framvirkri, fjölsetra, slembaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu (AC-052-405 [BREATHE-5]), fengu sjúklingar með háprýsting í lungnaslagæð í WHO starfshæfnisflokk III og Eisenmenger galla, sem tengdust meðfæddum hjartasjúkdómi, bósentan 62,5 mg tvisvar á dag í 4 vikur, síðan 125 mg tvisvar á dag í aðrar 12 vikur ($n = 37$, þar af hafði 31 tviátta samveitu, aðallega frá hægri til vinstri). Megin markmiðið var að sýna fram á að bósentan ylli ekki auknum vefildisskortri. Eftir 16 vikur hafði meðal súrefnismettun aukist í bósentan hópnum um 1,0% (95% CI -0,7%-2,8%) í

samanburði við lyfleysuhópinn ($n = 17$), sem sýndi fram á að bósentan leiddi ekki til aukins vefildisskorts. Marktæk lækkun á meðalmótstöðu í lungnaæðum kom fram í bósentan hópnum (með greinilegum áhrifum á undirhóp sjúklinga með tviátta samveitu í hjarta (intracardiac shunt)). Eftir 16 vikur var meðal aukning á 6 mínútna gönguvegalengd, leiðrétt m.t.t. lyfleysu, 53 metrar ($p = 0,0079$) sem endurspeglar aukið æfingaból. Tuttugu og sex sjúklingar fengu áfram bósentan í 24 vikna opna framlengingarfasanum (AC-052-409) í BREATHE-5 rannsókninni (meðallengd meðferðar = $24,4 \pm 2,0$ vikur) með almennt áframhaldandi verkun.

Opin rannsókn án samanburðar (AC-052-362 [BREATHE-4]) var gerð hjá 16 sjúklingum í WHO starfshæfnisflokk III með háþrýsting í lungnaslagæð í tengslum við HIV sýkingu. Sjúklingarnir voru meðhöndlaðir með bósentani 62,5 mg tvisvar á dag í 4 vikur fylgt eftir með 125 mg tvisvar á dag næstu 12 vikur. Eftir 16 vikna meðferð sáust marktækar framfarir miðað við grunnildi í æfingagetu: meðal aukningin í 6-mínútna prófi á gönguvegalengd var 91,4 metrar úr 332,6 metrum að meðaltali við grunnildi ($p < 0,001$). Ekki er hægt að draga neinar formlegar ályktanir varðandi áhrif bósentans á virkni andretróveirulyfja (sjá einnig kafla 4.4).

Ekki hefur verið sýnt fram á með rannsóknum að meðferð með Tracleer hafi jákvæð áhrif á lifun. Hins vegar voru lífsmörk til lengri tíma skráð hjá öllum 235 sjúklingum sem fengu meðferð með bósentani í klínísku lykilrannsóknunum tveimur með samanburði við lyfleysu (AC-052-351 og AC-052-352) og/eða opnu framhaldsrannsóknunum tveimur sem voru án samanburðar. Sjúklingar fengu bósentan að meðaltali í $1,9 \text{ ár} \pm 0,7 \text{ ár}$ (lágmark: 0,1 ár; hámark: 3,3 ár): og fylgst var með þeim í að meðaltali $2,0 \pm 0,6$ ár. Meirihluti sjúklinganna var greindur með lungnaháþrýsting án þekktrar orsakar (72%) og var í WHO starfshæfnisflokk III (84%). Hjá þessum heildarhópi var áætluð lifun skv. Kaplan-Meier kvarða annars vegar 93% og hins vegar 84% 1 og 2 árum frá upphafi meðferðar með bósentani. Áætluð lifun var lægri í undirhópi sjúklinga með háþrýsting í lungnaslagæð í kjölfar útbreidds herslismeins (systemic sclerosis). Mögulega hafði það áhrif á matið að meðferð með epópróstenóli var hafin hjá 43/235 sjúklingum.

Rannsóknir gerðar hjá börnum með háþrýsting í lungnaslagæð

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bósentan filmuhúðaðar töflur voru metnar í opinni rannsókn án samanburðar hjá 19 börnum með háþrýsting í lungnaslagæð á aldrinum 3 til 15 ára. Hönnun þessarar rannsóknar miðaðist einkum við rannsóknir á lyfjahvörfum (sjá kafla 5.2). Við grunnildi voru sjúklingar með lungnaháþrýsting án þekktrar orsakar (10 sjúklingar) eða með háþrýsting í lungnaslagæð í tengslum við meðfædda hjartasjúkdóma (9 sjúklingar) og voru annaðhvort í WHO starfshæfnisflokk II ($n = 15$, 79%) eða III ($n = 4$, 21%). Sjúklingum var skipt í þrjá hópa eftir líkamsþyngd og þeim gefnir skammtar af bósentani sem voru um það bil 2 mg/kg tvisvar á dag í 12 vikur. Helmingur sjúklinga í hverjum hópi var farinn að fá epópróstenól í bláæð þegar þeir hófu þátttöku í rannsókninni. Skammtur epópróstenóls hélst óbreyttur meðan á rannsókninni stóð.

Blóðafllfræðilegir þættir voru metnir hjá 17 sjúklingum. Hjartastuðull (cardiac index) jókst að meðaltali um $0,5 \text{ l/mín/m}^2$ miðað við grunnildi, meðalþrýstingur í lungnaslagæð minnkaði að meðaltali um 8 mmHg og mótstaða í lungnaæðum minnkaði um $389 \text{ dyn sek cm}^{-5}$ að meðaltali. Þessi bati á blóðflæði, miðað við grunnildi, var svipaður með eða án samtímis meðferðar með epópróstenóli. Breytingar á mæligildum áreynsluprófs í viku 12, miðað við grunnildi, voru mjög mismunandi og engin þeirra marktæk.

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

FUTURE 1 var opin rannsókn án samanburðar sem framkvæmd var með bósentandreifitöflu sem gefin var 36 sjúklingum á aldrinum 2–11 ára í viðhaldsskammtinum 4 mg/kg tvisvar á dag. Hönnun hennar miðaðist einkum við rannsóknir á lyfjahvörfum (sjá kafla 5.2). Við grunnildi höfðu sjúklingarnir

sjálfvakinn (31 sjúklingur [86%]) eða arfgengan (5 sjúklingar [14%]) lungnaháþrýsting og voru í WHO starfhæfnisflokki II (n = 23, 64%) eða flokki III (n = 13, 36%). Í FUTURE 1 rannsókninni var miðgildi útsetningar fyrir rannsóknarmeðferð 13,1 vikur (á bilinu: 8,4 til 21,1). Af þessum sjúklingum fengu 33 áframhaldandi meðferð með bósentandreifitöflum í skammtinum 4 mg/kg tvisvar á dag í FUTURE 2 framlengingarfasanum án samanburðar í heildarmeðferðartíma með miðgildið 2,3 ár (á bilinu: 0,2 til 5,0 ár). Við grunnildi í FUTURE 1 rannsókninni fengu 9 sjúklingar epóprostenól. Níu sjúklingar höfðu nýlega hafið sérstaka lyfjameðferð vegna lungnaháþrýstings meðan á rannsókninni stóð. Áætluð lifun án áfalla (e. event-free estimate) skv. Kaplan-Meier-kvarða fyrir versnandi lungnaháþrýsting (dauðsfall, lungnaígræðsla eða innlögn á sjúkrahús vegna versnandi lungnaháþrýstings) eftir 2 ár var 78,9%. Áætluð heildarlifun skv. Kaplan-Meier-kvarða var 91,2% eftir 2 ár.

FUTURE 3 (AC-052-373)

Í þessari opnu, slembuðu rannsókn með 32 mg bósentandreifitöflu var 64 börnum með stöðugan lungnaháþrýsting á aldrinum 3 mánaða til 11 ára slembiraðað í 24 vikna bósentanmeðferð með 2 mg/kg tvisvar á dag (n = 33) eða með 2 mg/kg þrisvar á dag (n = 31). 43 (67,2%) voru ≥ 2 ára til 11 ára, 15 (23,4%) voru á bilinu 1 til 2 ára og 6 (9,4%) á bilinu 3 mánaða til 1 árs. Hönnun þessarar rannsóknar miðaðist einkum við rannsóknir á lyfjahvörfum (sjá kafla 5.2) og endapunktur verkunar voru aðeins ætlaðir til könnunar. Orsakir lungnaháþrýstings, skv. Dana Point-flokkuninni, voru m.a. sjálfvakinn lungnaháþrýstingur (46%), arfgengur lungnaháþrýstingur (3%), lungnaháþrýstingur sem tengdist lokinni leiðréttandi hjartaskurðaðgerð (38%) og lungnaháþrýstingur í tengslum við meðfæddan hjartasjúkdóm, þ.e.a.s. tengingu milli útæðablóðrásar og lungnablóðrásar (e. systemic-to-pulmonary shunts), þ.m.t. Eisenmenger-heilkenni (e. Eisenmenger syndrome) (13%). Í upphafi rannsóknarmeðferðarinnar voru sjúklingarnir í WHO starfhæfnisflokki I (n = 19, 29%), flokki II (n = 27, 42%) eða flokki III (n = 18, 28%). Þegar rannsóknin hófst fengu sjúklingarnir lyfjameðferð við lungnaháþrýstingi (oftast stakan fosfódiesterasahemil af gerð 5 [sildenafil] [35,9%], bósentan eitt sér [10,9%] og samsetta meðferð með bósentani, ílóprósti og sílidenafli, [10,9%]) og héldu áfram á lyfjameðferðinni meðan á rannsókninni stóð.

