

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bosentan Accord 62,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Bosentan Accord 125 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 62,5 mg bosentaania (monohydraattina).
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 125 mg bosentaania (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Bosentan Accord 62,5 mg: vaaleanoranssi, pyöreä, halkaisijaltaan noin 6,20 mm, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”IB1” ja jonka toisella puolella ei ole mitään merkintää.

Bosentan Accord 125 mg: vaaleanoranssi, soikea, pituudeltaan noin 11,00 mm, leveydeltään noin 5,00 mm, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”IB2” ja jonka toisella puolella ei ole mitään merkintää.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

WHO:n toimintakykyluokkaan III kuuluvien potilaiden keuhkovaltimoiden verenpainetaudin (pulmonaaliarteriahypertensio, PAH) hoitoon fyysisen suorituskyvyn parantamiseksi ja oireiden lievittämiseksi. Teho on osoitettu:

- primaarissa (idiopaattisessa ja perinnöllisessä) keuhkovaltimoiden verenpainetaudissa
- sklerodermaasta aiheutuneessa sekundaarisessa keuhkovaltimoiden verenpainetaudissa, johon ei liity merkittävää interstitiaalista keuhkosairautta
- synnynnäiseen sentraaliseen oikovirtaukseen ja Eisenmengerin oireyhtymään liittyvän keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoidossa.

Myös WHO:n toimintakykyluokkaan II kuuluvien primaaria keuhkovaltimon verenpainetautia (PAH) sairastavien potilaiden tilassa on havaittu hieman paranemista (ks. kohta 5.1).

Bosentan-tabletit on tarkoitettu myös vähentämään sormiin kehittyvien uusien haavaumien määrää sklerodermaa sairastavilla potilailla ja lieventämään potilaalla parhaillaan esiintyviä sormien haavaumia (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Tabletit otetaan suun kautta aamuisin ja iltaisin ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Kalvopäällysteiset tabletit niellään veden kanssa.

Annostus

Keuhkovaltimoiden verenpainetauti

Hoito tulee aloittaa ainoastaan keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä ja valvonnassa. Pakkaus sisältää potilaan tietokortin, jossa on tärkeitä turvallisuutta koskevia tietoja, joista potilaan on oltava tietoinen ennen Bosentan Accord -hoitoa ja sen aikana.

Aikuiset

Bosentaanihoito aloitetaan annoksella 62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa neljän viikon ajan, minkä jälkeen se suurennetaan ylläpitoannokseen 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Samaa suositusta noudatetaan, jos bosentaanihoito aloitetaan uudelleen hoitotauon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Pediatrisista tutkimuksista saadut farmakokineettiset tiedot osoittavat, että bosentaanin pitoisuus PAH-tautia sairastavien 1–15-vuotiaiden lapsipotilaiden plasmassa oli keskimäärin pienempi kuin aikuispotilailla ja että pitoisuus ei suurene, vaikka bosentaanitablettien annosta suurennetaan yli annoksen 2 mg/kg tai annostustiheyttä suurennetaan kahdesti vuorokaudessa annosta kolmesti vuorokauteen (ks. kohta 5.2). Annoksen tai annostustiheyden suurentaminen ei todennäköisesti johda kliiniseen lisähyötyyn.

Näiden farmakokineettisten tulosten perusteellavähintään 1-vuotiaiden PAH-lapsipotilaiden suositeltava aloitus- ja ylläpitoannos on siis 2 mg/kg aamuin illoin.

Bosentaanin hyötyä ei ole osoitettu tavanomaisessa hoidossa vastasyntyneillä, joilla on vastasyntyneen persistoiva pulmonaalihypertensio (PPHN). Ei voida antaa suosituksia annostuksesta (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Menettely keuhkovaltimoiden verenpainetaudin kliinisen pahenemisen yhteydessä

Jos potilaan kliininen tila huononee (esim. jos 6 minuutin kävelytestissä kävelty matka lyhenee vähintään 10 % ennen hoidon aloittamista mitattuun tulokseen nähden), vaikka bosentaanihoitoa olisi annettu vähintään 8 viikkoa (tavoiteannoksella vähintään 4 viikkoa), on harkittava muita hoitovaihtoehtoja. Osa potilaista, joille ei ilmaannu vastetta 8 viikon bosentaanihoidon jälkeen, saattaa kuitenkin saada positiivisen vasteen 4–8 viikon jatkohoidon jälkeen.

Mikäli kyseessä on bosentaanihoidosta huolimatta tapahtunut, myöhäinen (useita kuukausia kestäneen hoidon jälkeen tapahtuva) potilaan kliinisen tilan huononeminen, hoito on arvioitava uudelleen. Annoksen nostaminen tasolle 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa voi joillakin potilailla parantaa suorituskykyä hieman, vaikka annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ei olisi saatu riittävää vastetta. On syytä arvioida tarkoin riskit ja hyödyt ja ottaa huomioon, että maksatoksisuus on annosriippuvainen (ks. kohdat 4.4. ja 5.1).

Hoidon lopettaminen

Kokemukset bosentaanihoidon äkillisestä lopettamisesta keuhkovaltimoiden verenpainetautipotilailla ovat vähäisiä. Merkkejä äkillisestä rebound-ilmiöstä ei ole havaittu. Annostuksen pienentämistä vähitellen (puolittamalla annos 3–7 päivän kuluessa) on syytä harkita, jotta mahdollisen rebound-ilmiön haitallinen vaikutus kliiniseen tilaan vältettäisiin. Tehostettua seurantaa suositellaan lopettamisvaiheen aikana.

Mikäli bosentaanihoito päätetään lopettaa, se on tehtävä vähitellen samalla kun toinen hoito aloitetaan.

Systeeminen skleroosi, johon liittyy parhailaan käynnissä oleva sormien haavaumatauti

Hoidon saa aloittaa vain systeemisen skleroderman hoidosta kokemusta saanut lääkäri ja se tulee toteuttaa tällaisen lääkärin seurannassa.

Pakkaus sisältää potilaan tietokortin, jossa on tärkeitä turvallisuutta koskevia tietoja, joista potilaan on oltava tietoinen ennen Bosentan Accord -hoitoa ja sen aikana.

Aikuiset

Bosentan-tablettihoito aloitetaan annoksella 62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa neljän viikon ajan, minkä jälkeen se suurennetaan ylläpitoannokseen 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Samaa suositusta noudatetaan, jos bosentaanihoito aloitetaan uudelleen hoitotauon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta saatu kokemus valmisteen käytöstä tähän käyttöaiheeseen rajoittuu kuuteen kuukauteen (ks. kohta 5.1).

Potilaan hoitovastetta ja tarvetta hoidon jatkamiseen on arvioitava säännöllisesti uudelleen. Hoidon riskit ja hyödyt on arvioitava huolellisesti ja tällöin on otettava huomioon bosentaanin maksatoksisuus (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Pediatriset potilaat

Tietoja valmisteen turvallisuudesta ja tehosta alle 18-vuotiaiden hoidossa ei ole. Farmakokineettisiä tietoja bosentaanitableteista tätä tautia sairastavien nuorten lapsien hoidossa ei ole saatavilla.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A) sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2). Bosentaani on vasta-aiheinen, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4. ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Dialyysihoitoa saavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (katso kohta 5.2).

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, eli Child–Pugh-luokka B tai C (ks. kohta 5.2)
- Maksan aminotransferaasien eli aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) ja/tai alaniiniaminotransferaasin (ALAT) lähtöarvot ovat yli kolminkertaiset viitearvojen ylärajaan nähden (ULN; ks. kohta 4.4)
- Samanaikainen siklosporiini A:n käyttö (ks. kohta 4.5)
- Raskaus (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 4.6)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bosentaanin tehoa vaikeaa keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavien potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Siirtymistä taudin vaikeassa vaiheessa suositeltavaan hoitoon (esim. epoprostenolihoito) on harkittava, mikäli potilaan kliininen tila huononee (ks. kohta 4.2).

Bosentaanin hyöty/riski-suhdetta ei ole määritelty WHO:n toimintakykyluokkaan I kuuluvien keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavien potilaiden osalta.

Bosentaanihoito tulee aloittaa ainoastaan, mikäli systeeminen systolinen verenpaine on yli 85 mmHg.

Bosentaanitablettien ei ole havaittu edistävän potilaalla parhaillaan esiintyvien sormien haavaumien paranemista.

Maksan toiminta

Bosentaanin käyttöön liittyvä maksan aminotransferaasiarvojen, eli aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasin (ALAT), nousu on annosriippuvaista. Maksaentsyymiarvojen muutoksia esiintyy tyypillisesti ensimmäisten 26 hoitoviikon aikana, mutta niitä voi esiintyä myös myöhemmin hoidon aikana (ks. kohta 4.8). Kohonneet arvot saattavat osittain johtua sappisuolien eliminaatioon maksasoluista kohdistuvasta kilpailevasta estosta, mutta maksan toimintahäiriöiden esiintymiseen vaikuttanevat osaltaan myös muut mekanismit, joita ei täysin tunneta. Bosentaanin kertymistä maksasoluihin ja siitä johtuvaa solujen hajoamista ja sitä kautta mahdollista maksan tai muiden immunologisten mekanismien vakavaa vauriota ei voida sulkea pois. Maksan toimintahäiriön riski saattaa lisääntyä myös, jos sappisuolien kuljettajaa estäviä lääkkeitä, kuten rifampisiiniä, glibenklamidia ja siklosporiiniä A:tta (ks. kohdat 4.3 ja 4.5) annetaan samanaikaisesti bosentaanin kanssa, mutta tähän liittyvät tiedot ovat vähäisiä.

Maksan aminotransferaasipitoisuudet on mitattava ennen hoidon aloittamista, sitten kuukauden välein bosentaanitablettihoitoajan ajan. **Maksan aminotransferaasipitoisuudet on mitattava myös 2 viikkoa mahdollisen annoksen suurentamisen jälkeen.**

Suosituksia kohonneiden ALAT/ASAT- pitoisuuksien varalta

ALAT/ASAT-pitoisuudet Hoito- ja seurantasuosituksia

> 3 ja $\leq 5 \times$ ULN

Tulos on varmistettava toisella maksakokeella. Jos tulos varmistuu, on potilaskohtaisesti päätettävä, jatketaanko bosentaanihoitoa, kenties pienennetyllä annoksella, vai lopetetaanko bosentaanitablettien anto (ks. kohta 4.2). Aminotransferaasipitoisuuksia on seurattava edelleen vähintään kahden viikon välein. Mikäli aminotransferaasiarvot palautuvat hoitoa edeltävälle tasolle, harkitaan bosentaanihoidon uudelleenaloittamista seuraavassa kuvattujen ehtojen mukaan.

> 5 ja $\leq 8 \times$ ULN

Tulos on varmistettava toisella maksakokeella. Jos tulos varmistuu, hoito on lopetettava ja aminotransferaasipitoisuuksia on seurattava vähintään kahden viikon välein. Mikäli aminotransferaasiarvot palautuvat hoitoa edeltävälle tasolle, harkitaan bosentaanihoidon uudelleenaloittamista seuraavassa kuvattujen ehtojen mukaan.

> 8 x ULN

Hoito on lopetettava eikä bosentaanihoidon aloittamista uudelleen tule harkita.

Mikäli ilmenee maksavaurioon liittyviä kliinisiä oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, kuumetta, vatsakipuja, keltaisuutta, epätavallista letargiaa tai väsymystä, flunssan kaltaisia oireita (nivelkipua, lihassärkyä, kuumetta), **hoito on lopetettava eikä bosentaanihoidon aloittamista uudelleen tule harkita.**

Hoidon aloittaminen uudestaan

Bosentaanihoidon aloittamista uudelleen voidaan harkita ainoastaan, mikäli bosentaanihoidosta mahdollisesti saatava hyöty on suurempi kuin siitä mahdollisesti aiheutuvat riskit ja mikäli maksan aminotransferaasiarvot ovat hoitoa edeltävällä tasolla. Kehotamme kääntymään maksatautien hoitoon perehtyneen erikoislääkärin puoleen. Hoidon aloittamisessa uudelleen on noudatettava kohdassa 4.2 esitettyjä yksityiskohtaisia ohjeita. **Aminotransferaasiarvot on tällöin tarkistettava 3 päivän kuluessa hoidon aloittamisesta uudelleen ja jälleen 2 viikon kuluttua ja sen jälkeen edellä mainittujen suositusten mukaisesti.**

ULN = Upper Limit of Normal (viitearvojen yläraja)

Hemoglobiinipitoisuus

Bosentaanihoitoon on liittynyt annosriippuvaista hemoglobiinipitoisuuden pienenemistä (ks. kohta 4.8). Bosentaaniin liittyvä hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen ei jatkunut lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa hoidon edetessä, vaan pitoisuus vakiintui ensimmäisten 4–12 hoitoviikon jälkeen. Hemoglobiiniarvot suositellaan tarkistettavaksi ennen hoidon aloitusta, kuukausittain ensimmäisten neljän hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen neljännesvuosittain. Mikäli kliinisesti merkitsevää hemoglobiinipitoisuuden laskua ilmenee, tilanne on arvioitava uudelleen ja lisätutkimuksia on tehtävä syyn ja mahdollisen erityishoidon tarpeen määrittämiseksi. Valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on ilmoitettu punasolusiirtoja vaativaa anemiaa (ks. kohta 4.8).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Bosentaanitabletit voivat estää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehon. Kun otetaan huomioon, että keuhko-althimoiden verenpainetauti voi pahentua raskauden aikana ja että eläimillä on havaittu teratogeenisuutta:

- bosentaanihoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ellei nainen käytä luotettavaa ehkäisyä ja ellei hoitoa edeltävän raskaustestin tulos ole negatiivinen
- hormonaalisia ehkäisyvalmisteita ei saa käyttää ainoana ehkäisymenetelmänä bosentaanihoidon aikana
- on suositeltavaa tehdä raskaustesti kerran kuukaudessa hoidon aikana, jotta mahdollinen raskaus todetaan varhain.

