

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bosentan Orion 62,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Bosentan Orion 125 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää bosentaanimonohydraattia määrän, joka vastaa 62,5 mg bosentaania.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää bosentaanimonohydraattia määrän, joka vastaa 125 mg bosentaania.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

#### *Bosentan Orion 62,5 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Oranssin-valkoisen väriset, pyöreät (halkaisija: 6,1 mm), kaksoiskuperat, kalvopäällysteiset tabletit, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu 'K' ja vastakkaiselle puolelle '21'.

#### *Bosentan Orion 125 mg kalvopäällysteiset tabletit*

Oranssin-valkoisen väriset, soikeat, kaksoiskuperat, kalvopäällysteiset tabletit, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu 'K' ja vastakkaiselle puolelle jakourteella erotettuna '22'. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin. Koko on 11,2 mm x 5,2 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

WHO:n toimintakykyluokkaan III kuuluvien potilaiden keuhkovaltimoiden verenpainetaudin (pulmonary arterial hypertension, PAH) hoitoon fyysisen suorituskyvyn parantamiseksi ja oireiden lievittämiseksi.

Teho on osoitettu:

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

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

Bosentan Orion on tarkoitettu myös vähentämään sormiin kehittyvien uusien haavaumien määrää potilailla, joilla on systeeminen skleroosi ja parhaillaan käynnissä oleva sormien haavaumatauti (ks. kohta 5.1).

Valmistetta saa toimittaa ainoastaan keuhkosairauksien, kardiologian, reumatologian tai sisätautien erikoislääkärin tai hänen valvonnassaan sairaalan poliklinikalla tai osastolla toimivan lääkärin määräyksellä.

## **4.2 Annostus ja antotapa**

### Antotapa

Tabletit otetaan suun kautta aamuisin ja iltaisin, joko ruoan kanssa tai ilman. Kalvopäällysteiset tabletit niellään veden kanssa.

### Annostus

#### Keuhkovaltimoiden verenpainetauti

Hoito tulee aloittaa ainoastaan keuhkovaltimoiden verenpainetaudin hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä ja valvonnassa.

#### Aikuiset

Aikuispotilaille Bosentan Orion -hoito aloitetaan 62,5 mg:n annoksella kaksi kertaa vuorokaudessa neljän viikon ajan, minkä jälkeen annos suurennetaan ylläpitoannokseen 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Samaa suositusta noudatetaan, jos Bosentan Orion -hoito aloitetaan uudelleen hoitotauon jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### Pediatriset potilaat

Pediatrisista tutkimuksista saadut farmakokineettiset tiedot osoittavat, että bosentaanin pitoisuus 1–15-vuotiaiden PAH-lapsipotilaiden plasmassa oli keskimäärin pienempi kuin aikuispotilailla ja että pitoisuus ei suurene, vaikka bosentaaniannosta suurennetaan yli annoksen 2 mg/kg tai annosväliä tihennetään kahdesti vuorokaudessa tapahtuvasta annosta kolmeen kertaan vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Annoksen suurentamisella tai annosvälin tihentämisellä ei todennäköisesti saavuteta kliinistä lisähyötyä.

Näiden farmakokineettisten tulosten perusteella vähintään 1-vuotiaiden PAH-lapsipotilaiden suositeltava aloitus- ja ylläpitoannos on 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 tai 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 hyödyt ja riskit ja ottaa huomioon, että maksatoksisuus on annosriippuvaista (katso kohdat 4.4. ja 5.1).

### *Hoidon lopettaminen*

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

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

### Systeeminen skleroosi, johon liittyy parhaillaan käynnissä oleva sormien haavaumatauti

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

### Aikuiset

Bosentan Orion -hoito 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 Bosentan Orion -hoito aloitetaan uudelleen hoitotauon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Kontrollidusta 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 hyödyt ja riskit on arvioitava huolellisesti ja tällöin on otettava huomioon bosentaanin maksatoksisuus (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

### Pediatriset potilaat

Tietoja valmisteen käytön tehosta ja turvallisuudesta alle 18-vuotiaille potilaille ei ole.

Farmakokineettisiä tietoja Bosentan Orion -valmisteesta tätä tautia sairastavilla nuorilla lapsilla ei ole.