Þegar rannsóknin hófst fékk innan við helmingur sjúklinganna sem tók þátt (45,3% [29/64]) aðeins bósentanmeðferð án samsetningar með öðrum lyfjum við lungnaháþrýstingi. 40,6% (26/64) héldu áfram á einlyfja meðferð með bósentani í þær 24 vikur sem rannsóknarmeðferðin stóð án þess að finna fyrir versnun á lungnaháþrýstingi. Greiningin á heildarþýðinu (64 sjúklingar) leiddi í ljós að ástand meirihluta þýðisins hélst a.m.k. stöðugt (þ.e. án versunar) byggt á mati WHO fyrir starfhæfnisflokkun, sem tók ekki sérstaklega til barna, (97% þeirra sem tóku lyfið tvisvar á dag, 100% hjá þeim sem tóku lyfið þrisvar á dag) og klínisku heildarmati læknis (e. physician's global clinical impression) (94% þeirra sem tóku lyfið tvisvar á dag, 93% hjá þeim sem tóku lyfið þrisvar á dag) á meðferðartímabilinu. Áætluð lifun án áfalla (e. event-free estimate) skv. Kaplan-Meier-kvarða fyrir versnandi lungnaháþrýsting (dauðsfall, lungnaígræðsla eða innlögn á sjúkrahús vegna versnandi lungnaháþrýstings) eftir 24 vikur var 96,9% hjá hópnum sem tók lyfið tvisvar á dag og 96,7% hjá hópnum sem tók lyfið þrisvar á dag.

Engar vísbendingar um klínískan ávinning komu fram við skammtinn 2 mg/kg þrisvar á dag í samanburði við skammtinn 2 mg/kg tvisvar á dag.

Rannsókn á nýburum með langvinnan lungnaháþrýsting (e. persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)):

FUTURE 4 (AC-052-391)

Þessi rannsókn var tvíblind, slembuð samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá fyrirburum eða nýburum sem voru ekki fyrirburar (meðgöngulengd 36–42 vikur) með langvinnan lungnaháþrýsting. Sjúklingar sem sýndu ófullnægjandi svörun við innöndun á nitroxíði (iNO), þrátt fyrir stöðuga meðferð í a.m.k. 4 klukkustundir, fengu meðferð með bósentandreifitöflum 2 mg/kg tvisvar á dag (N = 13) eða lyfleysu

(N = 8) um magaslöngu sem viðbótarmeðferð við iNO-meðferð þar til þeir voru að fullu vandir af iNO-meðferð eða þar til meðferðin brást (skilgreint sem þörf á notkun hjarta-og lungnavélar [ECMO] eða upphaf meðferðar með öðrum æðavíkkandi lyfjum) og að hámarki í 14 daga.

Miðgildi útsetningar fyrir rannsóknarmeðferð var 4,5 (á bilinu: 0,5–10,0) dagar í hópnum sem fékk bósentan og 4,0 (á bilinu: 2,5–6,5) dagar í lyfleysuhópnum.

Niðurstöðurnar bentu ekki til neins viðbótarávinninga af notkun bósentans hjá þessum hópi:

- Miðgildi tímans sem tók að venja sjúklingana að fullu af iNO-meðferð var 3,7 dagar (95% öryggismörk [CL] 1,17; 6,95) fyrir bósentan og 2,9 dagar (95% öryggismörk 1,26; 4,23) fyrir lyfleysu ($p = 0,34$).
- Miðgildi tímans sem tók að venja sjúklingana að fullu af öndunarvél var 10,8 dagar (95% öryggismörk 3,21; 12,21 dagar) fyrir bósentan og 8,6 dagar (95% öryggismörk 3,71; 9,66 dagar) fyrir lyfleysu ($p = 0,24$).
- Meðferð hjá einum sjúklingi í bósentanhópnum brást (þörf á notkun hjarta-og lungnavélar (ECMO) samkvæmt skilgreiningu rannsóknaráætlunarinnar), sem tilkynnt var að væri vegna hækkana á gildum súrefnistuðuls (e. Oxygenation Index values) innan 8 klst. frá gjöf á fyrsta skammti rannsóknarlyfsins. Þessi sjúklingur náði sér innan 60 daga eftirfylgnitímabilsins.

Samsett meðferð með epópróstenóli

Samsett meðferð með bósentani og epópróstenóli hefur verið rannsökuð í tveimur rannsóknum: AC-052-355 (BREATHE-2) og AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 var fjölsetra, slembuð, tvíblind, samhliða (parallel-group) rannsókn á bósentani í samanburði við lyfleysu, hjá 33 sjúklingum með alvarlegan háþrýsting í lungnaslagæð, sem fengu samtímis meðferð með epópróstenóli. AC-052-356 var opin rannsókn, án samanburðar. 10 af börnunum 19 fengu samtímis meðferð með bósentani og epópróstenóli allt 12 vikna rannsóknartímabilið. Öryggi samsettu meðferðarinnar var ekki frábrugðið því sem búist var við hjá hvoru lyfinu fyrir sig og samsetta meðferðin þoldist vel hjá börnum og fullorðnum. Ekki hefur verið sýnt fram á klínískan ávinning af samsettu meðferðinni.

Útbreitt herslismein með sárum á fingrum/tám (digital ulcer disease)

Tvær slembaðar, tvíblindar, fjölsetra rannsóknir með samanburði við lyfleysu hafa verið gerðar hjá 122 (rannsókn AC-052-401 [RAPIDS-1]) og 190 (rannsókn AC-052-331 [RAPIDS-2]) fullorðnum sjúklingum með útbreitt herslismein og sár á fingrum/tám (annaðhvort með sár á fingrum/tám eða sögu um sár á fingrum/tám á síðastliðnu ári). Í AC-052-331 rannsókninni þurftu sjúklingar að hafa að minnsta kosti eitt nýframkomið sár á fingri/tá og í rannsóknunum báðum voru 85% sjúklinga með virk sár á fingri/tám í upphafi rannsóknar. Eftir 4 vikur á bósentani 62,5 mg tvisvar á dag, var viðhaldsskammtur sem rannsakaður var 125 mg tvisvar á dag í báðum þessum rannsóknum. Tvíblinda meðferðin stóð yfir í 16 vikur í AC-052-401 rannsókninni og 24 vikur í AC-052-331 rannsókninni.

Önnur meðferð gegn útbreiddu herslismeini og sárum á fingrum/tám var leyfð meðan á rannsókninni stóð ef hún hafði verið óbreytt í a.m.k. 1 mánuð áður en meðferð hófst og meðan á tvíblindu rannsókninni stóð.

Fjöldi nýrra sára á fingrum/tám frá upphafi og að endapunkti rannsóknarinnar var aðalendapunktur beggja rannsókna. Meðferð með bósentani leiddi til þess að færri ný sár á fingrum/tám komu fram meðan á meðferðinni stóð, samanborið við lyfleysu. Í AC-052-401 rannsókninni komu að meðaltali 1,4 ný sár á fingrum/tám fram meðan á 16 vikna tvíblindu meðferðinni stóð hjá sjúklingum sem fengu bósentan, samanborið við 2,7 ný sár á fingrum/tám hjá lyfleysuhópnum ($p=0,0042$). Í AC-052-331 rannsókninni voru samsvarandi gildi eftir tvíblinda meðferð í 24 vikur 1,9 samanborið við 2,7 ný sár á fingrum/tám, ($p=0,0351$). Í báðum rannsóknum voru minni líkur á því að mörg ný sár á fingrum/tám

kæmu fram hjá sjúklingum sem fengu bósentan meðan á rannsókninni stóð og lengri tími leið þar til nýtt sár á fingri/tá kom fram en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Áhrif bósentans til fækkunar nýjum sárum á fingrum/tám var greinilegri hjá sjúklingum með mörg sár á fingrum/tám.

Í hvorugri rannsókninni komu fram áhrif af völdum bósentans á tímum sem tók sár á fingrum/tám að gróa.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf bósentans hafa aðallega verið rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum. Takmarkaðar upplýsingar frá sjúklingum sýna að útsetning fyrir bósentani hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting í lungnaslagæð er um það bil tvöföld miðað við heilbrigða fullorðna einstaklinga.

Hjá heilbrigðum einstaklingum sýnir bósentan skammta- og tímaháð lyfjahlvörf. Úthreinsun og dreifingarrúmmál minnka með auknum skömmtum í bláæð og aukast með tímanum. Eftir inntöku vex altæk útsetning í hlutfalli við skammt upp í 500 mg. Við stærri inntökuskammta aukast C_{max} og AUC minna en í hlutfalli við skammtinn.

Frásög

Í heilbrigðum einstaklingum er heildar aðgengi bósentans um það bil 50% og matur hefur þar engin áhrif. Hámarksþéttni í blóðvökva næst innan 3–5 daga.

Dreifing

Bósentan er að stórum hluta bundið prótínum í blóðvökva (> 98%), aðallega albúminí. Bósentan smýgur ekki inn í rauð blóðkorn.

Um það bil 18 lítra dreifingarrúmmál (V_{ss}) var staðfest eftir að gefinn var 250 mg skammtur í bláæð.

Umbrot og brotthvarf

Eftir einn 250 mg skammt í bláæð var úthreinsun 8,2 l/klst. Lokahelmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) er 5,4 klst.

Við endurtekna skammta minnkar blóðvökvaþéttni bósentans smátt og smátt í 50–65% af því sem sést eftir gjöf staks skammts. Þessi minnkun stafar sennilega af sjálfvirkjun (auto-induction) umbrjótandi lifrarsíma. Stöðugt ástand næst innan 3–5 daga.