Lisätietoa, ks. kohdat 4.5 ja 4.6.

Keuhkolaskimoiden okklusiivinen sairaus

Verisuonia laajentavien aineiden (pääasiassa prostasyklinien) käytön yhteydessä on raportoitu keuhkopöhöä keuhkolaskimoahtaumasta kärsivillä potilailla. Tämän vuoksi keuhkolaskimoahtaman mahdollisuus on otettava huomioon, jos PAH-potilaalla on bosentaanin käytön yhteydessä keuhkopöhön oireita. Markkinoille tulon jälkeisessä häirtavaikutusseurannassa keuhkopöhöä on raportoitu harvoin potilailla, joilla on epäilty olevan keuhkolaskimoahtauma ja jotka ovat saaneet bosentaanihoitoa.

Keuhkovaltimon hypertensiota sairastavat potilaat, joilla on samanaikainen vasemman kammion vajaatoiminta

Keuhkoverenpainetaudin lisäksi vasemman kammion vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty erityisiä tutkimuksia. Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (AC-052-301/302 [ENABLE 1 ja 2]) kuitenkin hoidettiin keskimäärin 1,5 vuoden ajan 1 611 potilasta (804 sai bosentaania ja 807 lumelääkettä), joilla oli vaikea krooninen sydämen vajaatoiminta. Kroonisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuvien sairaalahoitajaksojen tarve lisääntyi tässä tutkimuksessa ensimmäisten 4–8 bosentaanihoitoviikon aikana, mikä saattoi johtua nesteretentiosta. Tässä tutkimuksessa nesteretentio ilmeni varhaisessa vaiheessa tapahtuneena painon nousuna, hemoglobiinipitoisuuden laskuna ja lisääntyneenä jalkojen turvotuksena. Tutkimuksen lopussa ei sydämen vajaatoiminnan aiheuttamien sairaalahoitajaksojen määrässä eikä kuolleisuudessa ollut eroa bosentaanihoitoa ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä. Siksi suositellaan, että potilaita seurataan nesteretention merkkien (esim. painon nousun) varalta erityisesti, jos heillä on samanaikaisesti vaikea systolinen vajaatoiminta. Tällaisessa tapauksessa suositellaan diureettihoidon aloittamista tai jo käytössä olevan diureetin annostuksen suurentamista. Diureettihoidon aloittamista on syytä harkita potilaille, joilla on nesteretention merkkejä ennen bosentaanihoidon aloittamista.

HIV-infektioon liittyvää keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavat potilaat

Bosentaanin käyttöä on tutkittu kliinisesti vain vähän HIV-infektioon liittyvässä PAH:ssa potilailla, joita hoidetaan antiretroviraalisilla lääkevalmisteilla (ks. kohta 5.1). Yhteisvaikutustutkimuksessa bosentaanin ja lopinaviirin + ritonaviirin kanssa terveillä vapaaehtoisilla bosentaanin pitoisuus plasmassa suureni niin, että maksimipitoisuus saavutettiin hoidon ensimmäisen 4 vuorokauden aikana (ks. kohta 4.5). Kun bosentaanihoito aloitetaan potilaille, jotka tarvitsevat ritonaviirin vahvistamaa proteaasinestäjähoitoa, on seurattava tarkoin, miten potilas sietää bosentaania, ja erityistä huomiota on kiinnitettävä hoidon alkuvaiheen alussa hypotension vaaraan sekä maksan toimintakokeiden arvoihin. Pitkäaikaista maksatoksisuuden ja hematologisten haittatapahtumien kohonnutta riskiä ei voida poissulkea, kun bosentaania käytetään yhdessä antiretroviraalisen lääkehoidon kanssa. Koska yhteisvaikutukset ovat mahdollisia johtuen bosentaanin CYP450-isoentsyymejä indusoivasta vaikutuksesta (ks. kohta 4.5), näitä potilaita on myös seurattava tarkoin HIV-infektionsa suhteen, sillä yhteisvaikutus saattaa vaikuttaa antiretroviraalisen lääkehoidon tehoon.

Keuhkohtaumatautiin (COPD) liittyvää keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavat potilaat

Bosentaanin turvallisuutta ja siedettävyyttä tutkittiin eksploratiivisessa, kontrolloimattomassa 12 viikon tutkimuksessa 11 potilaalla, joilla oli vaikeaan keuhkohtaumatautiin (GOLD-luokituksen mukainen vaikeusaste III) liittyvä keuhkovaltimotauti. Tutkimuksessa havaittiin, että minuuttiventilaatio suureni ja happikylläisyys laski ja yleisin haittatapahtuma oli hengenahdistus, joka hävisi, kun bosentaanihoito lopetettiin.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Bosentaanin ja siklosporiini A:n samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Bosentaanin käyttö samanaikaisesti glibenklamidin, flukonatsolin tai rifampisiinin kanssa ei ole suositeltavaa. Lisätietoa, ks. kohta 5.4.

Sekä CYP3A4-estäjän että CYP2C9-estäjän samanaikaista käyttöä bosentaanin kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Bosentaani on sytokromi P450-entsyymien (CYP) isoentsyymien CYP2C9 ja CYP3A4 induktori. Tutkimuksista *in vitro* saadut tiedot viittaavat myös CYP2C19-entsyymien induktioon. Sen vuoksi näiden isoentsyymien kautta metaboloituvien aineiden pitoisuudet plasmassa pienenevät, jos bosentaania annetaan samanaikaisesti niiden kanssa. Mahdolliset muutokset näiden isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden tehossa on otettava huomioon. Näiden valmisteiden annostusta voi olla syytä muuttaa samanaikaista bosentaanihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa.

Bosentaani metaboloituu CYP2C9- ja CYP3A4- isoentsyymien kautta. Näiden isoentsyymien esto saattaa suurentaa bosentaanin pitoisuutta plasmassa (ks. ketokonatsoli). CYP2C9-estäjien vaikutusta bosentaanipitoisuuteen ei ole tutkittu. Niiden yhdistelmän käytössä tulee noudattaa varovaisuutta.

Flukonatsoli ja muut valmisteet, jotka estävät sekä CYP2C9- että CYP3A4-toimintaa: Jos samanaikaisesti käytetään flukonatsolia, joka estää pääasiassa CYP2C9- isoentsyymiä, mutta jossain määrin myös CYP3A4- isoentsyymiä, plasman bosentaanipitoisuus voi suurentua huomattavasti. Yhdistelmää ei suositella. Samasta syystä CYP3A4-estäjän (kuten ketokonatsolin, itraconatsolin tai ritonavirin) tai CYP2C9-estäjän (kuten vorikonatsolin) käyttöä samanaikaisesti bosentaanihoidon kanssa ei suositella.

Siklosporiini A: Bosentaanin samanaikainen käyttö siklosporiini A:n (kalsineuriini-inhibiittori) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Samanaikaisesti annettuna bosentaanin ensimmäinen minimipitoisuus oli noin kolmikymmenkertainen verrattuna pelkän bosentaanin antamisen jälkeen mitattuihin pitoisuuksiin. Vakaassa tilassa (steady state) plasman bosentaanipitoisuus oli kolmin- tai nelinkertainen verrattuna pitoisuuteen pelkän bosentaanin antamisen jälkeen. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismi liittyy mitä todennäköisimmin bosentaanin siirtymiseen hepatosyyteihin, joka heikkenee kun kuljetuksesta vastaava proteiini estyy siklosporiinin vaikutuksesta. Siklosporiini A:n (CYP3A4-substraatti) pitoisuus veressä pieneni noin 50 %. Tämä johtuu mitä ilmeisimmin bosentaanin indusoimasta CYP3A4:stä.

Takrolimuusi, sirolimuusi: Bosentaanin samanaikaista käyttöä takrolimuusin tai sirolimuusin kanssa ei ole tutkittu ihmisellä, mutta takrolimuusin tai sirolimuusin ja bosentaanin samanaikainen käyttö saattaa johtaa bosentaanin pitoisuuden kohoamiseen plasmassa samalla tavoin kuin siklosporiini A:n samanaikaisen käytön yhteydessä. Sen vuoksi bosentaanin ja takrolimuusin tai sirolimuusin käyttöä samanaikaisesti ei suositella. Niillä potilailla, joille tämä yhdistelmä on välttämätön, on seurattava tarkasti bosentaanin haittavaikutuksia sekä takrolimuusin ja sirolimuusin pitoisuuksia veressä.

Glibenklamidi: Samanaikainen bosentaanihoito annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa viiden päivän ajan pienensi plasman glibenklamidipitoisuutta (CYP3A4-substraatti) 40 prosentilla ja vähensi mahdollisesti myös sen hypoglykeemistä vaikutusta merkittävässä määrin. Myös plasman bosentaanipitoisuus pieneni 29 %. Yhdistelmähoitoa saavilla potilailla havaittiin lisäksi kohonneiden aminotransferaasiarvojen esiintyvyyden lisääntyneen. Sekä glibenklamidi että bosentaani estävät sappisuolojen kuljettajaa (Bile Salt Export Pump, BSEP), mikä saattaisi selittää aminotransferaasiarvojen nousun. Tätä yhdistelmää ei saa käyttää. Muiden sulfonyyliureoiden osalta ei ole tietoja lääkeaineiden välisistä yhteisvaikutuksista.

Rifampisiini: Kun 9 tervettä henkilöä sai 7 päivän ajan samanaikaisesti bosentaania (125 mg kahdesti vuorokaudessa) ja rifampisiinia (voimakas CYP2C9- ja CYP3A4-toiminnan indusori), plasman bosentaanipitoisuudet pienenevät 58 % ja saattoivat pienentyä yksittäistapauksessa lähes 90 %. Bosentaanin tehon voidaan siis odottaa heikkenevän merkitsevästi, jos lääkettä annetaan yhdessä rifampisiinin kanssa. Rifampisiinin ja bosentaanin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Muista CYP3A4-indusoreista (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini ja mäkikuisma) ei ole tietoa, mutta niiden samanaikainen anto johtaa oletettavasti systeemisen

bosentaanialistuksen pienenemiseen. Kliinisesti merkitsevää tehon heikkenemistä ei voi sulkea pois.

Lopinaviiri + ritonaviiri (ja muut ritonaviirilla tehostetut proteaasineistäjät): Kun bosentaania (125 mg kahdesti vuorokaudessa) ja lopinaviiria + ritonaviiria (400+100 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille 9,5 päivän ajan, bosentaanin minimipitoisuudet plasmassa olivat aluksi noin 48 kertaa suuremmat kuin pelkän bosentaanin annon jälkeen. Päivänä 9 plasman bosentaanipitoisuudet olivat noin 5 kertaa suuremmat kuin pelkkää bosentaania annettaessa. Yhteisvaikutus johtuu todennäköisesti siitä, että ritonaviiri estää sekä kuljettajaproteiinien välittämää kuljetusta hepatosyytteihin että CYP3A4-toimintaa, jolloin bosentaanin puhdistuma pienenee. Bosentaanin potilaskohtaista siedettävyyttä on seurattava, jos valmistetta käytetään samanaikaisesti lopinaviirin + ritonaviirin tai muiden ritonaviirilla tehostettujen proteaasineistäjien kanssa.

Kun valmisteita käytettiin yhdessä bosentaanin kanssa 9,5 päivää, plasman lopinaviiri- ja ritonaviiri- altistukset pienenevät kliinisesti merkityksettömässä määrin (lopinaviiria altistus noin 14 % ja ritonaviiri altistus noin 17 %). Bosentaanin koko induktiovaikutus ei kuitenkaan ollut välttämättä vielä toteutunut, ja mahdollisuutta, että proteaasineistäjälaitistus pienentyisi tätäkin enemmän, ei voida sulkea pois. HIV-lääkityksen asianmukainen seuranta on suositeltavaa. Samankaltaisia vaikutuksia on odotettavissa myös muita ritonaviirilla tehostettuja proteaasineistäjiä käytettäessä (ks. kohta 4.4).

Muut retroviruslääkkeet: Muiden saatavilla olevien retroviruslääkkeiden käytöstä ei voida antaa suosituksia, koska tietoja ei ole. Nevirapiini on huomattavan maksatoksinen, ja sen toksisuus voi kumuloitua bosentaanin maksatoksisuuden kanssa. Tätä yhdistelmää ei siis suositella.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet: Bosentaanin käyttö annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa seitsemän päivän ajan samanaikaisesti kerta-annoksena annetun 1 mg noretisteronia ja 35 mikrog etinyyliestradiolia sisältävän ehkäisytablettivalmisteen kanssa pienensi noretisteronin AUC-arvoa 14 % ja etinyyliestradiolin AUC-arvoa 31 %. Lääkeaineelle altistuminen väheni kuitenkin yksittäisillä potilailla noretisteronin osalta 56 % ja etinyyliestradiolin osalta 66 %. Sen vuoksi hormoneihin perustuvien ehkäisymenetelmien käyttöä yksinään antoreitistä (suun kautta, injektiona, laastareina tai implantaattina) riippumatta ei katsota luotettavaksi ehkäisymenetelmäksi (ks. kohdat 4.4, 4.6).