### Erityisryhmät

#### *Maksan vajaatoiminta*

Bosentaanihoito on vasta-aiheinen, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4. ja 5.2). Lievää maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka A) sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa (katso kohta 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-vuotiaille potilaille 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 (katso kohta 5.2)
- Maksan aminotransferaasien eli aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) ja/tai alaniiniaminotransferaasin (ALAT) lähtöarvot ovat yli kolminkertaiset viitearvojen ylärajaan nähden (katso kohta 4.4)
- Siklosporiini A:n samanaikainen käyttö (katso kohta 4.5)
- Raskaus (ks. kohta 4.4 ja 4.6)
- Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää (katso kohdat 4.4, 4.5 ja 4.6).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bosentaanin tehoa vaikeaa keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastaville potilaille ei ole osoitettu. Siirtymistä taudin vaikeassa vaiheessa suositeltavaan hoitoon (esim. epoprostenolihoito) on harkittava, mikäli potilaan kliininen tila huononee (katso kohta 4.2).

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

Bosentan Orion -hoito tulee aloittaa ainoastaan, mikäli systeeminen systolinen verenpaine on yli 85 mmHg.

Bosentan Orion -hoidon 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. Maksaesityymiarvojen muutoksia esiintyy tyypillisesti ensimmäisten 26 hoitoviikon aikana, mutta niitä voi esiintyä myös myöhemmin hoidon aikana (katso kohta 4.8). Kohonneet arvot saattavat osittain johtua sappisuolojen 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 mahdollista vaikeaa maksavauriota tai immunologisia mekanismeja ei voida sulkea pois. Maksan toimintahäiriön riski saattaa lisääntyä myös, jos sappisuolojen kuljettajaa estäviä lääkkeitä, kuten rifampisiinia, glibenklamidia ja siklosporiini A:ta (katso 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 Bosentan Orion -hoidon ajan. Maksan aminotransferaasipitoisuudet on mitattava myös 2 viikkoa mahdollisen annoksen suurentamisen jälkeen.**

#### Suosituksia kohonneiden ALAT/ASAT-pitoisuuksien varalta

**ALAT/ASAT  
-pitoisuudet**

> 3 ja ≤ 5 × ULN

#### **Hoito- ja seurantasuosituksia**

Tulos on varmistettava toisella maksakokeella. Jos tulos varmistuu, on potilaskohtaisesti päätettävä, jatketaanko Bosentan Orion -hoitoa, kenties pienennetyllä annoksella, vai lopetetaanko Bosentan Orion -hoito (katso

	kohta 4.2). Aminotransferaasipitoisuuksia on seurattava edelleen vähintään kahden viikon välein. Mikäli aminotransferaasiarvot palautuvat hoitoa edeltävälle tasolle, on harkittava Bosentan Orion -hoidon jatkamista tai uudelleenaloittamista seuraavassa kuvattujen ehtojen mukaan.
$> 5 \text{ ja } \leq 8 \times \text{ULN}$	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, on harkittava Bosentan Orion -hoidon uudelleenaloittamista seuraavassa kuvattujen ehtojen mukaan.
$> 8 \times \text{ULN}$	Hoito on lopetettava eikä Bosentan Orion -hoidon 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 Bosentan Orion -hoidon aloittamista uudelleen tule harkita.**

#### Hoidon aloittaminen uudelleen

Bosentan Orion -hoidon aloittamista uudelleen voidaan harkita ainoastaan, mikäli Bosentan Orion -hoidosta 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 (katso kohta 4.8). Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa bosentaaniin liittyvä hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen ei jatkunut 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 vaatinutta anemiaa (ks. kohta 4.8).