Bósentan er skilið út með galli eftir umbrot í lifrinni fyrir tilstilli cýtókróm P450 samsætuensímanna, CYP2C9 og CYP3A4. Innan við 3% skammtsins sem gefinn er um munn skilar sér í þvagi.

Bósentan myndar þrjú umbrotsefni og einungis eitt þeirra er lyfjafræðilega virkt. Þetta umbrotsefni er aðallega skilið út óbreytt í galli. Hjá fullorðnum sjúklingum verður útsetning fyrir virka umbrotsefninu meiri en hjá heilbrigðum einstaklingum. Útsetning fyrir virka umbrotsefninu getur aukist hjá sjúklingum með merki um að galleppa sé til staðar.

Bósentan örvar CYP2C9 og CYP3A4 og hugsanlega einnig CYP2C19 og P-glýkóprótíníð. *In vitro* hamlar bósentan útlæðisdælu gallsalta í ræktuðum lifrarfrumum.

Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum sýndu fram á að bósentan hefði engin hamlandi áhrif sem máli skipta á þau CYP samsætuensím sem prófuð voru (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Þar af leiðandi er ekki búist við að bósentan auki blóðvökvaþéttni lyfja sem þessi samsætuensím umbrjóta.

Samanburður á töfluformum

Í víxlrannsókn á lyfjahvörfum (AC-052-116) fengu 16 heilbrigðir einstaklingar 62,5 mg af bósentani annaðhvort með 62,5 mg í filmuhúðuðu töfluformi eða með 64 mg í 32 mg dreifitöfluformi. Útsetning fyrir bósentani eftir meðferð með dreifitöflunni reyndist vera lægri en með filmuhúðuðu töflunni (hlutfall rúmfræðilegs meðaltals fyrir $AUC_{0-\infty}$ 0,87 [90% CI: 0,78, 0,97]). T_{max} og $t_{1/2}$ af bósentani reyndust ekki verða fyrir marktækum áhrifum af forminu.

Lyfjahvörf í sérstökum sjúklingahópum

Með hliðsjón af rannsóknum er gerðar hafa verið á hverri breytu er ekki gert ráð fyrir að kyn, líkamspungi, kynþáttur eða aldur hafi áhrif á lyfjahvörf bósentans hjá fullorðnum að einhverju marki sem máli skiptir.

Börn

Lyfjahvörf voru rannsökuð hjá börnum í 4 klínískum rannsóknum (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 og FUTURE-4; sjá kafla 5.1). Sökum þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum yngri en 2 ára eru lyfjahvörf hjá þessum aldurshópi enn ekki þekkt að fullu.

Í rannsókn AC-052-356 (BREATHE-3) voru lyfjahvörf eftir staka og endurtekna skammta af bósentani í filmuhúðuðu töfluformi til inntöku rannsökuð hjá 19 börnum á aldrinum 3 til 15 ára með háþrýsting í lungnaslagæð, sem fengu skammta í samræmi við líkamspýngd, 2 mg/kg tvisvar á dag. Í þessari rannsókn minnkaði útsetning fyrir bósentani með tímanum í samræmi við þekkta sjálfvirkjandi eiginleika bósentans. AUC (CV%) gildi bósentans hjá börnum sem fengu 31,25 mg, 62,5 mg eða 125 mg, tvisvar á dag, voru að meðaltali 3 496 (49), 5 428 (79) og 6 124 (27) ng klst./ml í sömu röð og voru lægri en gildið 8 149 (47) ng·klst./ml sem greindist hjá fullorðnum sjúklingum með háþrýsting í lungnaslagæð sem fengu 125 mg, tvisvar á dag. Við jafnvægi var altæk útsetning hjá sjúkum 10-20 kg, 20-40 kg og > 40 kg þungum börnum 43%, 67% og 75% af útsetningu hjá fullorðnum.

Í rannsókn AC-052-365 (FUTURE 1), fengu 36 börn á aldrinum 2 til 11 ára með háþrýsting í lungnaslagæð dreifitöflur. Engin tenging við skammtastærð kom fram þar sem þéttni bósentans í blóðvökva og AUC -gildi við jafnvægi voru svipuð við inntöku skammta sem voru 2 og 4 mg/kg (AUC_{τ} : 3 577 ng klst./ml fyrir 2 mg/kg tvisvar á dag og 3 371 ng klst./ml fyrir 4 mg/kg tvisvar á dag). Meðalútsetning fyrir bósentani hjá þessum börnum var um helmingur af útsetningunni hjá fullorðnum sjúklingum við viðhaldsskammt 125 mg tvisvar á dag, en talsverð skörun var við útsetningu hjá fullorðnum.

Í rannsókn AC-052-373 (FUTURE 3), þar sem notast var við dreifitöflur, var sýnt fram á að útsetning fyrir bósentani hjá sjúklingunum sem fengu 2 mg/kg tvisvar á dag var sambærileg við það sem fram kom í FUTURE 1 rannsókninni. Hjá heildarþýðinu ($n = 31$), leiddi 2 mg/kg skammtur tvisvar á dag til daglegrar útsetningar sem nam 8 535 ng·klst./ml; AUC_{τ} var 4 268 ng klst./ml (CV: 61%). Hjá sjúklingum á aldrinum 3 mánaða til 2 ára var dagleg útsetning 7879 ng·klst./ml; AUC_{τ} var 3 939 ng klst./ml (CV: 72%). Hjá sjúklingum á aldrinum 3 mánaða til 1 árs ($n = 2$) var AUC_{τ} 5 914 ng klst./ml (CV: 85%) og hjá sjúklingum á aldrinum 1 árs til 2 ára ($n = 7$) var AUC_{τ} 3 507 ng klst./ml (CV: 70%). Hjá sjúklingum eldri en 2 ára ($n = 22$) var dagleg útsetning 8 820 ng klst./ml; AUC_{τ} var 4 410 ng klst./ml (CV: 58%). Skammtastærðin 2 mg/kg þrisvar á dag af bósentani jók ekki útsetninguna; dagleg útsetning var 7 275 ng klst./ml (CV: 83%, $n = 27$).

Samkvæmt niðurstöðum úr rannsóknunum BREATHE-3, FUTURE 1 og FUTURE 3, virðist útsetning fyrir bósentani ná ákveðnu hámarki (plateau) við lægri skammta hjá börnum en fullorðnum og að skammtar hærri en 2 mg/kg tvisvar á dag (4 mg/kg tvisvar á dag eða 2 mg/kg þrisvar á dag) leiði ekki til meiri útsetningar fyrir bósentani hjá börnum.

Í rannsókn AC-052-391 (FUTURE 4) sem framkvæmd var á nýburum, jókst þéttni bósentans hægt og stöðugt á fyrsta skammtatímabilinu sem leiddi til lágrar útsetningar (AUC_{0-12} í heilblóði: 164 ng klst./ml, $n = 11$). Við jafnvægi var AUC_{τ} 6 165 ng klst./ml (CV: 133%, $n = 7$), sem er svipað útsetningunni sem kom fram hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaháprýsting sem fengu 125 mg tvisvar á dag, að teknu tilliti til dreifingarhlutfallsins 0,6 í blóði/blóðvökva.

Ekki er vitað hvaða þýðingu þessar niðurstöður hafa varðandi eiturverkun á lifur. Kyn og samtímis notkun epópróstenóls í bláæð hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf bósentans.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) hafa ekki fundist neinar breytingar á lyfjahvörfum sem skipta máli. AUC bósentans í stöðugu ástandi var 9% stærra og AUC virka umbrotsefnisins, Ro 48-5033, var 33% stærra í sjúklingum með lítilega skerta lifrarstarfsemi en hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Áhrif í meðallagi skertrar lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) á lyfjahvörf bósentans og aðalumbrotsefnis þess, Ro 48-5033, voru könnuð í rannsókn sem náði til 5 sjúklinga með lungnaháprýsting tengdan portæðarháprýstingi og skerta lifrarstarfsemi í Child-Pugh flokki B, og 3 sjúklinga með lungnaháprýsting af öðrum orsökum og eðlilega lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi í Child-Pugh flokki B var meðaltal (95% CI) AUC bósentans við jafnvægi 360 (212-613) ng klst./ml, þ.e. 4,7 sinnum hærra, og meðaltal (95% CI) AUC virka umbrotsefnisins Ro 48-5033 var 106 (58,4-192) ng klst./ml, þ.e. 12,4 sinnum stærra en hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (bósentan: meðaltal [95% CI] AUC : 76,1 [9,07-638] ng klst./ml; Ro 48-5033: meðaltal [95% CI] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng klst./ml). Þó takmarkaður fjöldi sjúklinga hafi tekið þátt og breytileiki verið mikill gefa þessi gögn til kynna marktæka aukningu útsetningar fyrir bósentani og aðalumbrotsefni þess Ro 48-5033 hjá sjúklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B).

