

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bosentan Actavis 125 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleankeltaisia, (10,7 mm x 5,1 mm) kapselinmuotoisia, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä ”117” ja toiselle puolelle merkintä ”A”.

### 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 ja perinnöllisessä) keuhkovaltimoiden verenpainetaudissa
- sklerodermaasta 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).

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### 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 bosentaanihoitoa ja sen aikana.

##### *Aikuiset*

Bosentan Actavis -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 Actavis -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 bosentaanin annosta 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 2 mg/kg annostus ei ole mahdollinen tällä lääkevalmisteella lapsilla, joiden paino on alle 31 kg ja eräillä muilla painoalueilla. Näillä potilailla on käytettävä pienemmän vahvuuden bosentaanitabletteja. Muita bosentaania sisältäviä lääkkeitä on saatavilla ja voidaan käyttää.

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, saattavat 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-ilmioistä ei ole havaittu. Annostuksen pienentämistä vähitellen (puolittamalla annos 3–7 päivän ajan kuluessa) on syytä harkita, jotta mahdollisen rebound-ilmion haitallinen vaikutus kliiniseen tilaan vältettäisiin. Tehostettua seurantaa suositellaan lopettamisvaiheen aikana.

Jos Bosentan Actavis 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.

Pakkaus sisältää Potilaan tietokortin, jossa on tärkeitä turvallisuutta koskevia tietoja, joista potilaan on oltava tietoinen ennen bosentaanihoitoa ja sen aikana.

### *Aikuiset:*

Bosentan Actavis -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 Actavis -hoito 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 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 Actavis -valmisteesta tätä tautia sairastavilla nuorilla lapsilla ei ole.

### Erityisryhmät

#### *Maksan vajaatoiminta*

Bosentan Actavis on vasta-aiheinen, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea-asteinen 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.

### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Kohtalainen tai vaikea-asteinen 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 (ULN; katso kohta 4.4)
- Siklosporiini A:n samanaikainen käyttö (katso kohta 4.5)
- Raskaus (ks. kohta 4.4 ja 4.6)
- Hedelmällisessä iässä olevat naiset, jotka eivät 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/riski-suhdetta ei ole määritelty WHO:n toimintakykyluokkaan I kuuluvien keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavien potilaiden osalta.

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

Bosentaanin 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. Maksasäntymiarvojen 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 Actavis -hoidon 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 $\leq 5 \times \text{ULN}$	Tulos on varmistettava toisella maksakokeella. Jos tulos varmistuu, on potilaskohtaisesti päätettävä, jatketaanko Bosentan Actavis -hoitoa, kenties pienennetyllä annoksella, vai lopetetaanko Bosentan Actaviksen anto (katso kohta 4.2). Aminotransferaasipitoisuuksia on seurattava edelleen vähintään kahden viikon välein. Mikäli aminotransferaasiarvot palautuvat hoitoa edeltävälle tasolle, on harkittava Bosentan Actaviksen jatkamista tai uudelleen aloittamista seuraavassa kuvattujen ehtojen mukaan.
>5 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 Actavis -hoidon uudelleen aloittamista seuraavassa kuvattujen ehtojen mukaan.
>8 $\times \text{ULN}$	Hoito on lopetettava eikä Bosentan Actavis -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 Actavis -hoidon aloittamista uudelleen tule harkita.**

#### **Hoidon aloittaminen uudelleen**

Bosentan Actavis -hoidon aloittamista uudelleen voidaan harkita ainoastaan, mikäli Bosentan Actavis -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

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

- Bosentan Actavis -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 Actavis -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 potilailla, joilla on keuhkolaskimoiden okklusiivinen sairaus. Tämän vuoksi keuhkolaskimoiden okklusiivisen sairauden mahdollisuus on otettava huomioon, jos PAH-potilaalla on bosentaanin käytön 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 bosentaanihoitoviikkojen aikana, mikä saattoi johtua nesteretentiosta. Tässä tutkimuksessa nesteretentio ilmeni varhaisessa vaiheessa tapahtuneena painonnousuna, 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 on syytä harkita potilaille, joilla on nesteretention merkkejä ennen Bosentan Actavis -hoidon aloittamista.