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Bosentaani voi estää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehon. Kun otetaan huomioon, että keuhkovaltimoiden verenpainetauti voi pahentua raskauden aikana ja että eläimillä on havaittu teratogeenisuutta:

- Bosentan Orion -hoitoa 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 Bosentan Orion -hoidon 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 (pulmonary veno-occlusive disease)

Verisuonia laajentavien aineiden (pääasiassa prostasykliinien) käytön yhteydessä on raportoitu keuhkopöhöä keuhkolaskimoiden okklusiivisesta sairaudesta kärsivillä potilailla. Tämän vuoksi keuhkolaskimoiden okklusiivisen sairauden mahdollisuus on otettava huomioon, jos PAH-potilaalla on Bosentan Orion -hoidon yhteydessä keuhkopöhön oireita. Markkinoille tulon jälkeisessä haittavaikutusseurannassa keuhkopöhöä on raportoitu harvoin potilailla, joilla on epäilty olevan keuhkolaskimoiden okklusiivinen sairaus ja jotka ovat käyttäneet bosentaania.

### Keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavat potilaat, joilla on samanaikainen vasemman kammion vajaatoiminta

Keuhkoverenpainetaudin lisäksi vasemman kammion vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia. Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]) kuitenkin hoidettiin keskimäärin 1,5 vuoden ajan 1 611 potilasta (804 sai bosentaania ja 807 lumelääkettä), joilla oli vaikea krooninen sydämen vajaatoiminta (chronic heart failure, CHF). 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. Diureettihoidoa on syytä harkita potilaille, joilla on nesteretention merkkejä ennen Bosentan Orion -hoidon aloittamista.

### HIV-infektioon liittyvä keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavat potilaat

Bosentaanin käyttöä on tutkittu kliinisesti vain rajoitetusti 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 proteaasinäköhoitoa, 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 häirtätapahtumien kohonnutta riskiä ei voida poissulkea, kun bosentaania käytetään yhdessä antiretroviraalisen lääkehoidon kanssa. Koska yhteisvaikutukset ovat mahdollisia johtuen bosentaanin CYP450:ttä indusoivasta vaikutuksesta (ks. kohta 4.5), näitä potilaita on myös seurattava tarkoin HIV-infektionsa suhteen, sillä yhteisvaikutus saattaa vaikuttaa antiretroviraalisen lääkehoidon tehoon.

### Keuhkoahtaumatautiin (COPD) liittyvä keuhkovaltimon hypertensiota sairastavat potilaat

Bosentaanin turvallisuutta ja siedettävyyttä tutkittiin valmistelevassa, kontrolloimattomassa 12 viikon tutkimuksessa 11 potilaalla, joilla oli vaikeaan keuhkoahtaumatautiin (GOLD-luokituksen mukainen vaikeusaste III) liittyvä keuhkovaltimon hypertensio. Havaittiin, että minuuttiventilaatio suureni ja happikyllästeisyys laski ja yleisin häirtätapahtuma oli hengenahdistus, joka hävisi, kun bosentaanihoito lopetettiin.

### Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö

Bosentan Orion -tablettien ja siklosporiini A:n samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Bosentan Orion -tablettien käyttö samanaikaisesti glibenklamidin, flukonatsolin tai rifampisiin kanssa ei ole suositeltavaa. Lisätietoa, ks. kohta 4.5.

Sekä CYP3A4-estäjän että CYP2C9-estäjän samanaikaista käyttöä Bosentan Orion -tablettien kanssa pitää välttää (katso kohta 4.5).

Bosentan Orion sisältää natriumia:

Bosentan Orion sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia 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 Bosentan Orion -tabletteja annetaan samanaikaisesti niiden kanssa. Mahdolliset muutokset näiden isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden tehossa on otettava huomioon. Näiden valmisteiden annostusta voi olla syytä muuttaa samanaikaista Bosentan Orion -hoitoa aloitettaessa, annosta muuttaessa tai hoitoa lopetettaessa.

Bosentaani metaboloituu CYP2C9- ja CYP3A4-isoentsyymien kautta. Näiden isoentsyymien esto saattaa suurentaa bosentaanin pitoisuutta plasmassa (katso 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. Tätä yhdistelmää ei suositella. Samasta syystä CYP3A4-estäjän (kuten ketokonatsolin, itraakonatsolin tai ritonaviirin) tai CYP2C9-estäjän (kuten vorikonatsolin) käyttöä samanaikaisesti Bosentan Orion -hoidon kanssa ei suositella.