Lyfjahvörf bósentans hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi í Child-Pugh flokki C. Ekki má nota Tracleer hjá sjúklingum með í meðallagi skerta eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi, þ.e. Child-Pugh flokk B eða C (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 15–30 ml/mín) minnkaði blóðvökvaþéttni bósentans um u.þ.b. 10%. Blóðvökvaþéttni umbrotsefna bósentans jókst um það bil tvöfalt hjá þessum sjúklingum, miðað við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Engrar skammtaaðlögunar er þörf fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Engin sértæk klínísk reynsla er af notkun hjá sjúklingum sem eru í skilun. Sé byggt á eðlisefnafræðilegum eiginleikum og mikilli prótínbindingu er ekki búist við að skilun fjarlægi bósentan úr blóðrásinni í nokkru marktæku magni (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum á mýs sýndi aukið sameiginlegt nýgengi lifrarfrumukirtilæxla og krabbameina í karlkyns en ekki kvenkyns músum við blóðvökvaþéttni sem nam 2svar til 4 sinnum þeirri blóðvökvaþéttni sem meðferðarskammtur í mönnum hefur í för með sér. Í rottum myndaði bósentan sem gefið var til inntöku í 2 ár litla en marktæka aukningu á sameiginlegri tíðni skjaldbúsfrumukirtilæxla og krabbameina í karlkyns en ekki kvenkyns rottum sem meðhöndlaðar voru þannig að blóðvökvaþéttni næmi 9 til 14 sinnum þeirri blóðvökvaþéttni sem meðferðarskammtur í mönnum hefur í för með sér. Ekki komu fram eiturverkanir á erfðaeftni í rannsóknum á bósentani. Vísbending kom fram um að bósentan framkallaði vægt ójafnvægi á skjaldkirtilshormónum í rottum. Hins vegar benti ekkert til þess að bósentan hefði áhrif á skjaldkirtilsstarfsemi (thýroxín, TSH) í mönnum.

Áhrif bósentans á starfsemi hvatbera eru óþekkt.

Sýnt hefur verið fram á að bósentan sé vansköpunarmyndandi í rottum við blóðvökvaþéttni sem er hærrí en 1,5 sinnum sú þéttni sem meðferðarskammtur í mönnum hefur í för með sér. Vansköpunarvaldandi áhrif, sem meðal annars fólust í vansköpun höfuðs og andlits og stærstu æða, voru skammtaháð. Vísbending um almenn áhrif lyfjaflokksins er hversu lík mynstur vanskapana voru þeim sem sjást af völdum annarra ET viðtakablokka og í músum með útslegnu ET viðtakageni. Viðeigandi varúðarráðstafanir ber að gera þegar í hlut eiga konur á barneignaraldri (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.6).

Langtímagjöf á endóthelín viðtakablokkum hjá nagdýrum hefur verið tengd visnun á rásum í eistum og skertri frjósemi.

Í frjósemisrannsóknum á karlkyns og kvenkyns rottum komu ekki fram neinar aukaverkanir á fjölda, hreyfanleika og lífvæni sæðisfrumna, eða á samfaragetu eða frjósemi við útsetningu sem nam 21 sinni hjá fyrri hópnum og 43 sinnum hjá síðari hópnum þeirri útsetningu sem búast má við að meðferðarskammtur í mönnum hafi í för með sér, né voru nokkrar aukaverkanir á þroskun fósturvísis fyrir eða við hreiðrun.

Lítilllega aukin tíðni visunar á rásum í eistum kom fram hjá rottum sem fengu bósentan til inntöku í skömmtum sem voru lægstir 125 mg/kg/dag (um það bil 4 sinnum ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn [MRHD] og lægstu skammtar sem voru rannsakaðir) í tvö ár, en ekki við skammta sem voru að hámarki 1 500 mg/kg/dag (um það bil 50 sinnum ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn) í 6 mánuði. Í rannsókn á eiturverkunum í ungum rottum, þar sem rottur voru meðhöndlaðar frá degi 4 eftir fæðingu og fram á fullorðinsár, komu fram minnkuð heildarþyngd eistna og eistnalypa ásamt fækkun á fjölda sæðisfrumna í eistnalyppum eftir að þær voru vandar af spena. Mörkin um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) voru 21 sinni (á degi 21 eftir fæðingu) og 2,3 sinnum (á degi 69 eftir fæðingu) meðferðarskammturinn hjá mönnum, í þeirri röð.

Hins vegar komu engin áhrif á almennan þroska, vöxt, skynjun, vitsmuni og æxlunargetu fram við skammta sem voru 7 sinnum (karldýr) meðferðarskammturinn hjá mönnum og 19 sinnum (kvendýr) meðferðarskammturinn hjá mönnum á degi 21 eftir fæðingu. Á fullorðinsaldri (dagur 69 eftir fæðingu) komu engin áhrif af bósentani fram við skammta sem voru 1,3 sinnum (karldýr) og 2,6 sinnum (kvendýr) meðferðarskammturinn hjá börnum með lungnaháþrýsting.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi
Vatnsfrítt kalsíumhýdrógenfosfat
Natríumkroskarmellósi
Vatnsfrí kísilkvoða
Vínsýra
Túttí frúttí bragðefni
Aspartam (E951)
Kalíumacesúlfam
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár

Hlutana sem eftir eru af dreifitöflu sem skipt hefur verið niður má geyma við stofuhita og skal nota innan 7 daga.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/ál fletti-þrýsti þynnur sem innihalda 14 dreifitöflur.
Öskjur sem innihalda 56 dreifitöflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Dreifitaflan er í barnaöryggisþynnu.

Hverja dreifitöflu má leysa upp í vatni til að búa til fljótandi lyf, með því að setja töfluna saman við svolítið af vatni í skeið, nógu vatni til að fljóta yfir töfluna. Gefið sjúklingnum vökvann þegar taflan er að fullu uppleyst.

Ef nauðsyn krefur má skipta töflunni niður með því að brjóta hana eftir línunum sem skornar eru í yfirborðið. Haldið töflunni á milli þumals og vísifingurs sitt hvorum megin við aðra af línunum, með línuna upp á við og brjótið töfluna meðfram línunni (sjá mynd hér fyrir neðan).



Hlutana sem eftir eru af dreifitöflu sem skipt hefur verið niður má geyma við stofuhita og skal nota innan 7 daga.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/220/006

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. maí 2002

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. apríl 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins, þ.m.t. lifrarskýrslur fyrir lyfið, koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Fræðsluefnið felst í öryggisspjaldi fyrir sjúklinga sem sjúklingurinn á að vera með. Tilgangurinn með öryggisspjaldinu er að fræða sjúklinga um mikilvægar öryggisupplýsingar sem þeir þurfa að vita af áður en meðferð með Tracleer hefst og á meðan meðferð stendur.

Öryggisspjaldi fyrir sjúklinga, sem fylgir í lyfjapakningunni, er ætlað að:

- auka skilning sjúklings á þörfinni á reglulegum blóðrannsóknnum til að mæla starfsemi lifrar.
- upplýsa sjúklinga um nauðsyn þess að forðast þungun og að tryggja að örugg getnaðarvörn sé notuð.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ASKJA MEÐ 14, 56 OG 112 TÖFLUM**

YTRI ASKJA/ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Tracleer 62,5 mg filmhúðaðar töflur

bósentan

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 62,5 mg bósentan (sem einhýdrat)

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmhúðaðar töflur

56 filmhúðaðar töflur

112 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tracleer 62,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ASKJA MEÐ 56 OG 112 TÖFLUM**

YTRI ASKJA/ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Tracleer 125 mg filmuhúðaðar töflur

bósentan

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 125 mg bósentan (sem einhýdrat)

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 filmuhúðaðar töflur

112 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tracleer 125 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN

NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ASKJA MEÐ 56 TÖFLUM**

YTRI ASKJA/ÞYNNUR

1. HEITI LYFS

Tracleer 32 mg dreifitöflur

bósentan

2. VIRK(T) EFNI

Hver dreifitafla inniheldur 32 mg bósentan (sem einhýdrat)

3. HJÁLPAEFNI

Aspartam (E951), sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli

Aspartam (E951) getur verið skaðlegt þeim sem eru með fenýlketónmigu

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 dreifitöflur (14 x 4)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/220/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Tracleer 32 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA MEÐ 56 TÖFLUM**

YTRI ASKJA OG MERKIMIÐI Á GLÖSUM/ GLÖS

1. HEITI LYFS

Tracleer 62,5 mg filmuhúðaðar töflur

bósentan

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 62,5 mg bósentan (sem einhýdrat)

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

Notið innan 30 daga eftir að pakkning hefur verið rofin

Opnunardagsetning:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/220/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI (Á AÐEINS VIÐ UM ÖSKJU)

Tracleer 62,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI (Á AÐEINS VIÐ UM ÖSKJU)

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ (Á AÐEINS VIÐ UM ÖSKJU)

PC

SN
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA MEÐ 56 TÖFLUM**

YTRI ASKJA OG MERKIMIÐI Á GLÖSUM/ GLÖS

1. HEITI LYFS

Tracleer 125 mg filmuhúðaðar töflur

bósentan

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 125 mg bósentan (sem einhýdrat)

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

56 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Gleypið ekki þurrkefnið.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

Notið innan 30 daga eftir að pakkning hefur verið rofin

Opnunardagsetning:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/02/220/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI (Á AÐEINS VIÐ UM ÖSKJU)

Tracleer 125 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI (Á AÐEINS VIÐ UM ÖSKJU)

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ (Á AÐEINS VIÐ UM ÖSKJU)