### HIV-infektioon liittyvää 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 Bosentan Actavis -hoito aloitetaan potilaille, jotka tarvitsevat ritonaviirin vahvistamaa proteaasinestäjähoitoa, on seurattava tarkoin, miten potilas sietää Bosentan Actavista, 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:tä 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 keuhkovaltimon hypertensiota sairastavat potilaat

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

### Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö

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

Sekä CYP3A4-estäjän että CYP2C9-estäjän samanaikaista käyttöä Bosentan Actaviksen kanssa tulee välttää (katso kohta 4.5).

### Apuaineet

#### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen 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 Actavista annetaan samanaikaisesti niiden kanssa. Mahdolliset muutokset näiden isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeiden tehossa on otettava huomioon. Näiden valmisteiden annostusta voi olla syytä muuttaa samanaikaista Bosentan Actavis -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 Actavis -hoidon kanssa ei suositella.

*Siklosporiini A:* Bosentan Actaviksen samanaikainen käyttö siklosporiini A:n (kalsineuriini-inhibiittori) kanssa on vasta-aiheinen (katso kohta 4.3). Samanaikaisesti annettuna bosentaanin ensimmäinen minimipitoisuus oli noin kolmikymmenkertainen verrattuna pelkän bosentaanin antamisen jälkeen mitattuihin pitoisuuksiin. Vakaassa tilassa 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:* Bosentaanin samanaikaista käyttöä takrolimuusin tai sirolimuusin kanssa ei ole tutkittu ihmisellä, mutta takrolimuusin tai sirolimuusin ja Bosentan Actaviksen samanaikainen käyttö saattaa johtaa bosentaanin pitoisuuden kohoamiseen plasmassa samalla tavoin kuin siklosporiini A:n

samanaikaisen käytön yhteydessä. Bosentan Actaviksen samanaikainen käyttö saattaa pienentää takrolimuusin ja sirolimuusin pitoisuutta plasmassa. Sen vuoksi Bosentan Actaviksen ja takrolimuusin tai sirolimuusin käyttöä samanaikaisesti ei suositella. Niillä potilailla, joille tämä yhdistelmä on välttämätön, on seurattava tarkasti Bosentan Actaviksen 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 sappisuolujen 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. Bosentan Actaviksen 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 ehkäisymenetelmien käyttöä yksinään antoreitistä (suun kautta, injektiona, laastareina tai implantaattina) riippumatta ei katsota luotettavaksi ehkäisymenetelmäksi (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 verenpainetautia sairastavilla potilailla ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä 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 bosentaanin hoidon aloittamisen yhteydessä, mutta tehostettua INR-arvon seurantaa suositellaan, etenkin bosentaanin hoitoa 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 Actavis -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-metabolialla 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).

*Sildenafilifiili:* Kun bosentaania annettiin 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.

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

*Digoksiini:* Kun bosentaania käytettiin 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.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Ennen Bosentan Actavis -hoidon aloittamista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tarkistettava, ettei potilas ole raskaana. Potilaalle on annettava asianmukaista tietoa luotettavista ehkäisymenetelmistä, ja hänen on aloitettava luotettavan ehkäisyn käyttö. Potilaiden ja lääkettä määräävien lääkäreiden on huomioitava, että Bosentan Actavis saattaa heikentää mahdollisten farmakokineettisten yhteisvaikutusten



vuoksi hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa (katso kohta 4.5). Siksi hormonaalinen ehkäisy menetelmä (kuten tabletit, injektiot, laastarit tai implantaatit) ei riitä ainoaksi ehkäisy menetelmäksi naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, vaan heidän on käytettävä sen lisäksi vielä jotakin toista ehkäisy menetelmää tai vaihtoehtoisesti jotakin muuta luotettavaa ehkäisy menetelmää. Jos ei ole varmuutta, millaisia ehkäisyneuvoja yksittäiselle potilaalle on annettava, gynekologin konsultointi on suositeltavaa. Hormonaalisten ehkäisy menetelmien luotettavuus saattaa heikentyä Bosentan Actavis -hoidon aikana, ja on huomioitava, että keuhkoverenpaine saattaa vaikeutua huomattavasti raskauden aikana. Siksi on suositeltavaa tehdä raskaudesta kuukausittain Bosentan Actavis -hoidon aikana, jotta raskaus voidaan havaita varhaisessa vaiheessa.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittykö bosentaani äidinmaitoon. Imettämistä Bosentan Actavis -hoidon 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 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 bosentaanin välittömästä vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Bosentan Actavis saattaa kuitenkin aiheuttaa hypotensiota, johon liittyvät huimausoireet, hämärtynyt näkö tai synkopeeoireet saattavat 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, joita ilmeni yli 1 %:lla 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 %).