Varfariini: Käytettäessä bosentaania annostuksella 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa kuuden päivän ajan samanaikaisesti varfariinin kanssa plasman S-varfariinipitoisuus (CYP2C9-substraatti) pieneni 29 % ja R-varfariinipitoisuus (CYP3A4-substraatti) pieneni 38 %. Kliinisen kokemuksen perusteella bosentaanin ja varfariinin samanaikainen käyttö keuhkovaltimoiden verenpainetauti sairastavilla potilailla ei aiheuttanut kliinisesti merkitseviä muutoksia INR-arvoihin (International Normalized Ratio) eikä varfariiniannoksiin (lähtötilanne verrattuna kliinisten tutkimusten lopputilanteeseen). Tutkimusten aikana varfariinin annosta jouduttiin muuttamaan INR-muutosten tai haittatapahtumien vuoksi yhtä usein bosentaania kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä. Varfariinin tai muiden samankaltaisten suun kautta otettavien antikoagulanttien annosta ei tarvitse muuttaa bosentaanihoidon aloittamisen yhteydessä, mutta tehostettua INR-arvon seuranta suositellaan, etenkin bosentaanihoidon aloitettaessa sekä titrattaessa annostusta suuremmaksi.

Simvastatiini: Käytettäessä bosentaania annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa viiden päivän ajan samanaikaisesti simvastatiinin (CYP3A4-substraatti) kanssa plasman simvastatiinipitoisuus pieneni 34 % ja sen aktiivisen β -hydroksihappometaboliitin pitoisuus pieneni 46 %. Simvastatiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut plasman bosentaanipitoisuuksiin. Kolesteroliarvojen seuranta ja siitä seuraavaa annoksen muuttamista on harkittava.

Ketokonatsoli: Annettaessa kuuden päivän ajan bosentaania 62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa samanaikaisesti ketokonatsolin kanssa, joka on voimakas CYP3A4-estäjä, plasman bosentaanipitoisuus suureni noin kaksinkertaiseksi. Bosentaaniannoksen muuttamista ei katsota

tarpeelliseksi. Vaikka tätä ei ole osoitettu tutkimuksissa *in vivo*, plasman bosentaanipitoisuuksien odotetaan suurenevan samalla tavoin kuin muidenkin voimakkaiden CYP3A4-estäjien (kuten itrakonatsolin ja ritonaviirin) yhteydessä. Jos potilaan CYP2C9-metabolia on heikko ja samanaikaisesti annetaan CYP3A4-estäjää, plasman bosentaanipitoisuus voi suurentua moninkertaiseksi ja aiheuttaa mahdollisesti vahingollisia haittatapahtumia.

Epoprostenoli: Tutkimuksessa (AC-052-356 [BREATHE-3]) kymmenen lasta sai samanaikaisesti bosentaania ja epoprostenolia. Tästä tutkimuksesta saadut vähäiset tiedot osoittavat, että bosentaanin C_{max} - ja AUC-arvot olivat sekä kerta-annoksen että useamman annoksen jälkeen samankaltaisia riippumatta siitä, annettiinko epoprostenoli jatkuvana infuusiona vai ei (ks. kohta 5.1).

Sildenafilifiili: Annettaessa bosentaania annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (vakaata tilaa) samanaikaisesti 80 mg:n annoksina kolme kertaa vuorokaudessa annetun sildenafiliinin kanssa (vakaassa tilassa) kuuden päivän ajan terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille sildenafiliinin AUC-arvo pieneni 63 % ja bosentaanin AUC-arvo suureni 50 %. Valmisteiden samanaikaisessa käytössä on syytä olla varovainen.

Digoksiini: Käytettäessä bosentaania annostuksella 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa seitsemän päivän ajan samanaikaisesti digoksiinin kanssa digoksiinin AUC-arvo pieneni 12 %, C_{max} -arvo 9 % ja C_{min} -arvo 23 %. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismina saattaa toimia P-glykoproteiinin induktio. Tällä yhteisvaikutuksella ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Tadalafilifiili: Bosentaanin anto (125 mg kahdesti vuorokaudessa) vähensi tadalafiliinin (40 mg kerran vuorokaudessa) systeemistä altistusta 42 % ja huippupitoisuutta (C_{max}) 27 % usean samanaikaisesti annetun annoksen jälkeen. Tadalafilifiili ei muuttanut altistusta (AUC and C_{max}) bosentaanille tai sen metaboliiteille.

Pediatriset potilaat:

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (teratogeenisyys, embryotoksisuus, ks. kohta 5.3). Bosentaanin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole luotettavaa tietoa. Ihmisille aiheutuvaa mahdollista riskiä ei vielä tunneta. Bosentaani on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ennen bosentaanihoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tarkistettava, ettei potilas ole raskaana, hänelle on annettava asianmukaista tietoa luotettavista ehkäisymenetelmistä ja potilaan on aloitettava luotettavan ehkäisyn käyttö. Potilaiden ja lääkettä määräävien lääkäreiden on huomioitava, että bosentaani saattaa heikentää mahdollisten farmakokineettisten yhteisvaikutusten vuoksi hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.5). Siksi hormonaalinen ehkäisymenetelmä (kuten tabletit, injektiot, laastarit ja implantit) ei riitä ainoaksi ehkäisymenetelmäksi naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, vaan heidän on käytettävä sen lisäksi vielä jotakin toista ehkäisymenetelmää tai vaihtoehtoisesti jotakin muuta luotettavaa ehkäisymenetelmää. Jos siitä ei ole varmuutta, millaisia ohjeita yksittäiselle potilaalle on annettava luotettavista ehkäisymenetelmistä, gynekologin konsultointia suositellaan. Hormonaalisten ehkäisymenetelmien luotettavuus saattaa heikentyä bosentaanihoidon aikana ja on huomioitava, että keuhkoverenpainetauti saattaa vaikeuttaa huomattavasti raskauden aikana. Siksi on suositeltavaa tehdä raskaudesta kuukausittain bosentaanihoidon aikana, jotta raskaus voidaan havaita varhaisessa vaiheessa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö bosentaani ihmisen rintamaitoon. Imettämistä bosentaanihoidon aikana ei suositella.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa todettiin kiveksiin liittyviä vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin bosentaanin vaikutuksia kivestoimintaan miespuolisilla PAH-potilailla, siittiöpitoisuus pieneni lähtötilanteesta vähintään 50 % kuudella potilaalla 24:stä (25 %) 6 kuukauden bosentaanihoidon jälkeen. Näiden löydösten ja prekliinisten tietojen perusteella ei voida sulkea pois bosentaanin mahdollista haitallista vaikutusta spermatogeneesiin miehillä. Poikalapsilla pitkäaikaisvaikutusta hedelmällisyyteen ei voida sulkea pois bosentaanihoidon jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Spesifisiä tutkimuksia bosentaanin välittömästä vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Bosentaani saattaa kuitenkin aiheuttaa hypotensiota, johon liittyvät huimaus- näön hämärtymis- tai synkopeeioireet saattavat vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kahdessakymmenessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joiden käyttöaiheet vaihtelivat, yhteensä 2 486 potilasta sai bosentaanihoitoa päiväannoksina, jotka vaihtelivat 100 mg:sta 2 000 mg:aan, ja 1 838 potilasta sai lumelääkettä. Keskimääräinen hoidon kesto oli 45 viikkoa. Haittavaikutukset määriteltiin tapahtumiksi, jotka ilmaantuivat yli 1 %:lle bosentaania saaneista potilaista ja joiden ilmaantuvuus oli ainakin 0,5 % suurempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat päänsärky (11,5 %), turvotus/nesteen kertyminen (13,2 %), maksan toimintaa kuvaavien kokeiden poikkeavat tulokset (10,9 %) sekä anemia/hemoglobiiniarvon pieneneminen (9,9 %).

Bosentaanihoitoon on liitetty maksan aminotransferaasiarvojen suureneminen ja hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen, joiden suuruus on suhteessa lääkeannoksen suuruuteen (ks. kohta 4.4).

Bosentaaniin liittyvät haittavaikutukset, joita havaittiin 20 lumekontrolloidussa tutkimuksessa tai markkinoille tulon jälkeen, esitetään yleisyysjärjestyksessä seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Kliinisesti merkityksellisiä eroja koko tietokannassa olevien haittatapahtumatietojen ja hyväksytyjen käyttöaiheiden välillä ei todettu.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Anemia, hemoglobiiniarvon pienentyminen (ks. kohta 4.4)
	Tuntematon	Anemia tai hemoglobiiniarvon pienentyminen joka edellyttää punasolusiirtoja ¹
	Melko harvinainen	Trombosytopenia ¹
	Melko harvinainen	Neutropenia, leukopenia ¹
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyysoireet (mukaan lukien dermatiitti, kutina ja ihottuma) ²
	Harvinainen	Anafylaksia ja/tai angioedeema ¹
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky ³
	Yleinen	Synkopee ^{1,4}
Sydän	Yleinen	Sydämentykytys ^{1,4}
Verisuonisto	Yleinen	Kuumat aallot
	Yleinen	Hypotensio ^{1,4}
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Nenän tukkoisuus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Gastroesofageaalinen reflukstauti Ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Poikkeavat maksa-arvot (ks. kohta 4.4)
	Melko harvinainen	Kohonneet aminotransferaasiarvot liittyneenä hepatiittiin (ml. olemassa olevan hepatiitin mahdollinen paheneminen) ja/tai ikterukseen ¹ (ks. kohta 4.4)
	Harvinainen	Maksakirroosi, maksan vajaatoiminta ¹
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Eryteema
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Turvotus, nesteiden kertyminen ⁵
Silmät	Tuntematon	Näön hämärtyminen ¹

¹Tiedot perustuvat markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin. Esiintymistiheys perustuu lumekontrolloitujen kliinisten tutkimustietojen tilastolliseen mallintamiseen.

²9,9 % bosentaania saaneista potilaista ja 9,1 % lumelääkettä saaneista potilaista raportoi kokeneensa yliherkkyysoireita.

³11,5 % bosentaania saaneista potilaista ja 9,8 % lumelääkettä saaneista potilaista raportoi kokeneensa päänsärkyä.

⁴Nämä reaktiot voivat myös liittyä potilaan perussairauteen.

⁵Turvotusta tai nesteen kertymistä raportoi 13,2 % bosentaania saaneista ja 10,9 % lumelääkettä saaneista potilaista.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on harvoin raportoitu selittämätöntä maksakirroosia pitkään jatkuneen bosentaanihoidon jälkeen. Näillä potilailla oli ollut useita samanaikaisia sairauksia, ja he saivat useita lääkkeitä. Maksan vajaatoimintaa on myös raportoitu harvoin. Nämä tapaukset vahvistavat sen, kuinka tärkeää on seurata tarkoin maksan toimintaa kuukausittain koko bosentaanihoidon ajan (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Kontrolloimattomat kliiniset tutkimukset pediatriisilla potilailla:

Ensimmäisessä pediatriisessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa (BREATHE-3: n = 19, iän mediaani 10 vuotta [ikähaarukka 3–15 vuotta], avoin bosentaani 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa; hoidon kesto 12 viikkoa) käytettiin kalvopäällysteisiä tabletteja. Turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin avaintutkimuksissa, jotka tehtiin aikuispotilailla, jotka sairastivat PAH-tautia. BREATHE-3-tutkimuksessa tavallisimmat haittavaikutukset olivat kuumat aallot (21 %), päänsärky ja maksan toimintaa kuvaavien verikokeiden poikkeavat arvot (kukin 16 %). FUTURE-1-tutkimuksessa tavallisimmat haittatapahtumat olivat infektiot (33 %) ja mahakipu/mahavaiva (19 %). FUTURE-1-tutkimuksessa ei ollut yhtään tapusta, jossa maksa-arvot olisivat nousseet.

PAH-potilailla toteutettujen kontrolloimattomien pediatristen tutkimusten (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extension; valmistemuotona 32 mg dispergoituva bosentaanitabletti) yhdistetty analyysi koski yhteensä 100:aa lasta, jotka saivat bosentaania 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (n = 33), 2 mg/kg kolmesti vuorokaudessa (n = 31) tai 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (n = 36). Tutkimukseenottovaiheessa 6 potilasta oli iältään 3 kk – 1 v, 15 lasta 1– < 2 v ja 79 lasta 2–12 v. Hoidon keston mediaani oli 71,8 viikkoa (vaihteluväli 0,4–258 viikkoa).