PC

SN:
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Tracleer 62,5 mg töflur

bósentan

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag Int

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Tracleer 125 mg töflur

bósentan

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag Int

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Tracleer 32 mg dreifitöflur

bósentan

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

Janssen-Cilag Int

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP {MM/ÁÁÁÁ}

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

ÖRYGGISSPJALD FYRIR SJÚKLINGA

<p>((Forsíða))</p> <p>Mikilvægar öryggisáminningar fyrir sjúklinga sem taka Tracleer (bósentan)</p> <p>Á þessu korti eru mikilvægar upplýsingar um Tracleer. Lestu kortið vandlega áður en þú hefur meðferð með Tracleer.</p> <p>Nafn þitt: _____</p> <p>Læknir sem ávísaði lyfinu: _____</p> <p>Ef þú hefur einhverjar spurningar um Tracleer skaltu spyrja lækinn.</p> <p>Janssen Cilag International NV</p>	<p>((Baklið))</p> <p>Getnaðarvarnir</p> <p>Notar þú einhverjar getnaðarvarnir?</p> <p><input type="checkbox"/> Já <input type="checkbox"/> Nei</p> <p>Ef Já, skrifið hér niður hvaða getnaðarvarnir:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Takið þetta kort með til læknisins eða kvensjúkdómalæknisins í næstu heimsókn og hann/hún getur látið þig vita hvort þú þurfir að nota viðbótargetnaðarvörn, eða skipta um getnaðarvörn.</p>												
<p>((Innsíða 1))</p> <p>Ef þú ert kona á barneignaraldri skalt þú lesa þessa síðu vandlega</p> <p>Meðganga</p> <p>Tracleer getur valdið fösturskaða. Því mátt þú ekki taka Tracleer ef þú ert þunguð og þú mátt ekki heldur verða þunguð á meðan þú tekur Tracleer.</p> <p>Ennfremur, ef þú ert með lungnaháþrýsting, getur þungun aukið verulega einkenni sjúkdómsins. Ef þig grunar að þú sért þunguð, láttu lækinn eða kvensjúkdómalækinn vita.</p> <p>Getnaðarvarnir</p> <p>Hormónagetnaðarvarnir - svo sem hormónagetnaðarvarnalyf til inntöku eða pillan, hormónalyf til inndælingar, vefjalyf, eða plástrar til getnaðarvarna veita ekki örugga vörn gegn þungun hjá konum sem taka Tracleer. Þú þarft að nota getnaðarvörn sem felur í sér hindun - svo sem smokk, hettu eða skeiðarsvamp - til viðbótar við þessar tegundir hormónagetnaðarvarnarlyfja. Ef þú hefur einhverjar spurningar skalt þú ræða við lækinn eða kvensjúkdómalækinn - fylltu út yfirlitið aftan á þessu korti og taktu það með næst þegar þú hittir lækinn eða kvensjúkdómalækinn.</p> <p>Þú skalt gangast undir þungunarpróf áður en meðferð með Tracleer er hafin og mánaðarlega meðan á meðferð stendur, jafnvel þó þú teljir að þú sért ekki þunguð.</p> <p>Dagsetning fyrsta mánaðarlega prófs: _____</p>	<p>((Innsíða 2))</p> <p>Blóðrannsóknir til að kanna lifrarstarfsemi</p> <p>Í ljós hefur komið að sumir sjúklingar sem taka Tracleer fá óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum á lifrarstarfsemi. Meðan á meðferð með Tracleer stendur mun lækinn láta framkvæma reglulegar blóðrannsóknir til að athuga hvort breytingar verði á lifrarstarfsemi.</p> <p>Mundu að fara í blóðrannsókn vegna lifrarinnar mánaðarlega.</p> <p>Ef skammturinn er aukinn verður gerð aukaleg rannsókn 2 vikum síðar.</p> <p>Dagsetning fyrstu rannsóknar: _____</p> <p>Áætlun um mánaðarlegar blóðprufur til að kanna lifrarástand</p> <table><tr><td><input type="checkbox"/> Jan. _____</td><td><input type="checkbox"/> Maí _____</td><td><input type="checkbox"/> Sept. _____</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> Feb. _____</td><td><input type="checkbox"/> Júní _____</td><td><input type="checkbox"/> Okt. _____</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> Mars _____</td><td><input type="checkbox"/> Júlí _____</td><td><input type="checkbox"/> Nóv. _____</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/> Apr. _____</td><td><input type="checkbox"/> Ág. _____</td><td><input type="checkbox"/> Des. _____</td></tr></table>	<input type="checkbox"/> Jan. _____	<input type="checkbox"/> Maí _____	<input type="checkbox"/> Sept. _____	<input type="checkbox"/> Feb. _____	<input type="checkbox"/> Júní _____	<input type="checkbox"/> Okt. _____	<input type="checkbox"/> Mars _____	<input type="checkbox"/> Júlí _____	<input type="checkbox"/> Nóv. _____	<input type="checkbox"/> Apr. _____	<input type="checkbox"/> Ág. _____	<input type="checkbox"/> Des. _____
<input type="checkbox"/> Jan. _____	<input type="checkbox"/> Maí _____	<input type="checkbox"/> Sept. _____											
<input type="checkbox"/> Feb. _____	<input type="checkbox"/> Júní _____	<input type="checkbox"/> Okt. _____											
<input type="checkbox"/> Mars _____	<input type="checkbox"/> Júlí _____	<input type="checkbox"/> Nóv. _____											
<input type="checkbox"/> Apr. _____	<input type="checkbox"/> Ág. _____	<input type="checkbox"/> Des. _____											

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Tracleer 62,5 mg filmuhúðaðar töflur Tracleer 125 mg filmuhúðaðar töflur bósentan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tracleer og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tracleer
3. Hvernig nota á Tracleer
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tracleer
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tracleer og við hverju það er notað

Tracleer töflur innihalda bósentan, sem blokkar náttúrulegt hormón sem kallast endóthelín-1 (ET-1) sem veldur því að æðar þrengjast. Tracleer veldur því æðavíkkun og tilheyrir þeim flokki lyfja sem kallast „endóthelín viðtakablokkar”.

Tracleer er notað við:

- **Háþrýstingi í lungnaslagæðum:** Háþrýstingur í lungnaslagæðum er sjúkdómur sem einkennist af mikilli þrengingu í blóðæðum lungna, sem veldur háum blóðþrýstingi í blóðæðunum (lungnaslagæðunum), sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Þrýstingurinn minnkar það magn súrefnis sem kemst inn í blóðrás lungnanna og torveldar þannig hreyfingu. Tracleer víkkar lungnaslagæðarnar, þannig að auðveldara verður fyrir hjartað að dæla blóði um þær. Þetta lækkar blóðþrýstinginn og dregur úr einkennunum.

Tracleer er notað til að meðhöndla sjúklinga með lungnaháþrýsting í flokki III til að bæta áreynslugetu (getu til að hreyfa sig) og einkenni. „Flokkurinn” endurspeglar alvarleika sjúkdómsins: „Flokkur III” felur í sér verulega takmörkun á hreyfingu. Ákveðnar framfarir hafa sést hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting í flokki II. „Flokkur II” felur í sér lítilsháttar takmörkun á hreyfingu. Tracleer er ætlað fyrir lungnaháþrýsting sem getur verið:

- án þekktrar orsakar (óútskýrður eða arfgengur);
 - af völdum herslishúðar (einnig kallað útbreitt herslismein, sem er sjúkdómur sem einkennist af óeðlilegum vexti í bandvef sem styður húðina og önnur líffæri);
 - af völdum meðfædds hjartagalla með óeðlilegum tengingum (slag- og bláæðaveitum) sem valda óeðlilegu blóðflæði í gegnum hjartað og lungun.
- **Sárum á fingrum og tám:** Hjá fullorðnum sjúklingum með svokallaða herslishúð. Tracleer dregur úr fjölda nýrra sára sem koma fram á fingrum og tám.

2. Áður en byrjað er að nota Tracleer

Ekki má nota Tracleer

- ef þú ert með ofnæmi fyrir bósentani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú átt við lifrarvandamál að stríða (spurðu lækinn)
- ef þú ert þunguð, eða gætir orðið þunguð af því að þú notar ekki öruggar getnaðarvarnir. Lestu það sem fram kemur í „Getnaðarvarnir” og „Notkun annarra lyfja samhliða Tracleer”
- ef þú tekur cíklósporín A (lyf sem notað er eftir ígræðslu eða til að meðhöndla psoriasis)

Láttu lækinn vita ef eitthvað af þessu á við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Rannsóknir sem lækinn mun framkvæma fyrir meðferð

- blóðrannsókn til að athuga lifrarstarfsemi
- blóðrannsókn til að athuga blóðleysi (lág blóðrauðagildi)
- þungunarpróf ef þú ert kona á barneignaraldri

Sumir sjúklingar sem taka Tracleer hafa reynst hafa afbrigðileg lifrarpróf og blóðleysi (lág blóðrauðagildi).

Rannsóknir sem lækinn mun framkvæma meðan á meðferð stendur

Meðan á meðferð með Tracleer stendur mun lækinn láta framkvæma reglulegar blóðrannsóknir til að athuga hvort breytingar verði á lifrarstarfsemi og blóðrauðagildum.

Sjá einnig öryggisspjald fyrir sjúklinga (í pakkningunni með Tracleer töflunum) varðandi þessar rannsóknir. Það er mikilvægt að þú farir í þessar reglulegu blóðrannsóknir meðan þú tekur Tracleer. Við leggjum til að þú skrifir niður dagsetningu síðustu rannsóknar og einnig þeirrar næstu (biddu lækinn um tímasetningu) á öryggisspjaldið fyrir sjúklinga til að hjálpa þér að muna hvenær komið er að næstu rannsókn.

Blóðrannsóknir til að athuga lifrarstarfsemi

Þær verða framkvæmdar mánaðarlega meðan á meðferð með Tracleer stendur. Eftir að skammturinn er aukinn verður gerð aukaleg rannsókn 2 vikum síðar.

Blóðrannsóknir til að athuga blóðleysi

Þær verða framkvæmdar mánaðarlega fyrstu 4 mánuði meðferðar og síðan á 3 mánaða fresti eftir það þar sem sjúklingar sem taka Tracleer geta orðið blóðlausir.

Ef niðurstöður þessara rannsókna reynast óeðlilegar gæti lækinn ákveðið að minnka skammtinn eða hætta Tracleer meðferð og að framkvæma frekari rannsóknir til að kanna ástæðuna.