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

Bosentaaniin liittyvät haittavaikutukset, joita havaittiin 20 lumekontrolloidussa tutkimuksessa tai markkinoille tulon jälkeen, esitetään yleisyysjärjestyksessä seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000 - < 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ); tuntemattomat (ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen pohjalta). Kuhunkin haittavaikutusryhmään liittyvät haittavaikutukset esitetään haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Kliinisesti merkityksellisiä eroja koko tietokannassa olevien haittatapahtumatiетоjen ja hyväksytyjen käyttöaiheiden välillä ei todettu.

Elinryhmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleiset	Anemia, hemoglobiiniarvon pieneneminen (ks. kohta 4.4)
	Tuntemattomat	Anemia tai hemoglobiiniarvon pieneneminen, joka edellyttää punasolusiirtoja <sup>1</sup>
	Melko harvinaiset	Trombosytopenia <sup>1</sup>
	Melko harvinaiset	Neutroenia, leukopenia <sup>1</sup>

Immuunijärjestelmä	Yleiset	Yliherkkyysoireet (mukaan lukien dermatiitti, kutina ja ihottuma) <sup>2</sup>
	Harvinaiset	Anafylaksia ja/tai angioedeema <sup>1</sup>
Hermosto	Hyvin yleiset	Päänsärky <sup>3</sup>
	Yleiset	Synkope <sup>1,4</sup>
Silmät	Tuntematon	Hämärtynyt näkö <sup>1</sup>
Sydän	Yleiset	Sydämentykytys <sup>1,4</sup>
Verisuonisto	Yleiset	Punoitus
	Yleiset	Hypotensio <sup>1,4</sup>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleiset	Nenän tukkoisuus <sup>1</sup>
Ruoansulatuselimistö	Yleiset	Gastroesofageaalinen refluksisairaus Ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin yleiset	Poikkeavat maksa-arvot (ks. kohta 4.4)
	Melko harvinaiset	Kohonneet aminotransferaasiarvot liittyneenä hepatiittiin (mukaanlukien mahdollinen taustalla olevan hepatiitin paheneminen) ja/tai ikterukseen <sup>1</sup> (ks. kohta 4.4)
	Harvinaiset	Maksakirroosi, maksan vajaatoiminta <sup>1</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset	Eryteema
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleiset	Turvotus, nesteen 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 lääkkeitä. On myös harvoja raportteja maksan vajaatoiminnasta. Nämä tapaukset korostavat, miten tärkeää on seurata tarkoin maksan toimintaa kuukausittain koko Bosentan Actavis -hoidon 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 %).

PAH-potilailla toteutettujen kontrolloimattomien pediatrien 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). Tutkimukseen ottovaiheessa kuusi 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 pediatrien 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 pediatriassa 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 vastasyntyntä 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 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 (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  $\geq 8$  x ULN todettiin 3,6 %:lla potilaista, jotka hoidettiin bosentaanilla ja 0,4 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Aminotransferaasiarvojen suureneminen oli yhteydessä bilirubiinipitoisuuden suurenemiseen ( $\geq 2$  x ULN) ilman viitteitä sappistaasista 0,2 %:lla potilaista (5 potilasta), jotka saivat bosentaania, ja 0,3 %:lla potilaista (6 potilasta), jotka saivat lumelääkettä.

Kontrolloimattomien pediatrien FUTURE 1/2- ja FUTURE 3/Extension -tutkimusten sadan PAH-lapsen 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivustolla: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-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 haittavaikutus oli päänsärky, jonka voimakkuus vaihteli lievistä kohtalaiseen.