Kontrolloimattomien pediatristen tutkimusten yhdistetyssä analyysissä turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin aikuisilla PAH-potilailla avaintutkimuksissa lukuun ottamatta infektiota, joita ilmoitettiin useammin kuin aikuisilla (69,0 % vs. 41,3 %). Ero infektioiden esiintymistiheydessä saattaa johtua osittain siitä, että hoitoaltistuksen mediaani oli pediatriisessa ryhmässä pidempi (mediaani 71,8 viikkoa) kuin aikuisten ryhmässä (mediaani 17,4 viikkoa). Yleisimpiä haittatapahtumia olivat ylähengitystieinfektiot (25 %), keuhko(altimoiden) hypertensio (20 %), nenänielutulehdus (17 %), kuume (15 %), oksentelu (13 %), keuhkoputkitulehdus (10 %), vatsakipua (10 %) ja ripuli (10 %). Haittatapahtumien esiintymistiheyksissä ei ollut merkittäviä eroja yli 2-vuotiailla ja alle 2-vuotiailla potilailla, mutta tämä perustui kuitenkin vain 21:een alle 2-vuotiaaseen lapseen, joista 6 potilasta oli iältään 3 kk – 1 v. Maksan poikkeavuuksia koskevia haittatapahtumia esiintyi 9 %:lla potilaista ja anemiaa/hemoglobiiniarvon pienenemistä 5 %:lla potilaista.

PPHN-potilailla toteutetussa satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (FUTURE-4) yhteensä 13 vastasyntyntä sai bosentaania (dispergoituvia tabletteja) 2 mg/kg annoksina kahdesta vuorokaudessa (8 potilasta sai lumetta). Bosentaanihoidon keston mediaani oli 4,5 päivää (vaihteluväli 0,5–10,0 päivää) ja lumehoidon keston mediaani 4,0 päivää (vaihteluväli 2,5–6,5 päivää). Yleisimpiä haittatapahtumia bosentaania saaneilla ja lumetta saaneilla (tässä järjestyksessä) olivat anemia tai hemoglobiiniarvon pieneneminen (7 ja 2 potilaalla), yleistynyt turvotus (3 ja 0 potilaalla) ja oksentelu (2 ja 0 potilaalla).

Normaalista poikkeavat laboratoriotulokset

Poikkeavuudet maksakokeissa

Kliinisen tutkimusohjelman yhteydessä annoksesta riippuvia maksaentsyymien muutoksia esiintyi

yleensä ensimmäisten 26 hoitoviikon aikana, ne kehittyivät tavallisesti vähitellen ja olivat pääasiassa oireettomia. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu harvoin maksakirroosia ja maksan vajaatoimintaa.

Tämän haittavaikutuksen mekanismia ei tarkasti tunneta. Nämä aminotransferaasiarvojen nousut saattavat korjaantua itsestään jatkettaessa bosentaanihoitoa ylläpitoannoksella tai annoksen pienentämisen jälkeen, mutta hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Kahdessakymmenessä yhdistetyssä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin 11,2 %:lla bosentaanihoitoa saaneista potilaista maksan aminotransferaasiarvojen kohoaminen tasolle, joka oli $\geq 3 \times \text{ULN}$ verrattuna 2,4 %:iin lumelääkehoitoa saaneista potilaista. Maksa-arvojen nousuja $\geq 8 \times \text{ULN}$ todettiin 3,6 %:lla bosentaania saaneista potilaista ja 0,4 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Aminotransferaasiarvojen suureneminen oli yhteydessä bilirubiinipitoisuuden suurenemiseen ($\geq 2 \times \text{ULN}$) ilman viitteitä sappitietukoksesta 0,2 %:lla potilaista (5 potilasta), jotka saivat bosentaania, ja 0,3 %:lla potilaista (6 potilasta), jotka saivat lumelääkettä.

Kontroloimattomien pediatrien FUTURE 1/2- ja FUTURE 3/Extension -tutkimusten sadan PAH-lapsen yhdistetyssä analyysissä maksan aminotransferaasiarvojen kohoamista $\geq 3 \times \text{ULN}$ havaittiin 2 %:lla potilaista.

FUTURE-4-tutkimuksessa 13 vastasyntyneelle, joilla oli PPHN, annettiin bosentaania 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa alle 10 päivän ajan (vaihteluväli 0,5–10,0 päivää). Maksan aminotransferaasiarvot eivät kohonneet $\geq 3 \times \text{ULN}$ hoidon aikana, mutta yksi hepatiittitapaus ilmeni 3 päivän kuluttua bosentaanihoidon päättymisestä.

Hemoglobiini

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa aikuisilla hemoglobiinipitoisuuden pienenemistä arvoon alle 10 g/dl lähtöarvosta raportoitiin 8,0 %:lla bosentaanihoitoa saaneista potilaista ja 3,9 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (ks. kohta 4.4).

Kontroloimattomien pediatrien FUTURE 1/2- ja FUTURE 3/Extension -tutkimusten sadan PAH-lapsipotilaan yhdistetyssä analyysissä hemoglobiinipitoisuuden pienenemistä lähtötilanteesta alle arvon 10 g/dl ilmoitettiin 10,0 %:lla potilaista. Pitoisuus ei pienentynyt alle arvon 8 g/dl. FUTURE-4-tutkimuksessa hemoglobiiniarvo pieneni lähtötilanteessa viitealueella olleesta arvosta alle viitealueen alarajan 6:lla bosentaanihoitoa saaneella PPHN:ää sairastaneella vastasyntyneellä 13:sta hoidon aikana.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Bosentaania on annettu terveille koehenkilöille jopa 2 400 mg:n suuruisina kerta-annoksina ja muuta kuin keuhkoverenpainetautiä sairastaville potilaille jopa 2 000 mg:n vuorokausiannoksina kahden kuukauden ajan. Yleisin haittatapahtuma oli päänsärky, jonka voimakkuus vaihteli lievistä

keskivaikeaan.

Suuri yliannostus voi johtaa huomattavaan verenpaineen laskuun, joka vaatii aktiivista kardiovaskulaarista tukihoidoa. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu yksi 10 000 mg:n bosentaaniyliannos, jonka otti nuori miespotilas. Hänellä esiintyi oireina pahoinvointia, oksentelua, verenpaineen alenemista, huimausta, hikoilua ja näön hämärtymistä. Hän toipui täysin 24 tunnin kuluessa, kun hänen verenpaineensa tueksi annettiin hoitoa. On huomioitava, ettei bosentaani poistu elimistöstä dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut verenpainelääkkeet, ATC-koodi: C02KX01

Vaikutusmekanismi

Bosentaani on kaksoisendoteliinireseptori antagonistista (endothelin receptor antagonist, ERA), jolla on affiniteettia sekä endoteliini A - että B- (ET_A - ja ET_B) reseptoreihin. Bosentaani pienentää sekä keuhkojen että systeemisen verenkierron verisuonivastusta, jolloin sydämen minuuttivolyymi lisääntyy sykkeen pysyessä ennallaan.

Neurohormoni endoteliini 1 (ET_1) on yksi voimakkaimmista tunnetuista verisuonia supistavista aineista, ja se voi myös edistää fibroosia, solujen proliferaatiota, sydämen hypertrofiaa sekä remodeling-ilmiötä. Se on myöskin proinflammatorinen. Nämä vaikutukset syntyvät endoteliinin välityksellä sen sitoutuessa endoteelissa ja verisuonten sileissä lihassoluissa sijaitseviin ET_A - ja ET_B -reseptoreihin. Kudosten ja plasman ET_1 -pitoisuudet lisääntyvät monissa sydän- ja verisuonisairauksissa sekä sidekudossairauksissa, keuhkovaltimoiden verenpainetauti, skleroderma, akuutti ja krooninen sydämen vajaatoiminta, sydänlihaskemia, systeeminen hypertensio sekä ateroskleroosi mukaan lukien, mikä viittaa ET_1 :n osuuteen näiden sairauksien synnyssä. Keuhkovaltimoiden verenpainetaudissa ja sydämen vajaatoiminnassa endoteliinireseptori antagonistin puuttuessa kohonneet ET_1 -pitoisuudet korreloivat voimakkaasti tautien vaikeusasteen ja ennusteen kanssa.

Bosentaani sitoutuu kilpailevasti ET_1 :n ja muiden ET-peptidien kanssa sekä ET_A - että ET_B -reseptoreihin. Sen affiniteetti ET_A -reseptoreihin on hieman suurempi ($K_i = 4,1-43$ nanomoolia) kuin ET_B -reseptoreihin ($K_i = 38-730$ nanomoolia). Bosentaani on spesifisesti ET-reseptori antagonistinen eikä se sitoudu muihin reseptoreihin.

Teho

Eläinkoemallit

Keuhkoverenpainetaudin eläinmalleissa pitkäkestoinen oraalinen bosentaaniannostus vähensi keuhkojen verisuonivastusta, ja keuhkoverisuonten sekä oikean kammion hypertrofia korjaantui. Keuhkofibroosin eläinmallissa bosentaani vähensi kollageenin kertymistä keuhkoihin.

Teho keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla aikuispotilailla

Kahteen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun monikeskustutkimukseen osallistui 32 (tutkimus AC-052-351) ja 213 (tutkimus AC-052-352 [BREATHE-1]) keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavaa WHO:n toimintakykyluokkaan III-IV kuuluvaa aikuispotilasta (joko primaarista keuhkovaltimoiden verenpainetautia tai sekundaarista, pääasiassa skleroderman aiheuttamaa, keuhkoverenpainetautia sairastavia). Neljän viikon ajan annostuksella 62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa annetun bosentaanihoidon jälkeen näissä tutkimuksissa käytettiin ylläpitoannoksina AC-052-351-tutkimuksessa 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja AC-

052-352-tutkimuksessa 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Bosentaani lisättiin potilaiden senhetkiseen hoitoon, johon saattoi kuulua yhdistelmänä antikoagulantteja, vasodilataattoreita (esim. kalsiuminestäjä), diureetteja, happea ja digoksiinia, mutta ei epoprostenolia. Verrokkeina olivat lumelääke sekä senhetkinen hoito.

Kummassakin tutkimuksessa arvioitiin ensisijaisena päätetapahtumana 6 minuutin kävelymatkan pituudessa tapahtuvaa muutosta. Arviointi tehtiin ensimmäisessä tutkimuksessa viikolla 12 ja toisessa viikolla 16. Kummassakin tutkimuksessa bosentaanihoito paransi potilaiden suorituskykyä merkittävästi. Kävelymatkan pituudessa tapahtunut lumelääkekorjattu piteneminen lähtöarvoon nähden oli ensimmäisessä tutkimuksessa 76 metriä ($p = 0,02$; t-testi) ja toisessa 44 metriä ($p = 0,0002$ Mann-Whitney U-testi) ensisijaisen päätetapahtuman arviointiajankohtana. Erot 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmän ja 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmän välillä eivät olleet tilastollisesti merkittäviä, mutta suorituskyky parani huomattavammin 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmässä.

Kävelymatkan piteneminen oli havaittavissa 4 hoitoviikon jälkeen, selvästi todettavissa 8 hoitoviikon jälkeen ja säilyi ennallaan jopa 28 viikon kaksoissokkoutetun hoidon ajan potilaiden alaryhmässä.

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa arvioitiin kävelymatkan pituudessa, WHO:n toimintakykyluokituksessa ja hengenahdistuksessa tapahtuneita muutoksia retrospektiivisessä vasteanalyysissä bosentaania 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 95 potilaalla. Viikolla 8 tilan todettiin parantuneen 66 potilaalla, pysyneen ennallaan 22 ja huonontuneen 7 potilaalla. Niistä 22 potilaasta, joiden tila oli viikolla 8 pysynyt ennallaan, kuuden tila oli parantunut viikolla 12/16 ja neljällä huonontunut lähtöarvoihin verrattuna. Niistä seitsemästä potilaasta, joiden tila oli huonontunut viikolla 8, kolmen tila oli parantunut viikolla 12/16 ja neljällä huonontunut lähtöarvoihin verrattuna.

Invasiivisia hemodynaamisia parametreja arvioitiin ainoastaan ensimmäisessä tutkimuksessa. Bosentaanihoito johti sydämen minuuttitilavuusindeksiin merkittävään suurenemiseen, mihin liittyi keuhkovaltimopaineen, keuhkoverisuonten vastuksen ja oikean kammion keskimääräisen paineen lasku.

Bosentaanihoidon havaittiin vähentävän keuhkovaltimoiden verenpainetaudin oireita. Kävelytestien aikana tehdyistä hengenahdistuksen mittauksista saadut tulokset paranivat bosentaanihoitoa saaneilla potilailla. Tutkimukseen AC-052-352 osallistuneista 213 potilaasta 92 % kuului tutkimuksen lähtötilanteessa WHO-toimintakykyluokkaan III ja 8 % luokkaan IV. Bosentaanihoito johti WHO-toimintakykyluokituksen paranemiseen 42,4 %:lla potilaista (lumelääke 30,4 %). WHO-toimintakykyluokituksessa tapahtuneet kokonaismuutokset olivat kummankin tutkimuksen aikana merkittävästi paremmat bosentaanihoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Bosentaanihoitoa saaneiden potilaiden kliininen tila oli viikolla 28 huonontunut merkittävästi harvemmin verrattuna lumelääkettä saaneisiin (bosentaani 10,7 % verrattuna lumelääke 37,1 %; $p = 0,0015$).