Börn og unglingar

Tracleer er ekki ráðlagt handa börnum með útbreitt herslismein og sár á fingrum og tàm. Vinsamlegast sjá einnig kafla 3, Hvernig nota á Tracleer.

Notkun annarra lyfja samhliða Tracleer

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Sérstaklega er mikilvægt að segja læknum ef þú ert að taka:

- cíklósporín A (lyf sem notað er eftir ígræðslu og til að meðhöndla psoriasis) sem ekki má nota með Tracleer.
- sírólímus eða takrólímus sem eru lyf sem notuð eru eftir ígræðslu, þar sem ekki er mælt með að þau séu notuð með Tracleer.
- glíbenklamíð (við sykursýki), rifampicín (til að meðhöndla berkla), flúkónazól (lyf við sveppasýkingum), ketókónasól (lyf til meðferðar við Cushing-heilkenni) eða nevírapín (gegn HIV sýkingu), þar sem ekki er mælt með að þau séu notuð með Tracleer.

- önnur lyf gegn HIV sýkingu þar sem það gæti þurft sérstakt eftirlit með notkun þeirra ásamt Tracleer.
- hormónagetnaðarvarnarlyf, sem eru ekki áhrifarík sem eina getnaðarvörn þegar þú tekur Tracleer. Innan í pakkningunni með Tracleer töflunum finnur þú öryggisspjald fyrir sjúklinga sem þú skalt lesa vandlega. Læknirinn og/eða kvensjúkdómalæknirinn munu ákveða hvaða getnaðarvörn er viðeigandi fyrir þig.
- önnur lyf til meðferðar á lungnaháþrýstingi: síldenafil og tadalafil;
- warfarín (segavarnarlyf);
- simvastatín (notað til að meðhöndla kólesterólhækkun).

Akstur og notkun véla

Tracleer hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó getur Tracleer valdið lágþrýstingi (lækkun á blóðþrýstingi) sem getur valdið svima, haft áhrif á sjónina og áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir svima eða sjónin verður óskýr meðan þú tekur Tracleer, skalt þú ekki aka eða stjórna tækjum eða vélum.

Konur á barneignaraldri

EKKI taka Tracleer ef þú ert þunguð eða ráðgerir að verða þunguð.

Þungunarpróf

Tracleer getur skaðað ófædd börn sem getin eru áður en meðferð hefst eða meðan á henni stendur. Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð, mun læknirinn biðja þig að fara í þungunarpróf áður en þú byrjar að taka Tracleer og reglulega meðan þú tekur Tracleer.

Getnaðarvarnir

Notaðu örugga tegund getnaðarvarna meðan þú tekur Tracleer, ef þú getur mögulega orðið þunguð. Læknirinn eða kvensjúkdómalæknirinn ráðleggja þér um notkun öruggra getnaðarvarna á meðan þú tekur Tracleer. Þar sem Tracleer getur gert hormónagetnaðarvarnalyf (t.d. lyf til inntöku, stungulyf, vefjalyf eða plástra á húð) óvirk, er þessi aðferð ein og sér ekki örugg. Ef þú notar hormónagetnaðarvarnalyf þarft þú þess vegna að nota einnig aðferð sem felur í sér hindrun (t.d. smökk fyrir konur, hettu, getnaðarvarnasvamp eða maki þinn þarf einnig að nota smökk). Innan í pakkningunni með Tracleer töflunum finnur þú öryggisspjald fyrir sjúklinga. Þú skalt fylla það út og hafa það með þér í næstu heimsókn til læknisins þannig að læknirinn eða kvensjúkdómalæknirinn geti metið hvort þú þurfir viðbótargetnaðarvörn eða aðra örugga getnaðarvarnaraðferð. Mælt er með mánaðarlegum þungunarprófum meðan þú tekur Tracleer ef þú ert á barneignaraldri.

Láttu lækninn strax vita ef þú verður þunguð meðan þú tekur Tracleer, eða ætlar að verða þunguð á næstunni.

Brjóstgjöf

Láttu lækninn strax vita ef þú ert með barn á brjósti. Þér er ráðlagt að hætta brjóstgjöf ef þér er ávísað Tracleer því ekki er vitað hvort lyfið berst í brjóstamjólki.

Frjósemi

Ef þú ert karlmaður sem tekur Tracleer getur lyfið hugsanlega dregið úr fjölda sæðisfrumna. Ekki er hægt að útiloka að þetta geti haft áhrif á hæfni þína til að geta barn. Ráðfærðu þig við lækninn ef þú hefur einhverjar spurningar eða áhyggjur af þessu.

Tracleer inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Tracleer

Einungis lækni með reynslu af meðferð lungnaháprýstings eða útbreidds herslismeins skal hefja og hafa eftirlit með meðferð með Tracleer. Notið lyfið alltaf eins og lækni hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Notkun Tracleer með mat eða drykk

Tracleer má taka með eða án fæðu.

Ráðlagður skammtur

Fullorðnir

Meðferð hjá fullorðnum er yfirleitt hafin fyrstu 4 vikurnar með 62,5 mg tvisvar á dag (að morgni og kvöldi), upp frá því mun lækni venjulega ráðleggja þér að taka 125 mg töflu tvisvar á dag, háð því hvernig þú bregst við Tracleer.

Börn og unglíngar

Ráðlagður skammtur hjá börnum á aðeins við um lungnaháprýsting. Hjá börnum 1 árs og eldri er meðferð með Tracleer yfirleitt hafin með 2 mg/kg líkamsþyngdar tvisvar á dag (að morgni og kvöldi). Lækni mun ráðleggja þér varðandi skammtastærð fyrir þig.

Vinsamlegast athugið að Tracleer er einnig fáanlegt sem 32 mg dreifitafla, sem getur auðveldað rétta skömmtun hjá börnum og sjúklingum með lága líkamsþyngd eða sem eiga erfitt með að kyngja filmuhúðuðum töflum.

Ef þér finnst áhrif Tracleer of mikil eða of lítil, skaltu tala við lækni til að komast að því hvort ráðlegt sé að breyta skammtinum.

Hvernig nota á Tracleer

Gleypa skal töflurnar með vatni (að morgni og kvöldi). Töflurnar má taka með eða án matar.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri töflur en mælt hefur verið fyrir um skaltu umsvifalaust hafa samband við lækni.

Ef gleymist að taka Tracleer

Ef þú gleymir að taka Tracleer skalt þú taka skammt eins fljótt og þú manst eftir því og síðan halda áfram að taka töflurnar á venjulegum tímum. Ekki taka tvöfaldan skammt til að bæta upp töflur sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Tracleer

Ef þú hættir snögglega meðferð með Tracleer getur það valdið því að einkenni þín versni. Ekki hætta að taka Tracleer nema lækni gefi þér fyrirmæli um það. Lækni gæti sagt þér að minnka skammtinn í nokkra daga áður en hætt er alveg.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegustu aukaverkanir Tracleer eru

- Óeðlileg lifrarstarfsemi sem getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum
- Blóðleysi (lágt blóðgildi) sem getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum. Blóðleysi getur stundum krafist blóðgjafar

Fylgst verður með lifrar- og blóðgildum þínum meðan á meðferð með Tracleer stendur (sjá kafla 2). Það er mikilvægt að þú látir gera þessi próf samkvæmt fyrirætlum læknisins.

Einkenni um að lifrin í þér starfi hugsanlega ekki eðlilega eru m.a.:

- ógleði
- uppköst
- hár hiti
- verkir í maga (kvið)
- gula (gulnun húðar eða í hvítu augna)
- dökkur litur á þvagi
- kláði í húð
- svefnhöfgi eða þreyta (óvenjuleg þreyta eða örmögnun)
- flensulík einkenni (lið- og vöðvaverkir ásamt hita)

Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna, **láttu lækninn strax vita.**

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur
- Bjúgur (þroti á fótleggjum og ökklum eða önnur merki vökvauppsöfnunar)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Andlitsroði eða roði á húð
- Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. húðbólga, kláði og útbrot)
- Vélindisbakflæðissjúkdómur (sýrubakflæði)
- Niðurgangur
- Yfirlið
- Hjartsláttarónot (hraður eða óreglulegur hjartsláttur)
- Lágur blóðþrýstingur
- Nefstífla

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Blóðflagnafæð (fáar blóðflögur)
- Daufkyrningafæð/hvítkornafæð (fá hvít blóðkorn)
- Hækkun lifrarprófa ásamt lifrabólgu, þar á meðal hugsanleg versnun á undirliggjandi lifrabólgu og/eða gulu (gulnun húðar eða í hvítu augna)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1 000 einstaklingum):

- Bráðaofnæmi (almenn ofnæmisviðbrögð), ofsabjúgur (þroti, oftast umhverfis augu, varir, tungu eða háls)
- Skorpulifur, lifrabilun (alvarleg truflun á lifrarstarfsemi)

Einnig hefur verið tilkynnt um þokusýn en tíðni hennar er óþekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

Aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið hjá börnum sem fá meðferð með Tracleer eru þær sömu og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tracleer

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir „EXP”. Fyrir hvít glös úr háþéttni pólýetýlen, notið innan 30 daga eftir að pakkning hefur verið rofin.

Fyrir PVC/PE/PVDC/álþynnupakkningar:
Geymið við lægri hita en 25°C.