*Siklosporiini A:* Bosentan Orion -tablettien samanaikainen käyttö siklosporiini A:n (kalsineuriini-inhibiittori) kanssa on vasta-aiheista (katso 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 hepatosyytteihin, 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:* Bosentan Orion -tablettien samanaikaista käyttöä takrolimuusin tai sirolimuusin kanssa ei ole tutkittu ihmisellä, mutta takrolimuusin tai sirolimuusin ja Bosentan Orion -tablettien samanaikainen käyttö saattaa johtaa bosentaanin pitoisuuden kohoamiseen plasmassa samalla tavoin kuin siklosporiini A:n samanaikaisen käytön yhteydessä. Bosentan Orion -tablettien samanaikainen käyttö saattaa pienentää takrolimuusin ja sirolimuusin pitoisuutta plasmassa. Sen vuoksi Bosentan Orion -tablettien ja takrolimuusin tai sirolimuusin käyttöä samanaikaisesti ei suositella. Niillä potilailla, joille tämä yhdistelmä on välttämätön, on seurattava tarkasti Bosentan Orion -hoidon 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 merkittävästi, 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 bosentaanialtistuksen pienemiseen. Kliinisesti merkittävää tehon heikkenemistä ei voida 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 hepatosyyteihin 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 ritonaviirialtistukset pienenevät kliinisesti merkityksettömässä määrin (lopinaviirialtistus noin 14 % ja ritonaviirialtistus noin 17 %). Bosentaanin koko induktiovaikutus ei kuitenkaan ollut välttämättä vielä toteutunut, ja mahdollisuutta, että proteaasineistäjäaltistus 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 ehkäisy menetelmien käyttöä yksinään antoreitistä (suun kautta, injektiona, laastareina tai implantaattina) riippumatta ei katsota luotettavaksi ehkäisy menetelmäksi (katso kohta 4.4 ja 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 seurantaa suositellaan, etenkin bosentaanihoitoa 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  $\beta$ -hydroksihappometaboliitin pitoisuus pieneni 46 %. Simvastatiinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut plasman bosentaanipitoisuuksiin. Kolesteroliarvojen seurantaa 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. Bosentan Orion -annoksen 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 tai 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, annettiin epoprostenoli jatkuvana infuusiona vai ei (katso kohta 5.1).

*Sildenafilfiili:* Annettaessa bosentaania annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (vakaa tila) 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.

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

*Digoksiini:* Käytettäessä bosentaania seitsemän päivän ajan annostuksella 500 mg kaksi kertaa vuorokaudessa 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.

#### Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Eläinkokeissa on todettu lisääntymistoksisuutta (teratogeenisuus, embryotoksisuus, katso kohta 5.3). Bosentaanin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole luotettavaa tietoa. Ihmisille aiheutuvaa mahdollista riskiä ei vielä tunneta. Bosentan Orion -hoito on vasta-aiheista raskauden aikana (katso kohta 4.3).

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ennen Bosentan Orion -hoidon 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 Bosentan Orion -valmisteen käyttö saattaa heikentää mahdollisten farmakokineettisten yhteisvaikutusten vuoksi hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa (katso kohta 4.5). Siksi hormonaalinen ehkäisymenetelmä (kuten tabletit, injektiot, laastarit tai 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 ei ole varmuutta, millaisia ehkäisyneuvoja yksittäiselle potilaalle on annettava, gynekologin konsultointi on suositeltavaa. Hormonaalisten ehkäisymenetelmien luotettavuus saattaa heikentyä Bosentan Orion -hoidon aikana ja on huomioitava, että keuhkoverenpaine saattaa vaikeutua huomattavasti raskauden aikana. Siksi on suositeltavaa tehdä raskaudesta kuukausittain Bosentan Orion -hoidon aikana, jotta raskaus voidaan havaita varhaisessa vaiheessa.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö bosentaani ihmisen rintamaitoon. Imettämistä Bosentan Orion -hoidon aikana ei suositella.