Suuri yliannostus voi johtaa huomattavaan verenpaineen laskuun, joka vaatii aktiivista kardiiovaskulaarista 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. Huomautus: bosentaani ei 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 affiniteettia sekä endoteliini A- että endoteliini B-reseptoreihin (ET<sub>A</sub> ja ET<sub>B</sub>). 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 endoteliininvälityksellä sen sitoutuessa endoteelissa ja verisuonten sileissä lihassoluissa sijaitseviin ET<sub>A</sub>- ja ET<sub>B</sub>-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<sub>A</sub> ja ET<sub>B</sub>-reseptoreihin.

Sen affiniteetti  $ET_A$  -reseptoreihin on hieman suurempi ( $K_i$  ( $K_i = 4,1-43$  nanomoolia) kuin  $ET_B$  -reseptoreihin ( $K_i = 38-730$  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 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Bosentaani lisättiin potilaiden sen hetkiseen hoitoon, johon saattoi kuulua yhdistelmänä antikoagulantteja, vasodilataattoreita (esim. kalsiuminestäjä), diureetteja, happea ja digoksiinia, mutta ei epoprostenolia. Verrokkeina olivat lumelääke sekä sen hetkinen 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 minuuttitulavuusindeksin merkitsevään suurenemiseen, mihin liittyi keuhkovaltimopaineen, keuhkoverisuonten vastuksen ja oikean kammion keskimääräisen paineenlasku.

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 % potilaista (lumelääke 30,4 %). WHO-toimintakykyluokituksessa tapahtuneet kokonaismuutokset 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 verenpainetauti 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	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Muutos lähtötilanteesta,	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Hoitovaikutukset	-22,6 %		19	
95 %:n luottamusväli	-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 keuhkovaltimoiden verenpainetaudista 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 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. Eloönjäämistimaatit 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, eteisseptostomia tai prostanoidilääkityksen 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  $24,4 \pm 2,0$  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 (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  $1,9 \pm 0,7$  vuotta (min: 0,1 vuotta, maks.: 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 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 kehittynyttä keuhkovaltimoiden verenpainetautia. Epoprostenolihoito aloitettiin 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 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.

Hemodynamiikka mitattiin 17 potilaalta. Sydämen minuuttitulavuusindeksi suureni lähtötilanteeseen verrattuna  $0,5$  l/min/m<sup>2</sup>, keskimääräinen keuhkovaltimopaine pieneni 8 mmHg ja keuhkoverenkierronvastus (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 rasiuskokeen 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 bosentaanitableteilla annoksella 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa kontrolloimattomassa FUTURE 2 -jatkovaiheessa, jossa kokonaishoidon 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 päätapahtumat olivat vain eksploraatiivisia. Dana Point -luokituksen mukaisesti PAH oli etiologialtaan idiopaattinen PAH (46 %), perinnöllinen PAH (3 %), korjaavan sydänleikkauksen jälkeen ilmaantuva PAH (38 %) ja PAH, joka liittyy synnynnäiseen sydänvikaan, johon kuuluu sentraalinen oikovirtaus, mukaan lukien Eisenmengerin oireyhtymä (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 fosfodiesteri-tyyppi-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 bosentaaninhoitoa (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 enneaikaisilla 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 % luottamusväli [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 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 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 päättämiseen oli kummankin tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma. Bosentaanihoidon yhteydessä uusia sormien haavaumia ilmaantui hoidon aikana vähemmän kuin lumelääkehoidon yhteydessä. Tutkimuksen AC-052-401 kaksoissokkoutetun 16 viikon hoitajakson 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 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 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 sappisuolien kuljettajaa maksasoluviljelmässä *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.