Fyrir hvít glös úr háþéttni pólýetýlen:
Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tracleer inniheldur

- **Tracleer 62,5 mg filmuhúðaðar töflur:** Virka efnið er bósentan sem einhýdrat. Hver tafla inniheldur 62,5 mg af bósentani (sem einhýdrat).
- **Tracleer 125 mg filmuhúðaðar töflur:** Virka efnið er bósentan sem einhýdrat. Hver tafla inniheldur 125 mg af bósentani (sem einhýdrat).
- **Önnur innihaldsefni** töflukjarnans eru maíssterkja, forhleypt sterkja, natríumsterkjuglýkollat (Gerð A), pónídón, glýseróldíbehenat og magnesíumsterat. **Töfluhúðin** inniheldur hýprómellósa, glýseróltríasetat, talkúm, títandíoxíð (E171), gult járnóxíð (E172), rautt járnóxíð (E172) og etýlsellulósa.

Lýsing á útliti Tracleer og pakkningastærðir

Tracleer 62,5 mg filmuhúðaðar töflur:

Tracleer 62,5 mg filmuhúðaðar töflur eru appelsínugular-hvítar, kringlóttar, filmuhúðaðar töflur, með „62,5” á annarri hliðinni.

PVC/PE/PVDC/álþynnur sem innihalda **14 filmuhúðaðar töflur**. Öskjur með 14, 56 eða 112 filmuhúðuðum töflum (Tracleer 62,5 mg filmuhúðaðar töflur).

Hvít glös úr háþéttni pólýetýleni með rakadrægu kísilhlaupi sem innihalda 56 filmuhúðaðar töflur. Öskjur sem innihalda 56 filmuhúðaðar töflur (Tracleer 62,5 mg filmuhúðaðar töflur). Gleypið ekki þurrkefnið.

Tracleer 125 mg filmuhúðaðar töflur:

Tracleer 125 mg filmuhúðaðar töflur eru appelsínugular-hvítar, sporöskjulaga, filmuhúðaðar töflur, með „125” á annarri hliðinni.

PVC/PE/PVDC/álþynnur sem innihalda **14 filmuhúðaðar töflur**. Öskjur með 56 eða 112 filmuhúðuðum töflum (Tracleer 125 mg filmuhúðaðar töflur).

Hvít glös úr háþéttni pólýetýleni með rakadrægu kísilhlaupi sem innihalda 56 filmuhúðaðar töflur. Öskjur sem innihalda 56 filmuhúðaðar töflur (Tracleer 125 mg filmuhúðaðar töflur). Gleypið ekki þurrkefnið.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Tracleer 32 mg dreifitöflur bósentan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tracleer og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tracleer
3. Hvernig nota á Tracleer
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tracleer
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tracleer og við hverju það er notað

Tracleer töflur innihalda bósentan sem blokkar náttúrulegt hormón sem kallast endóthelín-1 (ET-1) sem veldur því að æðar þrengjast. Tracleer veldur því æðavíkkun og tilheyrir þeim flokki lyfja sem kallast „endóthelín viðtakablokkar“.

Tracleer er notað við:

- **Háþrýstingi í lungnaslagæðum:** Háþrýstingur í lungnaslagæðum er sjúkdómur sem einkennist af mikilli þrengingu í blóðæðum lungna, sem veldur háum blóðþrýstingi í blóðæðunum (lungnaslagæðunum), sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Þrýstingurinn minnkar það magn súrefnis sem kemst inn í blóðrás lungnanna og torveldar þannig hreyfingu. Tracleer víkkar lungnaslagæðarnar, þannig að auðveldara verður fyrir hjartað að dæla blóði um þær. Þetta lækkar blóðþrýstinginn og dregur úr einkennum.

Tracleer er notað til að meðhöndla sjúklinga með lungnaháþrýsting í flokki III til að bæta áreynslugetu (getu til að hreyfa sig) og einkenni. „Flokkurinn“ endurspeglar alvarleika sjúkdómsins: „Flokkur III“ felur í sér verulega takmörkun á hreyfingu. Ákveðnar framfarir hafa sést hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting í flokki II. „Flokkur II“ felur í sér lítilsháttar takmörkun á hreyfingu. Tracleer er ætlað fyrir lungnaháþrýsting sem getur verið:

- án þekktrar orsakar (óútskýrður eða arfgengur);
 - af völdum herslishúðar (einnig kallað útbreitt herslismein, sem er sjúkdómur sem einkennist af óeðlilegum vexti í bandvef sem styður húðina og önnur líffæri);
 - af völdum meðfædds hjartagalla með óeðlilegum tengingum (slag- og bláæðaveitum) sem valda óeðlilegu blóðflæði í gegnum hjartað og lungun.
- **Sárum á fingrum og tám:** Hjá fullorðnum sjúklingum með svokallaða herslishúð. Tracleer dregur úr fjölda nýrra sára sem koma fram á fingrum og tám.

2. Áður en byrjað er að nota Tracleer

Ekki má nota Tracleer

- ef þú ert með ofnæmi fyrir bósentani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú átt við lifrarvandamál að stríða (spurðu lækinn)
- ef þú ert þunguð, eða gætir orðið þunguð af því að þú notar ekki öruggar getnaðarvarnir. Lestu það sem fram kemur í „Getnaðarvarnir” og „Notkun annarra lyfja samhliða Tracleer”
- ef þú tekur cíklosporín A (lyf sem notað er eftir ígræðslu eða til að meðhöndla psoriasis)

Láttu lækinn vita ef eitthvað af þessu á við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Rannsóknir sem lækinn mun framkvæma fyrir meðferð

- blóðrannsókn til að athuga lifrarstarfsemi
- blóðrannsókn til að athuga blóðleysi (lág blóðrauðagildi)
- þungunarpróf ef þú ert kona á barneignaraldri

Sumir sjúklingar sem taka Tracleer hafa reynst hafa afbrigðileg lifrarpróf og blóðleysi (lág blóðrauðagildi).

Rannsóknir sem lækinn mun framkvæma meðan á meðferð stendur

Meðan á meðferð með Tracleer stendur mun lækinn láta framkvæma reglulegar blóðrannsóknir til að athuga hvort breytingar verði á lifrarstarfsemi og blóðrauðagildum.

Sjá einnig öryggisspjald fyrir sjúklinga (í pakkningunni með Tracleer töflunum) varðandi þessar rannsóknir. Það er mikilvægt að þú farir í þessar reglulegu blóðrannsóknir meðan þú tekur Tracleer. Við leggjum til að þú skrifer niður dagsetningu síðustu rannsóknar og einnig þeirrar næstu (biddu lækinn um tímasetningu) á öryggisspjaldið fyrir sjúklinga til að hjálpa þér að muna hvenær komið er að næstu rannsókn.

Blóðrannsóknir til að athuga lifrarstarfsemi

Þær verða framkvæmdar mánaðarlega meðan á meðferð með Tracleer stendur. Eftir að skammturinn er aukinn verður gerð aukaleg rannsókn 2 vikum síðar.

Blóðrannsóknir til að athuga blóðleysi

Þær verða framkvæmdar mánaðarlega fyrstu 4 mánuði meðferðar og síðan á 3 mánaða fresti eftir það þar sem sjúklingar sem taka Tracleer geta orðið blóðlausir.

Ef niðurstöður þessara rannsókna reynast óeðlilegar gæti lækinn ákveðið að minnka skammtinn eða hætta Tracleer meðferð og að framkvæma frekari rannsóknir til að kanna ástæðuna.

Börn og unglingar

Tracleer er ekki ráðlagt handa börnum með útbreitt herslismein og sár á fingrum og tám. Vinsamlegast sjá einnig kafla 3, Hvernig nota á Tracleer.

Notkun annarra lyfja samhliða Tracleer

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils. Sérstaklega er mikilvægt að segja læknum ef þú ert að taka:

- cíklosporín A (lyf sem notað er eftir ígræðslu og til að meðhöndla psoriasis) sem ekki má nota með Tracleer.
- sírólímus eða takrólímus sem eru lyf sem notuð eru eftir ígræðslu, þar sem ekki er mælt með að nota þau með Tracleer.
- glíbenklamíð (við sykursýki), rifampicín (til að meðhöndla berkla), flúkónazól (lyf við sveppasýkingum), ketókónasól (lyf til meðferðar við Cushing-heilkenni) eða nevírapín (gegn HIV sýkingu), þar sem ekki er mælt með að þau séu notuð með Tracleer.

- önnur lyf gegn HIV sýkingu þar sem það gæti þurft sérstakt eftirlit með notkun þeirra ásamt Tracleer.
- hormónagetnaðarvarnarlyf, sem eru ekki áhrifarík sem eina getnaðarvörn þegar þú tekur Tracleer. Innan í pakkningunni með Tracleer töflunum finnur þú öryggisspjald fyrir sjúklinga sem þú skalt lesa vandlega. Læknirinn og/eða kvensjúkdómalæknirinn munu ákveða hvaða getnaðarvörn er viðeigandi fyrir þig.
- önnur lyf til meðferðar á lungnaháþrýstingi: síldenafil og tadalafil;
- warfarín (segavarnarlyf);
- simvastatín (notað til að meðhöndla kólesterólhækkun).

Akstur og notkun véla

Tracleer hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þó getur Tracleer valdið lágþrýstingi (lækkun á blóðþrýstingi) sem getur valdið svima, haft áhrif á sjónina og áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir svima eða sjónin verður óskýr meðan þú tekur Tracleer, skalt þú ekki aka eða stjórna tækjum eða vélum.

Konur á barneignaraldri

EKKI taka Tracleer ef þú ert þunguð eða ráðgerir að verða þunguð.

Þungunarpróf

Tracleer getur skaðað ófædd börn sem getin eru áður en meðferð hefst eða meðan á henni stendur. Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð, mun læknirinn biðja þig að fara í þungunarpróf áður en þú byrjar að taka Tracleer og reglulega meðan þú tekur Tracleer.