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (AC-052-364; EARLY) 185 WHO:n toimintakykyluokkaan II kuuluvaa primaaria keuhkovaltimoiden verenpainetautiin sairastavaa potilasta (keskimääräinen kuuden minuutin kävelymatka ennen hoitoa 435 metriä) sai 62,5 mg bosentaania kaksi kertaa vuorokaudessa neljän viikon ajan, minkä jälkeen he saivat 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ($n = 93$) tai lumelääkettä ($n = 92$) kuuden kuukauden ajan. Tutkimukseen mukaan otetut potilaat eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa primaariin keuhkovaltimoiden verenpainetautiin ($n = 156$) tai saivat hoitoa käyttöön vakiintuneilla sildenafiliannoksilla ($n = 29$). Toinen ensisijainen päätetapahtuma oli keuhkoverenkierron vastuksessa (pulmonary vascular resistance, PVR) havaittu muutos (prosentteina) hoitoa edeltävästä tilanteesta (lähtötilanne) ja muutos kuuden minuutin kävelymatkassa hoitoa edeltävästä tilanteesta kuukauden 6 kohdalla lumelääkkeeseen verrattuna. Seuraavassa taulukossa esitetään tutkimussuunnitelmassa etukäteen määritellyt analyysit.

	PVR (dyn.sec/cm ⁵)		Kuuden minuutin kävelymatka	
	Lumelääke (n = 88)	Bosentaani (n = 80)	Lumelääke (n = 91)	Bosentaani (n = 86)
Lähtötilanne; keskiarvo (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Muutos lähtötilanteesta; keskiarvo (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Hoitovaikutus	-22,6 %		19	
95 %:n CL	-34, -10		-4, 42	
P-arvo	< 0,0001		0,0758	

CL = luottamusraja; PVR = keuhkoverenkierron vastus; SD = keskihajonta

Bosentaanihoitoon liittyi kliinisten pahenemisjaksojen määrän vähenemistä, mikä määriteltiin sekä oireiden etenemisen, primaarista keuhkovaltimon hypertensiosta johtuvan sairaalahoidon että kuoleman yhdistelmänä, lumelääkehoitoon verrattuna (riskin suhteellinen pieneneminen 77 %, 95 %:n luottamusväli [lv] 20–94 %, $p = 0,0114$). Hoitovaikutusta ohjasi oireiden etenemisen osa-alueella havaittu tilan paraneminen. Bosentaaniryhmässä yksi potilas ja lumelääkeryhmässä kolme potilasta joutui sairaalahoitoon primaarin keuhkovaltimoiden verenpainetaudin pahenemisen vuoksi. Kummassakin hoitoryhmässä oli yksi kuolemantapaus kuuden kuukauden mittaisen kaksoissokkoutetun tutkimusjakson aikana eikä eloonjäännistä voida siksi tehdä johtopäätöksiä.

Pitkäaikaistulokset kerättiin kaikista 173 potilaasta, jotka saivat bosentaanihoitoa EARLY-tutkimuksen kontrolloidussa osassa ja/tai joiden hoidoksi vaihdettiin bosentaani lumelääkkeen tilalle tutkimuksen avoimessa jatko-osassa. Bosentaanihoitoa annettiin keskimäärin $3,6 \pm 1,8$ vuotta (pisimmillään 6,1 vuotta); 73 % potilaista hoidettiin vähintään 3 vuotta ja 62 % vähintään 4 vuotta. Tutkimuksen avoimessa jatko-osassa potilaille voitiin tarvittaessa antaa muita keuhkovaltimoiden verenpainetaudin lääkkeitä. Useimmilla potilailla oli idiopaattinen tai perinnöllinen keuhkovaltimoiden verenpainetauti (61 %). Kaiken kaikkiaan 78 % potilaista säilyi WHO:n toimintakykyluokassa II. Eloönjäämisestimaatit Kaplan–Meier-analyysin mukaan olivat 90 % 3 vuotta hoidon alusta ja 85 % 4 vuotta hoidon alusta. Vastaavina ajankohtina 88 % ja 79 % potilaista oli säästynyt keuhkovaltimoiden verenpainetaudin pahenemiselta (määritelmän mukaan kuolema mistä tahansa syystä, keuhkonsiirto, eteisseptotomia tai prostanoidilääkityksen aloittaminen laskimoon tai ihon alle). Ei tiedetä, mikä tutkimuksen kaksoissokko-osassa annetun aiemman lumelääkkeen ja muiden, tutkimuksen avoimessa osassa aloitettujen lääkehoitojen suhteellinen merkitys tulosten kannalta on.

Prospektiivisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (AC-052-405 [BREATHE-5]) Eisenmenger-potilaille, joilla oli WHO-toimintakykyluokan III keuhkovaltimoiden verenpainetauti ja synnynnäinen sydänsairaus, annettiin bosentaania 62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 4 viikon ajan, minkä jälkeen 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa vielä 12 viikon ajan ($n = 37$, joista 31 potilaalla oli pääosin oikealta vasemmalle, kaksisuuntainen oikovirtaus). Tutkimuksen päätarkoituksena oli osoittaa, että bosentaani ei pahenna hypoksemiaa. 16 viikon jälkeen keskimääräinen happisaturaatio kasvoi bosentaaniryhmässä 1,0 %:lla (95 %:n LV $-0,7$ – $2,8$ %) verrattuna lumelääkeryhmään ($n = 17$), mikä osoitti että bosentaani ei pahentanut hypoksemiaa. Keskimääräinen keuhkoverenkierron vastus väheni merkittävästi bosentaaniryhmässä (jolloin huomattavin vaikutus havaittiin sellaisten potilaiden alaryhmässä, joilla on kaksisuuntainen sydämensisäinen oikovirtaus). 16 viikon jälkeen keskimääräinen lumelääkkeellä korjattu 6 minuutin kävelytestin tulos parani 53 metriä ($p = 0,0079$), mikä kuvastaa suorituskyvyn paranemista. 26 potilaan bosentaanihoito jatkui BREATHE-5-tutkimuksen 24 viikon pituisessa avoimessa jatko-osassa (AC-052-409, hoidon kesto keskimäärin $24,4 \pm 2,0$ viikkoa), ja tänä aikana lääkkeen teho yleensä säilyi.

Avoin, ei-vertaileva tutkimus (AC-052-362; BREATHE-4) tehtiin 16 potilaalla, joilla oli HIV-infektioon liittyvä WHO:n toiminnallisen luokan III PAH. Potilaat saivat 62,5 mg bosentaania kaksi kertaa vuorokaudessa 4 viikon ajan, ja sen jälkeen 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa vielä 12 viikon ajan. Kuudentoista viikon hoidon jälkeen havaittiin lähtötasoon verrattuna merkittävä

suorituskyvyn paraneminen: 6 minuutin kävely piteni keskimäärin 91,4 metriä lähtötilanteen keskimääräiseen tulokseen 332,6 metriä ($p < 0,001$) nähden. Bosentaanin vaikutuksista antiretroviraalisten lääkeaineiden tehoon ei voida tehdä varsinaisia johtopäätöksiä (ks. myös kohta 4.4).

Bosentaanihoidon myönteisiä vaikutuksia elossaoloon osoittavia tutkimuksia ei ole tehty. Kaikista kahteen lumelääkekontrolloituun pivotaalitutkimukseen (AC-052-351 ja AC-052-352) ja/tai niiden kahteen kontrolloimattomaan avoimeen jatkotutkimukseen osallistuneista, bosentaanahoitoa saaneista 235 potilaasta selvitettiin kuitenkin pitkän ajan elossaolotilanne. Bosentaanialtistuksen keskimääräinen kesto oli $1,9 \pm 0,7$ vuotta (min 0,1 vuotta, max 3,3 vuotta) ja potilaita seurattiin keskimäärin $2,0 \pm 0,6$ vuotta. Useimmilla potilailla (72 %) todettiin primaarinen keuhkoverenpainetauti (primary pulmonary hypertension, PPH) ja useimmat (84 %) kuuluivat WHO-toimintakykyluokkaan III. Tässä kokonaispopulaatioissa elossaolon Kaplan–Meier-arvio yhden vuoden kuluttua bosentaanihoidon aloittamisesta oli 93 % ja kahden vuoden kuluttua 84 %. Elossooloarviot olivat pienempiä alaryhmässä, jossa potilaat sairastivat systeemisen skleroosin seurauksena kehittyneitä keuhkovaltimoiden verenpainetautia. Epoprostenolihoitoon aloittaminen 43 potilaalla 235 potilaasta on saattanut vaikuttaa arvioihin.

Tutkimukset keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla lapsilla

BREATHE-3 (AC-052-356)

Kalvopäällysteisiä bosentaanitabletteja arvioitiin avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa, johon osallistui 19 keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavaa lasta 3–15-vuotiaasta lasta. Tutkimusasetelma oli suunniteltu ensisijaisesti farmakokineettiseksi tutkimukseksi (ks. kohta 5.2). Potilailla oli primaarinen keuhkoverenpainetauti (10 potilaalla) tai synnynnäiseen sydänvikaan liittyvä keuhkovaltimoiden verenpainetauti (9 potilaalla), ja he kuuluivat lähtötilanteessa WHO:n toimintakykyluokkaan II ($n = 15$, 79 %) tai luokkaan III ($n = 4$, 21 %). Tutkimusasetelma oli suunniteltu ensisijaisesti farmakokineettiseksi tutkimukseksi (ks. kohta 5. 2). Potilaat jaettiin painon perusteella kolmeen ryhmään ja heille annettiin bosentaania noin 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa 12 viikon ajan. Puolet kunkin ryhmän potilaista sai epoprostenolia laskimonsisäisesti jo tullessaan tutkimukseen ja epoprostenoliannos pysyi vakiona koko tutkimuksen ajan.

Hemodynaamiikka mitattiin 17 potilaalta. Sydämen minuuttitilavuusindeksi suureni lähtötilanteeseen verrattuna $0,5 \text{ l/min/m}^2$, keskimääräinen keuhkovaltimopaine pieneni 8 mmHg ja keuhkoverenkierron vastus (PVR) väheni keskimäärin $389 \text{ dyn sec cm}^{-5}$. Hemodynaaminen paraneminen lähtötasoon nähden oli samankaltainen huolimatta siitä, oliko potilas saanut samanaikaisesti epoprostenolia vai ei. Muutokset rasisuskokeen tuloksissa viikolla 12 olivat lähtötilanteeseen nähden eri potilailla hyvin erilaisia eikä mikään niistä ollut merkitsevä.

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

FUTURE 1 oli avoin, kontrolloimaton tutkimus, jossa valmistemuotona käytettiin dispergoituvia bosentaanitabletteja. Bosentaania annettiin ylläpitoannoksena 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa 36:lle 2–11-vuotiaalle potilaalle. Tutkimusasetelma oli suunniteltu ensisijaisesti farmakokineettiseksi tutkimukseksi (ks. kohta 5.2). Lähtötilanteessa potilailla oli idiopaattinen (31 potilasta [86 %]) tai familiaalinen (5 potilasta [14 %]) PAH, ja he kuuluivat WHO:n toimintakykyluokkaan II ($n = 23$, 64 %) tai luokkaan III ($n = 13$, 36 %). FUTURE 1 -tutkimuksessa tutkimushoitoaltistuksen mediaani oli 13,1 viikkoa (vaihteluväli: 8,4–21,1). Potilaista 33:lla hoitoa jatkettiin dispergoituvilla bosentaanitableteilla annoksella 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa kontrolloimattomassa FUTURE 2 -jatkovaiheessa, jossa kokonaihoitoon keston mediaani oli 2,3 vuotta (vaihteluväli: 0,2–5,0 vuotta). FUTURE 1 -tutkimuksen lähtötilanteessa 9 potilasta käytti epoprostenolia. 9 potilasta oli aloittanut äskettäin PAH-spesifisen lääkityksen tutkimuksen aikana. PAH:n pahenemisen (kuolema, keuhkonsiirto tai sairaalahoito PAH:n pahenemisen takia) Kaplan–Meier-arvio ilman tapahtumia 2 vuoden kohdalla oli 78,9 %. Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-arvio 2 vuoden kohdalla oli 91,2 %.

FUTURE 3 (AC-052-373)

Tässä avoimessa, satunnaistetussa tutkimuksessa käytettiin valmistemuotona 32 mg dispergoituvia bosentaanitabletteja. 64 lasta, joilla oli vakaa PAH ja jotka olivat iältään 3 kk – 11 v, satunnaistettiin saamaan 24 viikon ajan bosentaania 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (n = 33) tai 2 mg/kg kolmesti vuorokaudessa (n = 31). 43 (67,2 %) oli \geq 2–11-vuotiaita, 15 (23,4 %) oli 1–2-vuotiaita ja 6 (9,4 %) oli 3 kk – 1 v. Tutkimusasetelma oli suunniteltu ensisijaisesti farmakokineettiseksi tutkimukseksi (ks. kohta 5.2), ja tehon päätetapahtumat olivat vain eksploratiivisia. Dana Point -luokituksen mukaisesti PAH oli etiologialtaan idiopaattinen PAH (46 %), perinnöllinen PAH (3 %), korjaavan sydänleikkauksen jälkeen ilmaantuva PAH (38 %) tai PAH, joka liittyy synnynnäiseen sydänvikaan, johon kuuluu sentraalinen oikovirtaus,, mukaan lukien Eisenmengerin oireyhtymä (13 %). Tutkimushoidon alussa potilaat kuuluivat WHO:n toimintakykyluokkaan I (n = 19, 29 %), luokkaan II (n = 27, 42 %) tai luokkaan III (n = 18, 28 %). Tutkimukseenottoajankohtana potilaat saivat PAH-lääkitystä (useimmin pelkkää fosfodiesteri-tyyppi-5:n estäjää [sildenafilia] [35,9 %], pelkkää bosentaania [10,9 %] ja bosentaanin, iloprostin ja sildenafilin yhdistelmää [10,9 %]). Potilaat jatkoivat PAH-hoitoa tutkimuksen aikana.