### Hedelmällisyys

Eläinkokeissa todettiin kiveksiin liittyviä vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Tutkimuksessa, jossa tutkittiin bosentaanin vaikutuksia kivestoimintaan miespuolisilla PAH-potilailla, siittiöpitoisuus pieneni lähtötilanteesta vähintään 42 % 8 potilaalla 24:stä 3 tai 6 kuukauden bosentaanin hoidon jälkeen. Näiden löydösten ja prekliinisten tietojen perusteella ei voida sulkea pois bosentaanin mahdollista haitallista vaikutusta spermatogeneesiin miehillä. Poikalapsilla pitkäaikaisvaikutusta hedelmällisyyteen ei voida sulkea pois bosentaanin hoidon jälkeen.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Spesifisiä tutkimuksia Bosentan Orion -hoidon välittömästä vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Bosentan Orion -hoito saattaa kuitenkin aiheuttaa hypotensiota, jonka oireita ovat huimaus, sumentunut näkö tai pyörtyminen, mikä voi vaikuttaa ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

Yhteensä 2 486 potilasta 20 lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joiden käyttöaiheet vaihtelivat, hoidettiin bosentaanilla päiväannosin, jotka vaihtelivat 100 mg:sta 2 000 mg:aan ja 1 838 potilasta hoidettiin lumelääkkeellä. 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 lääkännöksen suuruuteen (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

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	Ilmaantuvuus	Haittatapahtuma
Veri ja imukudos	Yleinen	Anemia, hemoglobiiniarvon pientyminen, (ks. kohta 4.4)
	Tuntematon	Anemia tai hemoglobiiniarvon pientyminen, joka edellyttää punasolusiirtoja <sup>1</sup>
	Melko harvinainen	Trombosytopenia <sup>1</sup> Neutropenia, leukopenia <sup>1</sup>
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyysoireet (mukaan lukien dermatiitti, kutina ja ihottuma) <sup>2</sup>
	Harvinainen	Anafylaksia ja/tai angioödeema <sup>1</sup>
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky <sup>3</sup> ,
	Yleinen	Synkopee <sup>1, 4</sup>
Silmät	Tuntematon	Sumentunut näkö
Sydän	Yleinen	Sydämentykytys <sup>1, 4</sup>
Verisuonisto	Yleinen	Kuumat aallot Hypotensio <sup>1, 4</sup>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Nenän tukkoisuus <sup>1</sup>
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Gastroesofageaalinen refluksisairaus Ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin yleinen	Poikkeavat maksa-arvot (ks. kohta 4.4)
	Melko harvinainen	Kohonneet aminotransferaasiarvot liittyneenä hepatiittiin (myös perussairautena olevan hepatiitin mahdollinen paheneminen) ja/tai ikterukseen <sup>1</sup> (ks. kohta 4.4)
	Harvinainen	Maksakirroosi, maksan vajaatoiminta <sup>1</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Eryteema
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Turvotus, nesteiden kertyminen <sup>5</sup>

<sup>1</sup>Tiedot perustuvat markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin. Esiintymistiheys perustuu lumekontrolloitujen kliinisten tutkimustietojen tilastolliseen mallintamiseen.

<sup>2</sup> 9,9 % bosentaania saaneista potilaista ja 9,1 % lumelääkettä saaneista potilaista raportoi kokeneensa yliherkkyysoireita.

<sup>3</sup> 11,5 % bosentaania saaneista potilaista ja 9,8 % lumelääkettä saaneista potilaista raportoi kokeneensa päänsärkyä.

<sup>4</sup> Nämä reaktiot voivat myös liittyä potilaan sairauteen.

<sup>5</sup> Turvotusta 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 lääkehoitoja. On myös harvoja raportteja maksan vajaatoiminnasta. Nämä tapaukset korostavat, miten 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, bosentaania 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa; hoidon kesto 12 viikkoa) käytettiin kalvopäälysteisiä 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 %). PAH-potilailla toteutettujen kontrolloimattomien pediatristen tutkimusten (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extension; valmistemuotona 32 mg dispergoituva bosentaanitabletti) yhdistetty analyysi koski yhteensä 100 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 infektioita, 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 %), vatsakipu (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 vastasyntynyttä sai bosentaania (dispergoituvia tabletteja) 2 mg/kg annoksina kahdesti 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 mekanismeja ei tarkasti tunneta. Nämä aminotransferaasiarvojen nousut saattavat korjaantua itsestään jatkettaessa Bosentan Orion -hoitoa ylläpitoannoksella tai annoksen pienentämisen jälkeen, mutta hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen saattaa olla tarpeen (katso kohta 4.4).