#### Erityisryhmien farmakokinetiikka

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, 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. Kokonaispopulaatiossa (n = 31) vuorokausialtistus oli 8 535 ng·h/ml annoksella 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa:  $AUC_{\tau}$  oli 4 268 ng·h/ml (CV: 61 %). Potilailla, jotka olivat iältään 3 kk–2 v, vuorokausialtistus oli 7 879 ng·h/ml;  $AUC_{\tau}$  oli 3 939 ng·h/ml (CV: 72 %). Potilailla, jotka olivat iältään 3 kk – 1 v (n = 2),  $AUC_{\tau}$  oli 5 914 ng·h/ml (CV: 85 %). 1–2-vuotiailla potilailla (n = 7)  $AUC_{\tau}$  oli 3 507 ng·h/ml (CV: 70 %). Yli 2-vuotiailla potilailla (n = 22) vuorokausialtistus oli 8 820 ng h/ml;  $AUC_{\tau}$  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 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 ( $AUC_{0-12}$  kokoveressä: 164 ng·h/ml, n = 11). Vakaan tilan  $AUC_{\tau}$  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 ei 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.

Kohtalaisen 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: keskiarvo [95 % lv] AUC: 76,1 [9,07–638] ng h/ml; Ro 48-5033: keskiarvo [95 % lv] AUC 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 kohtalainen 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 kohtalainen tai vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta eli joiden Child-Pugh-luokka on B tai C (katso kohta 4.3).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Vaikea-asteista 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 annostusta ei tarvitse muuttaa. Dialyysihoitoa saavista potilaista ei ole erityistä kliinistä kokemusta. Bosentaanin fysikaalis-kemiallisten ominaisuuksien ja voimakkaan proteiiniin sitoutumisen perusteella sen ei odoteta poistuvan

verenkierrosta merkitsevässä 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 folikulaarisolujen 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, 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 fertiilitteettitutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia siittiöiden lukumäärään, liikkuvuuteen tai elinkykyisyyteen eikä rottien paritteluosuuteen tai fertiilitettiin, 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. 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

Tärkkelys, esigelatinoitu

Natriumtärkkelysglykolaatti

Povidoni  
Glyserolidibehenaatti  
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Poly(vinyylialkoholi) (E1203)  
Titaanidioksidi (E 171)  
Makrogoli (E1521)  
Talkki (E553b)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus (PVC/Aclar/PVC/Al)  
Pakkauskoot: 10, 14, 30, 56, 60 ja 112 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Actavis Group PTC ehf  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

125 mg: 32310

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.6.2016  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28.7.2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

29.9.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bosentan Actavis 125 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Blekgula (10,7 mm x 5,1 mm) kapselformade, bikonvexa tabletter präglade med "117" på ena sidan och "A" på den andra sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) för att förbättra ansträngningskapacitet och symtom 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 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

##### Dosering

##### Pulmonell arteriell hypertension

Behandling ska endast inledas och monitoreras av läkare med erfarenhet av att behandla pulmonell arteriell hypertension.

Ett patientkort med viktig säkerhetsinformation som patienterna behöver känna till före och under behandlingen med bosentan finns i förpackningen.

##### *Vuxna*

Till vuxna patienter ska behandlingen med Bosentan Actavis 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 Actavis 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 inte ökade när dosen av bosentan ökades till över 2 mg/kg kroppsvikt eller genom en ökning av 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 nytta.

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.

Doser på 2 mg/kg bosentan kan inte ges med detta läkemedel till barn som väger under 31 kg och i vissa andra viktintervall. Dessa patienter behöver en tablett med lägre styrka, och då finns andra läkemedel som innehåller bosentan att tillgå.

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-behandling i minst 8 veckor (måldos i minst 4 veckor), ska alternativa terapier övervägas. Vissa patienter som inte visat terapisvar efter 8 veckors behandling med bosentan kan dock svara gynnsamt efter ytterligare 4 till 8 veckors behandling.

I händelse av sen klinisk försämring trots behandling med bosentan (dvs. efter flera månaders behandling), ska ny bedömning av insatt behandling göras. Vissa patienter som inte svarar bra på bosentan 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 ska göras, där man också beaktar att levertoxiciteten är dosberoende (se avsnitt 4.4 och 5.1).