Tutkimuksen alussa alle puolet tutkimukseen otetuista potilaista sai pelkkää bosentaanihoitoa (45,3 % = [29/64]) ilman muuta PAH-lääkitystä. Bosentaanimonoterapiaa jatkettiin 40,6 %:lla (26/64) 24 tutkimushoitoviikon ajan, eikä PAH:n pahenemista esiintynyt. Koko populaation (64 potilasta) analyysi osoitti, että useimpien tila oli pysynyt vähintään vakaana (ei pahenemista) hoitajakson aikana spesifisesti ei-pediatriksen WHO:n toimintakykyluokka-arvioinnin perusteella (97 % kahdesti vuorokaudessa, 100 % kolmesti vuorokaudessa) ja lääkärin kliinisen yleisarvion perusteella (94 % kahdesti vuorokaudessa, 93 % kolmesti vuorokaudessa). PAH:n pahenemisen (kuolema, keuhkonsiirto tai sairaalahoito PAH:n pahenemisen takia) Kaplan–Meier-arvio 24 viikon kohdalla oli 96,9 % kahdesti vuorokaudessa -ryhmässä ja 96,7 % kolmesti vuorokaudessa -ryhmässä.

Annostuksella 2 mg/kg kolmesti vuorokaudessa kliinisestä hyödyistä ei saatu näyttöä verrattuna annostukseen 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa.

Tutkimus vastasyntyneillä, joilla on vastasyntyneen persistoiva pulmonaalihypertensio (PPHN):
FUTURE 4 (AC-052-391)

Kyseessä oli kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, satunnaistettu tutkimus ennenaikaisilla ja täysiaikaisilla vastasyntyneillä (sikiöikä 36–42 viikkoa), joilla oli PPHN. Potilaat, joilla vaste inhaloitavalle typpioksidille oli suboptimaalinen vähintään 4 tunnin yhtäjaksoisesta hoidosta huolimatta, saivat dispergoituvia bosentaanitabletteja annostuksella 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (N = 13) tai lumetta (N = 8) nenä-mahaletkulla inhaloitavan typpioksidin lisänä, kunnes potilas oli vieroitettu täysin inhaloitavasta typpioksidihoidosta tai hoito oli epäonnistunut (määritelmä: kehonulkoisen happeuttamisen [ECMO] tarve tai muun keuhkovasodilataattorin käytön aloittaminen). Hoito kesti enintään 14 päivää.

Tutkimushoitoaltistuksen mediaani oli 4,5 (vaihteluväli: 0,5–10,0) päivää bosentaaniryhmässä ja 4,0 (vaihteluväli: 2,5–6,5) päivää lumeryhmässä.

Tulosten perusteella bosentaanista ei ollut lisähyötyä tässä populaatiossa:

- Täydelliseen typpioksidin inhalaatiohoidosta vieroittamiseen kuluneen ajan mediaani oli bosentaaniryhmässä 3,7 päivää (95 %:n luottamusväli 1,17, 6,95) ja lumeryhmässä 2,9 päivää (95 %:n luottamusväli 1,26, 4,23) (p = 0,34).
- Täydelliseen mekaanisesta ventilaatiosta vieroittamiseen kuluneen ajan mediaani oli bosentaaniryhmässä 10,8 päivää (95 %:n luottamusväli 3,21, 12,21 päivää) ja lumeryhmässä 8,6 päivää (95 %:n luottamusväli 3,71, 9,66 päivää) (p = 0,24).
- Hoito epäonnistui (ECMO-hoidon tarve tutkimussuunnitelman määritelmän mukaisesti) yhdellä potilaalla bosentaaniryhmässä. Epäonnistuminen todettiin happeutumisosamääräarvojen kohoamisen perusteella 8 tunnin kuluessa ensimmäisestä tutkimuslääkeannoksesta. Potilas toipui 60 päivän seurantajakson aikana.

Yhdistelmähoito epoprostenolin kanssa

Bosentaanin ja epoprostenolin yhdistelmää on tutkittu kahdessa tutkimuksessa: AC-052-355 (BREATHE-2) ja AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu monikeskustutkimus, jossa bosentaania verrattiin lumelääkkeeseen 33 potilaalla, jotka sairastivat vaikeaa keuhkovaltimoiden verenpainetautia ja saivat samanaikaista epoprostenolihoitoa. AC-052-356 oli avoin, kontrolloimaton tutkimus, jossa 19 lapsipotilaasta kymmenen sai samanaikaisesti bosentaania ja epoprostenolia 12 viikon mittaisen tutkimuksen ajan. Yhdistelmän turvallisuusprofiili ei poikennut kummankaan aineen oletetusta profiilista ja lapsi- ja aikuispotilaat sietivät yhdistelmän hyvin. Yhdistelmän kliinistä hyötyä ei ole osoitettu.

Systeeminen skleroosi, johon liittyy sormien haavaumatauti

Kaksi satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumelääkekontrolloitua monikeskustutkimusta toteutettiin 122:lla (tutkimus AC-052-401[RAPIDS-1]) ja 190:llä (tutkimus AC-052-331 [RAPIDS-2]) aikuisella systeemistä skleroosia sairastavalla potilaalla, joilla oli sormien haavaumatauti (sormihaavoja joko parhaillaan tai potilaalla oli ollut sormihaavoja edellisen vuoden aikana). Tutkimuksessa AC-052-331 potilailla oli oltava vähintään yksi äskettäin ilmaantunut sormien haavauma, ja näissä kahdessa tutkimuksessa yhteensä 85 %:lla potilaista oli parhaillaan sormien haavauma tutkimuksen lähtötilanteessa. Neljän viikon ajan kaksi kertaa vuorokaudessa annoksella 62,5 mg annetun bosentaanihoidon jälkeen tutkitut ylläpitoannokset olivat kummassakin näissä tutkimuksissa 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Kaksoissokkoutetun hoidon kesto-aika oli 16 viikkoa tutkimuksessa AC-052-401 ja 24 viikkoa tutkimuksessa AC-052-331.

Muu taustalla annettava skleroderman ja sormien haavaumien hoito oli sallittua, jos se oli pysynyt samana vähintään kuukauden ajan ennen hoidon alkua sekä tutkimuksen kaksoissokkoutetun jakson ajan.

Sormiin kehittyvien uusien haavaumien määrä lähtötilanteesta tutkimuksen päättymiseen oli kummankin tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma. Bosentaanihoidon yhteydessä uusia sormien haavaumia ilmaantui hoidon aikana vähemmän kuin lumelääkehoitoon yhteydessä. Tutkimuksen AC-052-401 kaksoissokkoutetun 16 viikon hoitojakson aikana bosentaaniryhmän potilaille kehittyi keskimäärin 1,4 uutta sormihaavaumaa verrattuna 2,7 uuteen sormihaavaumaan lumelääkeryhmässä ($p = 0,0042$). Tutkimuksen AC-052-331 kaksoissokkoutetun 24 viikon aikana vastaavat sormiin kehittyvien uusien haavaumien lukumäärät olivat 1,9 bosentaaniryhmässä ja 2,7 lumelääkeryhmässä ($p = 0,0351$). Kummassakin tutkimuksessa useiden uusien sormihaavaumien kehittymisen todennäköisyys oli pienempi ja seuraavan uuden sormihaavauman kehittymiseen kuluva aika oli pidempi bosentaania saaneilla potilailla kuin lumelääkehoitoa saaneilla. Bosentaanin teho uusien sormihaavaumien kehittymisen vähentämisessä oli huomattavampi potilailla, joilla oli useita sormien haavaumia.

Bosentaanin ei havaittu kummassakaan tutkimuksessa vaikuttaneen sormien haavaumien paranemiseen.

5.2 Farmakokinetiikka

Bosentaanin farmakokinetiikkaa on tutkittu lähinnä terveillä tutkimushenkilöillä. Vähäiset tiedot osoittavat, että bosentaanialtistus on aikuisilla keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavilla potilailla noin kaksinkertainen verrattuna terveisiin aikuisiin tutkimushenkilöihin.

Terveillä tutkimushenkilöillä bosentaanin farmakokinetiikka on annos- ja aikariippuvainen. Suuremmat laskimonsisäisesti annetut annokset vähentävät puhdistumaa ja jakautumistilavuutta, mutta ne lisääntyvät kuitenkin ajan myötä. Suun kautta annettuna systeeminen altistus on suhteessa annokseen aina 500 mg:n annokseen asti. Suuremmilla suun kautta annettavilla annoksilla C_{max} - ja AUC-arvot suurenevät

vähemmän kuin suhteessa annokseen.

Imeytyminen

Terveillä tutkimushenkilöillä bosentaanin absoluuttinen hyötyosuus on noin 50 % eikä ruoka vaikuta siihen. Plasmassa huippupitoisuudet saavutetaan 3–5 tunnin kuluessa.

Jakautuminen

Bosentaani sitoutuu voimakkaasti (> 98 %) plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Bosentaani ei tunkeudu punasoluihin.

Jakautumistilavuudeksi (V_{ss}) todettiin noin 18 litraa laskimoon annetun 250 mg:n annoksen jälkeen.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Laskimonsisäisen 250 mg:n kerta-annoksen jälkeen puhdistuma oli 8,2 l/h. Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on 5,4 tuntia.

Usean annoksen annon jälkeen plasman bosentaanipitoisuus pienenee vähitellen 50 %–65 %:iin kerta-annoksen antamisen jälkeen todetuista arvoista. Tämä lasku johtuu todennäköisesti metaboloivien maksaentsyymien autoinduktiosta. Vakaa tila saavutetaan 3–5 vuorokauden kuluessa.

Bosentaani eliminoituu erittymällä sappeen metaboloiduttuaan ensin maksassa sytokromi P450-entsyymien isoentsyymien CYP2C9 ja CYP3A4 kautta. Alle 3 % suun kautta annetusta annoksesta on todettavissa virtsasta.

Bosentaani muodostaa kolme metaboliittia, joista vain yksi on farmakologisesti aktiivinen. Tämä metaboliitti erittyy suurimmaksi osaksi muuttumattomana sappeen. Aikuispotilailla altistuminen aktiiviselle metaboliitille on suurempi kuin terveillä tutkimushenkilöillä. Altistuminen aktiiviselle metaboliitille voi olla suurentunut potilailla, joilla todetaan merkkejä kolestaasista.

Bosentaani on CYP2C9- ja CYP3A4-isoentsyymien induktori ja mahdollisesti myös CYP2C19-entsyymien ja P-glykoproteiinin induktori. Bosentaani estää sappisuolien kuljettajaa maksasoluviljelemissä *in vitro*.

Tutkimuksista *in vitro* saadut tiedot osoittivat, ettei bosentaanilla ollut olennaista estovaikutusta tutkittuihin CYP-isoentsyymeihin (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Bosentaanin ei siksi odoteta lisäävän näiden isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa.

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Kunkin muuttujan tutkitun vaikutusalueen perusteella on syytä olettaa, etteivät sukupuoli, paino, rotu tai ikä vaikuta aikuispopulaatiossa olennaisessa määrin bosentaanin farmakokinetiikkaan.

Lapset

Farmakokinetiikkaa tutkittiin pediatriassa potilailla 4 kliinisessä tutkimuksessa (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 ja FUTURE-4, ks. kohta 5.1). Tietoja alle 2-vuotiaista lapsista on vähän, joten farmakokinetiikkaa ei voida toistaiseksi luonnehtia tarkasti tässä ikäryhmässä.

Tutkimuksessa AC-052-356 [BREATHE-3] arvioitiin kalvopäällysteisten bosentaanitablettien suun kautta annettujen kerta-annosten ja toistuvaisannosten farmakokinetiikkaa 19:llä keuhkovaltimoiden verenpainetauti (PAH) sairastavalla 3–15-vuotiaalla lapsella, jolle annettiin painon mukaan 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Bosentaanin tunnettujen

autoinduktoriominaisuuksien mukaisesti bosentaanialtistus väheni tässä tutkimuksessa ajan myötä. Bosentaanin AUC-arvot (CV %) olivat bosentaania 31,25 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla lapsilla keskimäärin 3 496 (49) ng·h/ml, 62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla keskimäärin 5 428 (79) ng·h/ml ja 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla keskimäärin 6 124 (27) ng·h/ml. Tulokset olivat pienemmät kuin PAH-aikuispotilailla annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa todettu 8 149 (47) ng·h/ml. Vakaassa tilassa systeeminen altistus oli 10–20 kg painavilla lapsilla 43 %, 20–40 kg painavilla 67 % ja yli 40 kg painavilla 75 % aikuisten systeemisestä altituksesta.

AC-052-365[FUTURE 1] -tutkimuksessa 36:lle 2–11-vuotiaalle PAH-lapsipotilaalle annettiin dispergoituvia tabletteja. Annosriippuvuutta ei todettu, sillä plasman vakaan tilan bosentaanipitoisuudet ja AUC-arvot olivat samankaltaiset suun kautta otetuilla 2 mg/kg ja 4 mg/kg annoksilla (AUC_τ: 3 577 ng·h/ml annoksella 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa ja 3 371 ng·h/ml annoksella 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa). Näiden lasten keskimääräinen altistuminen bosentaanille oli noin puolet aikuisten altistumisesta ylläpitoannoksella 125 mg kahdesti vuorokaudessa, mutta arvoissa oli huomattavaa päällekkäisyyttä aikuisten tulosten kanssa.