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

Kontrolloimattomien pediatristen FUTURE 1/2- ja FUTURE 3/Extension -tutkimusten sadan PAH-potilaan yhdistetyssä analyysissä maksan aminotransferaasiarvojen kohoamista  $\geq 3 \times$  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  $\geq 3 \times$  ULN hoidon aikana, mutta yksi hepatiittitapaus ilmeni 3 päivän kuluttua bosentaanihoidon päättymisestä.

### Hemoglobiini

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

Kontrolloimattomien pediatristen 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

## 4.9 Yliannostus

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

Suuri yliannostus voi johtaa huomattavaan verenpaineen laskuun, joka vaatii aktiivista kardiovaskulaarista tukihoitoa. Valmisteen markkinoilletulon 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 kaksoisendoteliinireseptoriantagonisti (endothelin receptor antagonist, ERA), jolla on affiniteettiä sekä endoteliini A- että B- ( $ET_A$  ja  $ET_B$ ) reseptoreihin. Bosentaani pienentää sekä keuhkojen että systeemisen verenkierron verisuonivastusta, jolloin sydämen minuuttitilavuus 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-ilmiotä. 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 endoteliinireseptoriantagonismin 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 ( $K_i = 4,1\text{--}43$  nanomoolia) kuin  $ET_B$ -reseptoreihin ( $K_i = 38\text{--}730$  nanomoolia). Bosentaani on spesifisesti ET-reseptoriantagonistinen 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 keuhkoverenpainetautia 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 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 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 merkitsevästi. 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 merkitseviä, 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 minuuttitilavuusindeksin merkitsevään suurenemiseen, mihin liittyy 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 kokonaisuutokset olivat kummankin tutkimuksen aikana merkitsevästi paremmat bosentaanihoitoa saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin. Bosentaanihoitoa saaneiden potilaiden kliininen tila oli viikolla 28 huonontunut merkitsevästi 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 verenpainetautiä 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 keuhkoverisuonivastuksessa (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 <sup>5</sup> )		Kuuden minuutin kävelymatka (metriä)	
	Lumelääke (n = 88)	Bosentaani (n = 80)	Lumelääke (n = 91)	Bosentaani (n = 86)
Lähtötilanne; keskiarvo (keskihajonta)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Muutos lähtötilanteesta; keskiarvo (keskihajonta)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Hoitovaikutus	-22,6 %		19	
95 % :n luottamusväli	-34, -10		-4, 42	
p-arvo	< 0,0001		0,0758	

PVR = keuhkoverenkierron vastus

Bosentaanihoitoon liittyi kliinisten pahenemisjaksojen määrän vähenemistä, mikä määriteltiin sekä oireiden etenemisen, primaarista keuhkovaltimoiden verenpainetaudista johtuvan sairaalahoidon että kuoleman yhdistelmänä, lumelääkehoitoon verrattuna (riskin suhteellinen pieneneminen 77 %, 95 % :n luottamusväli 20–94 %, p = 0,0114). Hoitovaikutusta ohjasi oireiden etenemisen osa-alueella havaittu tilan paraneminen. Bosentaaniryhmässä yksi potilas ja lumelääkeryhmässä kolme potilasta joutui sairaalahoitoon primaariin keuhkovaltimoiden verenpainetaudin pahenemisen vuoksi. Kummassakin hoitoryhmässä oli yksi kuolemantapaus kuuden kuukauden mittaisen kaksoissokkoutetun tutkimusjakson aikana eikä eloonjäämistä 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 ± 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 prostanooidilääkityksen aloittaminen suoneen 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 suntti). Tutkimuksen päätarkoituksena oli osoittaa, että bosentaani ei pahenna hypoksemiaa. 16 viikon jälkeen keskimääräinen happisaturaatio kasvoi bosentaaniryhmässä 1,0 %:lla (95 % CI -0,7–2,8 %) verrattuna lumelääkeryhmään (n = 17 potilasta), 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 plasebokorjattu 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 ± 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 (katso 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, bosentaanihoitoa saaneista 235 potilaasta selvitettiin kuitenkin pitkän ajan elossaolotilanne. Bosentaanialtistuksen keskimääräinen kesto oli 1,9 ± 0,7 vuotta (min.: 0,1 vuotta, maks.: 3,3 vuotta) ja potilaita seurattiin keskimäärin 2,0 ± 0,6 vuotta. Useimmilla potilailla (72 %) todettiin primaarinen keuhkoverenpainetauti (primary pulmonary hypertension, PPH) ja useimmat (84 %) kuuluivat WHO-toimintakykyluokkaan III. Tässä kokonaispopulaatiossa elossaolon Kaplan–Meier-arvio yhden vuoden kuluttua bosentaanihoidon aloittamisesta oli 93 % ja kahden vuoden kuluttua 84 %. Elosaoloarviot olivat pienempiä alaryhmässä, jossa potilaat sairastivat systeemisen skleroosin seurauksena kehittyneitä keuhkovaltimoiden verenpainetautia. Epoprostenolihoito aloittaminen 43 potilaalle 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 3–15-vuotiasta lasta. Tutkimusasetelma oli suunniteltu ensisijaisesti farmakokineettiseksi tutkimukseksi (katso 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 potilasta, 79 %) tai luokkaan III (n = 4 potilasta, 21 %). 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.