Getnaðarvarnir

Notaðu örugga tegund getnaðarvarna meðan þú tekur Tracleer, ef þú getur mögulega orðið þunguð. Læknirinn eða kvensjúkdómalæknirinn ráðleggja þér um notkun öruggra getnaðarvarna á meðan þú tekur Tracleer. Þar sem Tracleer getur gert hormónagetnaðarvarnalyf (t.d. lyf til inntöku, stungulyf, vefjalyf eða plástra á húð) óvirk, er þessi aðferð ein og sér ekki örugg. Ef þú notar hormónagetnaðarvarnalyf þarft þú þess vegna að nota einnig aðferð sem felur í sér hindrun (t.d. smokk fyrir konur, hettu, getnaðarvarnasvamp eða maki þinn þarf einnig að nota smokk). Innan í pakkningunni með Tracleer töflunum finnur þú öryggisspjald fyrir sjúklinga. Þú skalt fylla það út og hafa það með þér í næstu heimsókn til læknisins þannig að læknirinn eða kvensjúkdómalæknirinn geti metið hvort þú þurfir viðbótgetnaðarvörn eða aðra örugga getnaðarvarnaraðferð. Mælt er með mánaðarlegum þungunarprófum meðan þú tekur Tracleer ef þú ert á barneignaraldri.

Láttu lækninn strax vita ef þú verður þunguð meðan þú tekur Tracleer, eða ætlar að verða þunguð á næstunni.

Brjóstagjöf

Láttu lækninn strax vita ef þú ert með barn á brjósti. Þér er ráðlagt að hætta brjóstagjöf ef þér er ávísað Tracleer því ekki er vitað hvort lyfið berst í brjóstamjólk.

Frjósemi

Ef þú ert karlmaður sem tekur Tracleer getur lyfið hugsanlega dregið úr fjölda sæðisfrumna. Ekki er hægt að útiloka að þetta geti haft áhrif á hæfni þína til að geta barn. Ráðfærðu þig við lækninn ef þú hefur einhverjar spurningar eða áhyggjur af þessu.

Tracleer inniheldur aspartam og natríum

Lyfið inniheldur 3,7 mg af aspartami í hverri dreifitöflu. Aspartam breytist í fenýlalanín. Það getur verið skaðlegt þeim sem eru með fenýlketónmigu (PKU), sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem fenýlalanín safnast upp því líkaminn getur ekki fjarlægð það með fullnægjandi hætti.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Tracleer

Einungis lækni með reynslu af meðferð lungnaháprýstings eða útbreidds herslismeins skal hefja og hafa eftirlit með meðferð með Tracleer. Notið lyfið alltaf eins og lækni hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Notkun Tracleer með mat eða drykk

Tracleer má taka með eða án fæðu.

Ráðlagður skammtur

Fullorðnir

Meðferð hjá fullorðnum er yfirleitt hafin fyrstu 4 vikurnar með 62,5 mg tvisvar á dag (að morgni og kvöldi), upp frá því mun lækni venjulega ráðleggja þér að taka 125 mg töflu tvisvar á dag, háð því hvernig þú bregst við Tracleer.

Börn og unglingar

Ráðlagður skammtur hjá börnum á aðeins við um lungnaháprýsting. Hjá börnum 1 árs og eldri er meðferð með Tracleer yfirleitt hafin með 2 mg/kg líkamsþyngdar tvisvar á dag (að morgni og kvöldi). Lækni mun ráðleggja þér varðandi skammtastærð fyrir þig.

Ef nauðsyn krefur má skipta dreifitöflunni eftir brotalinunum í fjóra jafnstóra hluta.

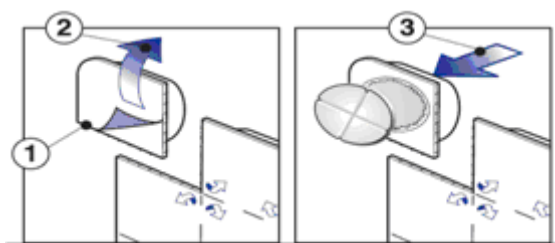
Ef þér finnst áhrif Tracleer of mikil eða of lítil, skaltu tala við lækni til að komast að því hvort ráðlegt sé að breyta skammtinum.

Hvernig nota á Tracleer

Töflunum skal kyngt (að morgni og kvöldi) með vatni. Töflurnar má taka með eða án matar.

Dreifitaflan er í barnaöryggisþynnu.

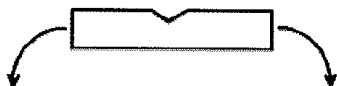
Til að losa dreifitöfluna:



1. Losið eitt þynnuhólf frá eftir götunarlínunum.
2. Flettið efsta laginu af.
3. Þrýstið lyfinu í gegnum þynnuna.

Hverja Tracleer dreifitöflu má leysa upp í vatni til að útbúa lyfið í fljótandi formi. Til að búa til fljótandi lyfjaform, setjið töfluna saman við svolítið af vatni í skeið. Notið nóg vatn til að fljóta yfir alla töfluna. Látið þetta standa í um eina mínútu, þar til taflan er að fullu uppleyst og kyngið síðan öllum vökvanum. Bætið svolítið meira af vökva út í skeiðina og kyngið öllum vökvanum til að tryggja að allt lyfið hafi verið tekið. Ef hægt er skalt þú drekka glas af vatni til að tryggja að allt lyfið hafi verið tekið.

Ef nauðsyn krefur má skipta dreifitöflunni eftir brotalinunum. Haldið töflunni á milli þumalfingurs og vísifingurs sitt hvorum megin við deiliskoruna, þannig að deiliskoran snúi upp á við. Aðskiljið helmingana með því að brjóta töfluna meðfram brotalinunum (sjá myndina hér fyrir neðan).



Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur fleiri töflur en mælt hefur verið fyrir um skaltu umsvifalaust hafa samband við lækinn.

Ef gleymist að taka Tracleer

Ef þú gleymir að taka Tracleer skalt þú taka skammt eins fljótt og þú manst eftir því og síðan halda áfram að taka töflurnar á venjulegum tímum. Ekki taka tvöfaldan skammt til að bæta upp töflur sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Tracleer

Ef þú hættir snögglega meðferð með Tracleer getur það valdið því að einkenni þín versni. Ekki hætta að taka Tracleer nema læknirinn gefi þér fyrirmæli um það. Læknirinn gæti sagt þér að minnka skammtinn í nokkra daga áður en hætt er alveg.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegustu aukaverkanir Tracleer eru

- Óeðlileg lifrarstarfsemi sem getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum
- Blóðleysi (lágt blóðgildi) sem getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum.
Blóðleysi getur stundum krafist blóðgjafar

Fylgst verður með lifrar- og blóðgildum þínum meðan á meðferð með Tracleer stendur (sjá kafla 2). Það er mikilvægt að þú látir gera þessi próf samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Einkenni um að lifrin í þér starfi hugsanlega ekki eðlilega eru m.a.:

- ógleði
- uppköst
- hár hiti
- verkir í maga (kvið)
- gula (gulnun húðar eða í hvítu augna)
- dökkur litur á þvagi
- kláði í húð
- svefnhöfgi eða þreyta (óvenjuleg þreyta eða örmögnun)
- flensulík einkenni (lið- og vöðvaverkir ásamt hita)

Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna, **láttu lækinn strax vita.**

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur
- Bjúgur (þroti á fótleggjum og ökklum eða önnur merki vökvauppsöfnunar)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Andlitsroði eða roði á húð
- Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. húðbólga, kláði og útbrot)

- Vélindisbakflæðissjúkdómur (sýrubakflæði)
- Niðurgangur
- Yfirlið
- Hjartsláttarónot (hraður eða óreglulegur hjartsláttur)
- Lágur blóðþrýstingur
- Nefstífla

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100** einstaklingum):

- Blóðflagnafæð (fáar blóðflögur)
- Daufkyrningafæð/hvítkornafæð (fá hvít blóðkorn)
- Hækkun lifrarprófa ásamt lifrabólgu, þar á meðal hugsanleg versnun á undirliggjandi lifrabólgu og/eða gulu (gulnun húðar eða í hvítu augna)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 1 000** einstaklingum):

- Bráðaofnæmi (almenn ofnæmisviðbrögð), ofsabjúgur (þroti, oftast umhverfis augu, varir, tungu eða háls)
- Skorpulífur, lifrabilun (alvarleg truflun á lifrarstarfsemi)

Einnig hefur verið tilkynnt um þokusýn en tíðni hennar er óþekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglíngum

Aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið hjá börnum sem fá meðferð með Tracleer eru þær sömu og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tracleer

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir „EXP”.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Hlutana sem eftir eru af dreifitöflu sem skipt hefur verið niður má geyma við stofuhita og skal nota innan 7 daga.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tracleer inniheldur

- Virka efnið er bósentan sem einhýdrat. Hver dreifitafla inniheldur 32 mg af bósentani (sem einhýdrat).

- Önnur innihaldsefni eru: örkristallaður sellulósi, vatnsfrítt kalsíumhýdrógenfosfat, natríumkroskarmellósi, vatnsfrí kísilkvoða, vínsýra, túttí frúttí bragðefni, aspartam (E951, frekari upplýsingar er að finna í lok kafla 2), kalíumacesúlfam, magnesíumsterat.

Lýsing á útliti Tracleer og pakkingastærðir

Tracleer 32 mg dreifitöflur eru fölgular til beinhvítar, smáralaga dreifitöflur, með deilikrossi á annarri hliðinni og merktar með „32” á hinni.

Fletti-þrýstipynnur sem innihalda 14 dreifitöflur, öskjur innihalda 56 dreifitöflur.

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.