AC-052-373 (FUTURE 3) -tutkimuksessa, jossa käytettiin dispergoituvia tabletteja, bosentaanialtistus 2 mg/kg annoksia kahdesti vuorokaudessa saaneilla potilailla oli verrattavissa altitukseen FUTURE 1 -tutkimuksessa. Kokonaispopulaatiossa (n = 31) vuorokausialtistus oli 8 535 ng·h/ml annoksella 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa; AUC_τ oli 4 268 ng·h/ml (CV: 61 %). Potilailla, jotka olivat iältään 3 kk – 2 v, vuorokausialtistus oli 7 879 ng·h/ml; AUC_τ oli 3 939 ng·h/ml (CV: 72 %). Potilailla, jotka olivat iältään 3 kk – 1 v (n = 2), AUC_τ oli 5 914 ng·h/ml (CV: 85 %). 1–2-vuotiailla potilailla (n = 7) AUC_τ oli 3 507 ng·h/ml (CV: 70 %). Yli 2-vuotiailla potilailla (n = 22) vuorokausialtistus oli 8 820 ng h/ml; AUC_τ oli 4 410 ng h/ml (CV: 58 %). Kun bosentaania annettiin 2 mg/kg kolmesti vuorokaudessa, altistus ei suurentunut ja vuorokausialtistus oli 7 275 ng·h/ml (CV: 83 %, n = 27).

BREATHE-3-, FUTURE 1 ja FUTURE 3 -tutkimusten tulosten perusteella näyttää siltä, että altistuminen bosentaanille saavuttaa tasannevaiheen lasten kohdalla pienemmällä lääkannoksella kuin aikuisten kohdalla. Siten annokset yli 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (4 mg/kg kahdesta vuorokaudessa tai 2 mg/kg kolmesti vuorokaudessa) eivät lisää altistumista bosentaanille lapsipotilailla.

Vastasyntyneillä toteutetussa AC-052-391 (FUTURE 4) -tutkimuksessa bosentaanipitoisuudet suurenevät hitaasti ja yhtäjaksoisesti ensimmäisen annosteluvälin ajan, mikä johti pieneen altitukseen (AUC₀₋₁₂ kokoveressä: 288 ng·h/ml, n = 11). Vakaan tilan AUC_τ oli 6 165 ng·h/ml (CV: 133 %, n = 7), joka oli samaa luokkaa kuin altistus PAH-potilailla, jotka saivat valmistetta 125 mg kahdesti vuorokaudessa, kun otetaan huomioon veren ja plasman jakautumissuhde 0,6.

Näiden havaintojen merkitystä maksatoksisuuden suhteen ei tiedetä. Bosentaanin farmakokinetiikkaan eivät vaikuta sukupuoli eikä suoneen annettavan epoprostenolin samanaikainen käyttö.

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (Child–Pugh-luokka A) farmakokinetiikassa ei ole havaittu oleellisia muutoksia. Vakaassa tilassa bosentaanin AUC-arvo oli 9 % suurempi ja aktiivisen metaboliitin, Ro 48-5033:n, AUC-arvo 33 % suurempi lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin.

Keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child–Pugh-luokka B) vaikutusta bosentaanin ja sen ensisijaisen metaboliitin, Ro 48-5033:n, farmakokinetiikkaan arvioitiin tutkimuksessa, johon osallistui 5 potilasta, joilla oli kohonneeseen porttilaskimopaineeseen liittyvä keuhkovaltimoiden verenpainetauti ja Child–Pugh-luokan B maksan vajaatoiminta, sekä 3 potilasta, joilla oli muista syistä johtuva keuhkovaltimoiden verenpainetauti ja normaali maksatoiminta. Potilailla, joilla oli Child–Pugh-luokan B maksan vajaatoiminta, bosentaanin vakaan tilan AUC-arvon keskiarvo

(95 %:n luottamusväli [lv]) oli 360 (212–613) ng h/ml eli 4,7 kertaa suurempi ja aktiivisen metaboliitin, Ro 48-5033:n, AUC-arvon keskiarvo (95 %:n lv) taas 106 (58,4–192) ng h/ml eli 12,4 kertaa suurempi kuin maksatoiminnaltaan normaaleilla potilailla (joilla bosentaanin AUC-arvon keskiarvo [95 %:n lv] oli 76,1 [9,07–638] ng h/ml ja Ro 48-5033:n AUC-arvon keskiarvo [95 %:n lv] taas 8,57 [1,28–57,2] ng h/ml). Mukaan otettujen potilaiden määrä oli pieni ja vaihtelu suurta. Nämä tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että altistus bosentaanille ja sen ensisijaiselle metaboliitille, Ro 48-5033:lle, suurenee huomattavasti, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B).

Bosentaanin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu Child–Pugh-luokan C maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Bosentaanin käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta eli joiden Child–Pugh-luokka on B tai C (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma 15–30 ml/min) plasman bosentaanipitoisuus pieneni noin 10 %. Näillä potilailla bosentaanin metaboliittien pitoisuudet plasmassa suurenevät noin kaksinkertaisiksi verrattuna tutkimushenkilöihin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Dialyysihoidosta saavista potilaista ei ole erityistä kliinistä kokemusta. Bosentaanin fysikaaliskemiallisten ominaisuuksien ja voimakkaan proteiiniin sitoutumisen perusteella sen ei odoteta poistuvan verenkierrosta merkitsevässä määrin dialyysin vaikutuksesta (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaksivuotinen hiirillä tehty karsinogeenisuustutkimus osoitti hepatosellulaaristen adenoomien ja karsinoomien esiintyvyyden lisääntyneen koirilla, mutta ei naarailla, kun plasman bosentaanipitoisuus oli noin 2–4-kertainen ihmisellä hoitoannoksilla saavutettavaan pitoisuuteen nähden. Rotilla kahden vuoden ajan suun kautta annettu bosentaani sai aikaan pienen, merkitsevän kilpirauhasen follikulaarisolujen adenoomien ja karsinoomien esiintyvyyden lisääntymisen koirilla, mutta ei naarailla, kun pitoisuus plasmassa oli noin 9–14-kertainen ihmisellä hoitoannoksilla saavutettavaan pitoisuuteen verrattuna. Genotoksisuuskokeissa bosentaani oli negatiivinen. Bosentaanin todettiin aiheuttavan lievää kilpirauhashormonien epätasapainoa rotilla. Ihmisellä bosentaanin vaikutuksesta kilpirauhasen toimintaan (tyroksiini, TSH) ei kuitenkaan ollut näyttöä.

Bosentaanin vaikutusta mitokondrioiden toimintaan ei tunneta.

Bosentaanin on osoitettu olevan teratogeeninen rotilla silloin, kun sen pitoisuus on plasmassa yli 1,5-kertainen ihmisellä hoitoannoksilla saavutettavaan pitoisuuteen verrattuna. Teratogeeniset vaikutukset, kuten pään ja kasvojen sekä suurten suonten epämuodostumat, olivat annosriippuvaisia. Koska samankaltaisia epämuodostumia on havaittu muiden ET-reseptoriantagonistien yhteydessä ja ET-poistogeenisillä (knock-out) hiirillä, voidaan olettaa, että kyseessä on lääkeryhmän luokkavaikutus. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on noudatettava asianmukaista varovaisuutta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.6).

Endoteliinireseptoriantagonistien pitkäaikaiseen antoon on liittynyt kivesten siementiehyiden atrofiaa ja hedelmällisyyden heikentymistä jyrksijöillä.

Koiras- ja naarasrotilla tehdyissä fertiilitutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia siittiöiden lukumäärään, liikkuvuuteen tai elinkykyisyyteen eikä rottien parittelusuoritukseen tai fertiilitettiin, kun altistukset olivat koirilla 21-kertaiset ja naarailla 43-kertaiset ihmisellä hoitoannoksilla saavutettavaan pitoisuuteen verrattuna. Niillä ei myöskään ollut haittavaikutuksia alkionkehitykseen ennen implantaatiota tai sen aikana.

Kivesten siementiehyiden atrofian ilmaantuvuus lisääntyi hieman rotilla, joille annettiin bosentaania suun kautta alimmillaan 125 mg/kg/vrk (noin nelinkertaisesti verrattuna ihmisen suurimpaan

suositusannokseen ja pienimpiin tutkittuihin annoksiin) kahden vuoden ajan mutta vähemmän kuin 1 500 mg/kg/vrk (noin 50-kertaisesti verrattuna ihmisen suurimpaan suositusannokseen) 6 kuukauden ajan. Toksisuustutkimuksessa nuorille rotille annettiin hoitoa päivästä 4 post partum aikuisikään asti. Nuorilla rotilla havaittiin kivesten ja lisäkivesten absoluuttisen painon pienenemistä ja siittiöiden määrän vähenemistä lisäkiveksissä vieroituksen jälkeen. NOAEL-taso (taso, jolla ei esiintynyt havaittavia haittavaikutuksia) oli vastaavasti 21-kertainen (päivänä 21 post partum) ja 2,3-kertainen (päivänä 69 post partum) verrattuna ihmisen terapeuttiseen altistukseen.

Yleiseen kehitykseen, kasvuun, sensoriseen ja kognitiiviseen toimintaan ja lisääntymistoimintoihin ei kuitenkaan havaittu kohdistuneen vaikutuksia, kun altistus oli 7-kertainen (koiraat) ja 19-kertainen (naaraat) verrattuna ihmisen terapeuttiseen altistukseen päivänä 21 post partum. Aikuisiällä (päivänä 69 post partum) ei havaittu bosentaanin aiheuttamia vaikutuksia, kun altistus oli 1,3-kertainen (koiraat) ja 2,6-kertainen (naaraat) verrattuna PAH-lapsipotilaiden terapeuttiseen altistukseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Maissitärkkelys

Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Povidoni

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Triasetiini

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaukset

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

PVC/PE/PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Alumiini/alumiini- ja PVC/PE/PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset, joissa 14 kalvopäällysteistä tablettia.

Bosentan Accord 62,5 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana 14, 56 tai 112 kalvopäällysteisen tabletin pakkauksina.

Bosentan Accord 125 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana 56 tai 112 kalvopäällysteisen tabletin pakkauksina.

Alumiini/alumiini- ja PVC/PE/PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset, joissa 10 kalvopäällysteistä tablettia.

Bosentan Accord 125 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana 120 kalvopäällysteisen tabletin pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

62,5 mg: 31860
125 mg: 31859

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.03.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 03.09.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.09.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bosentan Accord 62,5 mg filmdragerade tabletter
Bosentan Accord 125 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 62,5 mg bosentan (som monohydrat).
Varje filmdragerad tablett innehåller 125 mg bosentan (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett:

62,5 mg: Ljusorange, rund, ca 6,20 mm i diameter, bikonvex filmdragerad tablett med ”IB1”präglat på ena sidan och den andra sidan är helt jämn.

125 mg: Ljusorange, oval, ca 11,00 mm lång, 5,00 mm bred, bikonvex filmdragerad tablett med ”IB2”präglat på ena sidan och den andra sidan är helt jämn.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

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

Dosering

Pulmonell arteriell hypertension

Behandling skall endast inledas och monitoreras av läkare med erfarenhet av att behandla PAH. Ett patientkort med viktig säkerhetsinformation som patienterna behöver känna till före och under behandling med Bosentan Accord finns i förpackningen.

Vuxna

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

Pediatrisk population

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

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

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

I händelse av klinisk försämring av PAH

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

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

Avbrytande av behandling

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

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

Systemisk skleros och pågående sjukdom med digitala sår

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

Ett patientkort med viktig säkerhetsinformation som patienterna behöver känna till före och under behandling med Bosentan Accord finns i förpackningen.

Vuxna

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

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

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

Pediatrisk population

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

Speciella grupper

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

Leverfunktion

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

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

Rekommendation vid ALAT/ASAT-ökningar

ALAT/ASAT-nivåer Behandlings- och kontrollrekommendationer

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

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

Återinsättande av behandlingen

Återinsättande av behandlingen med Bosentan Accord skall bara övervägas om de potentiella fördelarna med behandlingen med Bosentan Accord överväger de potentiella riskerna och när leveraminotransferasnivåerna ligger inom de värden de hade innan behandlingen. Diskussion med hepatolog rekommenderas. Ett återinsättande måste följa de riktlinjer som anges i avsnitt 4.2.

Aminotransferasnivåerna måste kontrolleras inom 3 dagar efter återinsättande av behandling, därefter efter ytterligare 2 veckor och sedan i enlighet med rekommendationerna ovan.

ULN = Upper Limit of Normal (övre normalgränsen)

Hemoglobinkoncentration

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

Kvinnor i fertil ålder

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

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

För ytterligare information se avsnitt 4.5 och 4.6.

Pulmonell veno-ocklusiv sjukdom

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

Patienter med pulmonell arteriell hypertension och samtidig vänsterkammarsvikt

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

Pulmonell arteriell hypertension relaterad till HIV-infektion

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

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

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

Samtidig användning med andra läkemedel

Samtidig användning av bosentan med ciklosporin A är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5). Samtidig behandling av bosentan med glibenklamid, flukonazol och rifampicin rekommenderas inte. För ytterligare information se avsnitt 4.5.