Hemodynaamikka mitattiin 17 potilaalta. Sydämen minuuttitilavuusindeksi suureni lähtötilanteeseen verrattuna 0,5 l/min/m<sup>2</sup>, keskimääräinen keuhkovaltimopaine pieneni 8 mmHg ja keuhkoverenkierron vastus (PVR) väheni keskimäärin 389 dyn·sec·cm<sup>-5</sup>. 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 potilasta, 64 %) tai luokkaan III (n = 13 potilasta, 36 %). FUTURE 1 -tutkimuksessa tutkimushoitoaltistuksen mediaani oli 13,1 viikkoa (vaihteluväli: 8,4–21,1). Potilaista 33:lla hoitoa jatkettiin dispergoituvilla bosentaanitabeleilla annoksella 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa kontrolloimattomassa FUTURE 2 -jatkovaiheessa, jossa kokonaisuhoiton 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:n 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 ≥ 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 sentraaliseen oikovirtaukseen, mukaan lukien Eisenmengerin oireyhtymään, liittyvä PAH ja synnynnäinen sydänsairaus (13 %). Tutkimushoidon alussa potilaat kuuluivat WHO:n toimintakykyluokkaan I (n = 19 potilasta, 29 %), luokkaan II (n = 27 potilasta, 42 %) tai luokkaan III (n = 18 potilasta, 28 %). Tutkimukseenottoajankohtana potilaat saivat PAH-lääkitystä (useimmin pelkkää PDE-5:n estäjää [sildenafilia] [35,9 %], pelkkää bosentaania [10,9 %] ja bosentaanin, iloprostin ja sildenafilin yhdistelmää 10,9 % potilaista). 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) hoitojakson 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 ilman tapahtumia 24 viikon kohdalla oli 96,9 % kahdesti vuorokaudessa -ryhmässä ja 96,7 % kolmesti vuorokaudessa -ryhmässä.

Annostuksella 2 mg/kg kolmesti vuorokaudessa kliinisestä hyödystä 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-hoitoon vieroittamiseen kuluneen ajan mediaani oli bosentaaniryhmässä 3,7 päivää (95 % lv 1,17, 6,95) ja lumeryhmässä 2,9 päivää (95 % lv 1,26, 4,23) (p = 0,34).
- Täydelliseen mekaanisesta ventilaatiosta vieroittamiseen kuluneen ajan mediaani oli bosentaaniryhmässä 10,8 päivää (95 % lv 3,21, 12,21 päivää) ja lumeryhmässä 8,6 päivää (95 % lv 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 verenpainetauti 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 bosentaanin hoidon 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 systeemisen skleroosin 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 lumelääkehoidon 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 paranemisnopeuteen.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Bosentaanin farmakokinetiikkaa on tutkittu lähinnä terveillä tutkimushenkilöillä. Vähäiset tiedot osoittavat, että bosentaanialtistus on aikuisilla keuhkovaltimoiden verenpainetautiä 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 suurenevat 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 % prosenttiin 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 sappisuolojen kuljettajaa maksasoluviljelmissä *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 aikuispopulaatioissa 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, joille 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 altistuksesta.

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 samat suun kautta otetuilla 2 mg/kg ja 4 mg/kg annoksilla (AUC<sub>τ</sub>: 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 altistukseen FUTURE 1 -tutkimuksessa. Kokonaispopulaatioissa (n = 31) vuorokausialtistus oli 8 535 ng·h/ml annoksella 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa; AUC<sub>τ</sub> oli 4 268 ng·h/ml (CV: 61 %). Potilailla, jotka olivat iältään 3 kk – 2 v, vuorokausialtistus oli 7 879 ng·h/ml; AUC<sub>τ</sub> oli 3 939 ng·h/ml (CV: 72 %). Potilailla, jotka olivat iältään 3 kk – 1 v (n = 2), AUC<sub>τ</sub> oli 5 914 ng·h/ml (CV: 85 %). 1–2-vuotiailla potilailla (n = 7) AUC<sub>τ</sub> oli 3 507 ng·h/ml (CV: 70 %). Yli 2-vuotiailla potilailla (n = 22) vuorokausialtistus oli 8 820 ng·h/ml; AUC<sub>τ</sub> 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 lääkeannoksella kuin aikuisten kohdalla. Siten annokset yli 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (4 mg/kg kahdesti 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 altistukseen (AUC<sub>0-12</sub> kokoveressä: 164 ng·h/ml, n = 11). Vakaan tilan AUC<sub>τ</sub> 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 vapaaehtoisin.

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 % 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 % lv) taas 106 (58,4–192) ng·h/ml eli 12,4 kertaa suurempi kuin maksatoiminnaltaan normaaleilla potilailla (joilla bosentaanin AUC-arvon keskiarvo [95 % lv] oli 76,1 [9,07–638] ng·h/ml ja Ro 48-5033:n AUC-arvon keskiarvo [95 % 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 (katso kohta 4.3).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiinipuhdistuma 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. Dialyysihoitoa saavista potilaista ei ole erityistä kliinistä kokemusta. Bosentaanin fysikaaliskemiallisten ominaisuuksien ja voimakkaan proteiiniin sitoutumisen perusteella sen ei odoteta poistuvan verenkierrosta merkittävässä määrin dialyysin vaikutuksesta (katso 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 saavutettaviin pitoisuuksiin 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 saavutettaviin pitoisuuksiin 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, osalta on noudatettava asianmukaista varovaisuutta (katso kohdat 4.3, 4.4 ja 4.6).

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

Koiras- ja naarasrotilla tehdyissä fertiilitestitkimyksissä ei havaittu vaikutuksia siittiöiden lukumäärään, liikkuvuuteen tai elinkykyisyyteen eikä rottien parittelusuoritukseen tai fertiilitestiin, kun altistukset olivat koirilla 21-kertaiset ja naarailla 43-kertaiset ihmisellä hoitoannoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin 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. NOEL-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*

Tärkkelys, esigelatinoitu

Maissitärkkelys

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Krospovidoni (tyyppi B)  
Povidoni (K-90)  
Glyserolidibehenaatti  
Magnesiumstearaatti

*Kalvopäällyste*

Hypromelloosi (E 464)  
Etyyliselluloosa  
Triasetiini  
Talkki  
Titaanidioksidi (E 171)  
Rautaoksidi, keltainen  
Rautaoksidi, punainen

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Bosentan Orion - kalvopäällysteiset tabletit on saatavana kolmoislaminoiduissa valkoisissa läpinäkymättömissä PVC/PE/PVdC–alumiinifolioläpipainopakkauksissa ja HDPE-purkeissa, joissa on polypropeenisoljin.

Läpipainopakkaus:

62,5 mg: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 112 kalvopäällysteistä tablettia.

125 mg: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 112 ja 120 kalvopäällysteistä tablettia.

Purkki:

30, 100 ja 1 000 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1



02200 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

62,5 mg: 32108

125 mg: 32109

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. tammikuuta 2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.4.2019