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol eller ritonavir) och en CYP2C9-hämmare (t.ex. vorikonazol) med bosentan.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

relevant.

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Kvinnor i fertil ålder

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

Amning

Det är inte känt om bosentan utsöndras i bröstmjolk. Amning rekommenderas inte under behandling med bosentan.

Fertilitet

Djurstudier har visat effekter på testiklarna (se avsnitt 5.3). I en klinisk studie där man undersökt effekterna av bosentan på testikelfunktionen hos manliga PAH-patienter hade sex av 24 försökspersoner (25 %) en minskad spermakonzentration på minst 50 % från baseline efter 6 månaders behandling med bosentan. Baserat på dessa fynd och på prekliniska uppgifter kan man inte utesluta att bosentan kan ha skadliga effekter på spermatogenesisen hos män. Långsiktig påverkan på fertiliteten hos manliga barn efter behandling med bosentan kan inte uteslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

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

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi, minskat hemoglobin (se avsnitt 4.4)
	Okänd	Anemi eller minskning i hemoglobin som kräver transfusion av röda blodkroppar ¹
	Mindre vanliga	Trombocytopeni ¹
	Mindre vanliga	Neutropeni, leukopeni ¹
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighetsreaktioner (inklusive dermatit, pruritus och utslag) ²
	Sällsynta	Anafylaxi och/eller angioödem ¹
Centrala och perifera Nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk ³
	Vanliga	Synkope ^{1,4}
Hjärtat	Vanliga	Hjärtklappning ^{1,4}
Blodkärl	Vanliga	Blodvallning
	Vanliga	Hypotoni ^{1,4}
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Nästappa
Magtarmkanalen	Vanliga	Gastroesofageal reflexsjukdom Diarré
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Onormala leverfunktionsprover (se avsnitt 4.4)
	Mindre vanliga	Förhöjningar i aminotransferaser i samband med hepatit (inklusive eventuell försämring av underliggande hepatit) och/eller ikterus ¹ (se avsnitt 4.4)
	Sällsynta	Levercirrhos, leversvikt ¹
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Erytem

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Allmänna symtom och/eller symtom vid Administreringsstället	Mycket vanliga	Ödem, Vätskeretention ⁵
Ögon	Ingen känd frekvens	Dimsyn

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

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

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

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

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

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

Pediatrik population

Icke-kontrollerade kliniska studier hos barn

Säkerhetsprofilen i den första pediatrika icke-kontrollerade studien som utfördes med den filmdragerade tabletten (BREATHE-3; n=19, medianålder 10 år [åldersintervall 3-15 år], öppen studie, bosentan 2 mg/kg två gånger dagligen, behandlingstid 12 veckor; FUTURE 1: n=36, bosentan 2 mg/kg två gånger dagligen under 4 veckor, följt av 4 mg/kg två gånger dagligen, behandlingstid 12 veckor) liknade den som sågs i de pivotala studierna hos vuxna patienter med PAH. I BREATHE-3 var de vanligaste biverkningarna blodvällning (21 %), huvudvärk och onormala leverfunktionsprover (16 % vardera).

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

Säkerhetsprofilen i denna poolade analys av icke-kontrollerade pediatrika studier liknar den som observerats i de pivotala studierna på vuxna patienter med PAH förutom infektioner som rapporterades mer frekvent jämfört med vuxna (69,0 % jämfört med 41,3 %). Den här skillnaden i infektionsfrekvens kan delvis bero på att medianvärdet för exponeringen för den pediatrika behandlingsgruppen var längre (medianvärde 71,8 veckor) jämfört med behandlingstiden för den vuxna behandlingsgruppen (medianvärdet 17,4 veckor). De vanligaste biverkningarna var infektioner i de övre luftvägarna (25 %), pulmonieell (arteriell) hypertension (20 %), nasofaryngit (17 %), pyrexi (15 %), kräkningar (13 %), bronkit (10 %), buksmärta (10 %) och diarré (10 %). Det förekom inga relevanta skillnader i biverkningsfrekvens för patienter som var äldre och yngre än 2 år, detta är emellertid endast baserat på 21 barn som var yngre än 2 år, varav 6 patienter som var mellan 3 månader och 1 års ålder. Biverkningar som leverabnormaliteter och anemi/hemoglobinminskning inträffade hos 9 % respektive 5 % av patienterna.

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

Laboratorieavvikelser

Levertestavvikelser

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

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

I de 20 sammanställda placebo-kontrollerade studierna observerades ökningarna i leveraminotransferaser med 3 x ULN hos 11,2 % av bosentanbehandlade patienter, jämfört med 2,4 % av placebobehandlade patienter. Förhöjningar till ≥ 8 x ULN sågs hos 3,6 % av de bosentan-behandlade patienterna och 0,4 % av de placebo-behandlade patienterna. Förhöjningar av aminotransferaser åtföljda av förhöjt bilirubin (≥ 2 x ULN) utan tecken på gallvägsobstruktion hos 0,2 % (5 patienter) av de bosentanbehandlade patienterna och 0,3 % (6 patienter) på placebo.

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

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

Hemoglobin

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Bosentan har administrerats som enstaka dos på upp till 2400 mg till friska personer och i doser på upp till 2000 mg/dag i 2 månader till patienter med en annan sjukdom än pulmonell hypertension. Den vanligaste biverkningen var huvudvärk med lätt till måttlig intensitet.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

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

Effekt

Djurmodeller

I djurmodeller av pulmonell hypertension minskade kronisk oral administrering av bosentan det

pulmonella vaskulära motståndet och reverserade den pulmonella vaskulära och högerventrikulära hypertrofin. I en djurmodell av pulmonell fibros minskade bosentan avlagring av kollagen i lungorna.

Effekt hos vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension

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

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

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

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

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

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

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

I en randomiserad, dubbelblind, multicenter, placebo-kontrollerad studie (AC-052-364; EARLY), fick 185 PAH-patienter i WHO funktionsklass II (med en 6-minuters gångsträcka vid baseline på 435 meter) bosentan 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor följt av 125 mg två gånger dagligen

(n = 93), eller placebo (n = 92) under 6 månader. Inkluderade patienter var naiva avseende PAH-behandling (n = 156) eller stod på en stabil dos sildenafil (n = 29). De två primära endpoints var procentuell förändring från baseline av PVR och förändring från baseline av 6-minuters gångsträcka jämfört med månad 6 för behandlingsgruppen jämfört med placebo. Tabellen nedan beskriver de i protokollet fördefinierade analyserna.

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

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

Behandling med bosentan associerades med en minskning i frekvensen av klinisk försämring, definierad som ett sammansatt mått av symtomatisk progression, sjukhusinläggning p.g.a. PAH och död, jämfört med placebo (proportionell riskreduktion 77 %, 95 % konfidensintervall [CI] 20 %-94 %, p = 0.0114). Behandlingseffekten drevs av en förbättring i komponenten symtomatisk progression. En sjukhusinläggning p.g.a. försämring i PAH kunde noteras i bosentangruppen jämfört med tre sjukhusinläggningar i placebogrupper. Endast en patient dog i vardera behandlingsgruppen under den 6 månader långa dubbelblinda studieperioden, och därför kan ingen slutsats dras gällande överlevnad.

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

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

En öppen, icke-jämförande studie (AC-052-362; BREATHE4) genomfördes på 16 patienter med PAH, WHO funktionsklass III, relaterad till HIV-infektion. Patienterna behandlades med bosentan 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor följt av 125 mg två gånger dagligen i ytterligare 12 veckor. Efter 16 veckors behandling visades signifikanta förbättringar i ansträngningskapacitet: i genomsnitt ökade 6-minuters-gångsträckan med +91,4 meter, från 332,6 meter i genomsnitt vid studiestart ($p < 0,001$). Ingen formell slutsats kan dras gällande bosentans påverkan på antiretrovirala mediciners effekt (se även avsnitt 4.4).

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

Studier utförda på barn med pulmonell arteriell hypertension

BREATHE-3 (AC-052-356)

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

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

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

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

FUTURE 3 (AC-052-373)

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

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

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

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

FUTURE 4 (AC-052-391)

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

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

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

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

Kombination med epoprostenol

Kombinationen av bosentan och epoprostenol har studerats i två studier: AC-052-355 (BREATHE-2) och AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 var en multicenter, randomiserad, dubbel-blind, parallell -grupps studie av bosentan jämfört med placebo hos 33 patienter med uttalad PAH som samtidigt erhöll epoprostenol behandling. AC-052-356 var öppen och icke-kontrollerad; 10 av de 19

pediatriska patienterna behandlades samtidigt med bosentan och epoprostenol under 12-veckors studien. Säkerhetsprofilen av kombinationen var ej skild från den som kan förväntas vid behandling med varje enskild komponent och kombinationsterapi var vältolererad hos barn och vuxna. Den kliniska fördelen med kombination har ej visats.

Systemisk skleros med digitala sår

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

Absorption

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

Distribution

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

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

Metabolism och eliminering

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

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

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

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

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

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

Farmakokinetik i speciella populationer

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

Barn

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

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

I en studie AC-052-365 (FUTURE 1) administrerades dispergerbara tabletter hos 36 barn med PAH i åldersgruppen 2-11 år. Ingen dosproportionalitet sågs då plasmakoncentrationerna av bosentan vid steady-state och AUC var likvärdiga vid orala doser på 2 och 4 mg/kg (AUC_τ: 3,577 ng·h/ml för 2 mg/kg två gånger dagligen och 3,371 ng·h/ml för 4 mg/kg två gånger dagligen). Den genomsnittliga exponeringen för bosentan hos barn var ungefär hälften av exponeringen hos vuxna vid 125 mg två gånger dagligen som underhållsdos men visade en stor överlappning med resultaten hos vuxna.

I studie AC-052-373 [FUTURE 3] som utvärderade dispergerbara tabletter var exponeringen av bosentan hos patienter som behandlades med 2 mg/kg två gånger dagligen jämförbar med exponeringen i FUTURE 1-studien. I den totala populationen (n=31) resulterade 2 mg/kg två gånger dagligen i en daglig exponering av 8535 ng h/ml; AUC_τ var 4268 ng·h/ml (CV: 61 %). Hos patienter

mellan 3 månader och 2 års ålder var den dagliga exponeringen 7879 ng·h/ml; AUC_{τ} var 3939 ng·h/ml (CV: 72 %). Hos patienter mellan 3 månader till 1 års ålder (n=2), var AUC_{τ} 5914 ng·h/ml (CV: 85 %) och hos patienter 1 till 2 år (n=7) var AUC_{τ} 3507 ng·h/ml (CV: 70 %). Hos patienter som var äldre än 2 år (n=22) var den dagliga exponeringen 8820 ng·h/ml; AUC_{τ} var 4410 ng·h/ml (CV: 58 %). Dosering med 2 mg/kg bosentan tre gånger dagligen ökade inte exponeringen, daglig exponering var 7275 ng·h/ml (CV: 83 %, n=27).

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Bosentans effekt på mitokondriefunktion är okänd.

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

Utveckling av testikulär tubulär atrofi och försämrad fertilitet har kopplats samman med kronisk administrering av endotelin-receptor-agonister i råttor.

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

Något ökad incidens för testikulär tubulär atrofi sågs hos råttor som fått bosentan oralt i doser så låga som 125 mg/kg/dag (ungefär 4 gånger den högsta rekommenderade dosen för människor (MRHD) och den lägsta dosen som testats) under två år men inte vid doser så höga som 1500 mg/kg/dag (ungefär 50 gånger så mycket som MRHD) under 6 månader. I en toxicitetsstudie på juvenila råttor då råttor behandlades från dag 4 *post partum* till vuxen ålder såg man en minskning av absolut testikelvikt och bitestiklar och minskat antal spermier i bitestiklarna efter avvänjning. NOAEL var 21 gånger (vid dag 21 *post partum*) och 2,3 gånger (dag 69 *post partum*) den mänskliga terapeutiska exponeringen. Ingen effekt på allmän utveckling, tillväxt, sensorisk- och kognitiv funktion och fortplantningsförmåga sågs vid 7 (hanar) och 19 (honor) gånger mänsklig terapeutisk exponering vid dag 21 *post partum*. Vid vuxen ålder (dag 69 *post partum*) sågs ingen effekt på bosentan vid 1,3 (hanar) och 2,6 (honor) gånger den terapeutiska exponeringen hos barn med PAH.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Majsstärkelse

Pregelatiniserad stärkelse (majs)

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Povidon

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos

Triacetin
Talk
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Aluminium-aluminiumblisterkarta
Inga särskilda förvaringsförhållanden.

PVC/PE/PVDC-aluminiumblisterkarta
Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium-aluminiumblisterkarta och PVC/PE/PVDC-aluminiumblisterkarta med 14 filmdragerade tabletter.

Bosentan Accord 62,5 mg filmdragerade tabletter finns tillgängliga i förpackningar innehållandes 14, 56 eller 112 filmdragerade tabletter.

Bosentan Accord 125 mg filmdragerade tabletter finns tillgängliga i förpackningar innehållandes 56 eller 112 filmdragerade tabletter.

Aluminium-aluminiumblisterkarta och PVC/PE/PVDC-aluminiumblisterkarta med 10 filmdragerade tabletter.

Bosentan Accord 125 mg filmdragerade tabletter finns tillgängliga i förpackningar innehållandes 120 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62,5 mg: 31860

125 mg: 31859

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10.03.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 03.09.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.09.2022