### *Utsättning av behandling*

Erfarenhet av abrupt utsättande av behandling med bosentan för patienter med pulmonell arteriell hypertension är begränsad. Inga tecken på akuta rebound-effekter har observerats. För att undvika uppkomst av en eventuellt skadlig klinisk försämring på grund av potentiell rebound-effekt, ska 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 Actavis, ska detta ske gradvis samtidigt som alternativ behandling sätts in.

### Systemisk skleros och pågående sjukdom med digitala sår

Behandling ska 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 finns i förpackningen.

### *Vuxna*

Behandlingen med Bosentan Actavis ska 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 Actavis 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 ska omprövas regelbundet. En noggrann bedömning av förhållandet nytta/risk ska göras, där man också beaktar bosentans levertoxicitet (se



avsnitt 4.4 och 4.8).

### *Pediatrisk population*

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

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

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

#### *Äldre*

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

### Administreringssätt

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

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Måttligt till svårt nedsatt leverfunktion, dvs. Child-Pugh klass B eller C (se avsnitt 5.2)
- Utgångsvärden för leveraminotransferaser, dvs. aspartataminotransferas (ASAT) och/eller alaninaminotransferas (ALAT), som överstiger tre gånger 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 pulmonell arteriell hypertension. Övergång till en terapi som rekommenderas i sjukdomens mest allvarliga stadium (t.ex. epoprostenol) ska 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 pulmonell arteriell hypertension enligt WHO klass I.

Bosentan ska 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 alaninaminotransferas (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 gallsaltutförselpumpen, t.ex. rifampicin, glibenklamid och ciklosporin A (se avsnitt 4.3 och 4.5) administreras samtidigt med bosentan, men endast begränsade data finns tillgängliga.

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

#### **Rekommendationer vid ALAT/ASAT-ökningar**

##### **ALAT/ASAT-nivåer    Behandlings- och kontrollrekommendationer**

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

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

##### Återinsättande av behandlingen

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

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

ULN = Upper Limit of Normal (övre normalgränsen)

#### Hemoglobinkoncentration

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

#### Kvinnor i fertil ålder

Bosentan Actavis kan göra hormonella preventivmedel verkningslösa. Med tanke på risken att pulmonell arteriell hypertension försämras vid graviditet samt de teratogena effekterna som observerats hos djur:

- Ska behandling med Bosentan Actavis 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 Actavis
- Månatliga graviditetstester rekommenderas under behandlingen för att möjliggöra upptäckt av eventuell graviditet redan i tidigt skede

För ytterligare information se avsnitt 4.5 och 4.6.

#### Pulmonell venookklusiv sjukdom (pulmonary veno-occlusive disease)

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

#### Patienter med pulmonell arteriell hypertension och samtidig vänsterkammarsvikt

Ingen specifik studie har gjorts på patienter med pulmonell hypertension och samtidig vänsterkammardysfunktion. Dock har 1 611 patienter (804 bosentan- respektive 807 placebo-behandlade patienter) med uttalad kronisk hjärtsvikt behandlats med en medelbehandlingstid 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 vätskeretentionen 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 ska 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 ska övervägas hos patienter med tecken på vätskeretention före påbörjande av behandling med Bosentan Actavis.

#### 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 Actavis initieras hos patienter som behöver ritonavir-boostade proteashämmare bör patientens tolerabilitet avseende Bosentan Actavis monitoreras noggrant med särskild uppmärksamhet i början av behandlingen avseende risken för hypotension och leverfunktionsprover. En ökad långsiktig risk för hepatotoxicitet och hematologiska biverkningar kan inte uteslutas när bosentan används i kombination med antiretrovirala läkemedel. På grund av potentialen för interaktioner, relaterat till den inducerande effekten av bosentan på CYP450 (se avsnitt 4.5), vilken kan påverka effekten av den antiretrovirala behandlingen, ska dessa patienter också följas noggrant avseende deras HIV-infektion.

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

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

#### Samtidig användning med andra läkemedel

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

Samtidig behandling med Bosentan Actavis och glibenklamid, flukonazol eller rifampicin rekommenderas inte. För ytterligare information se avsnitt 4.5.

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

#### Hjälpämnen

##### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, dvs. 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 Actavis ges samtidigt. Risken för förändrade effekter av läkemedel som metaboliseras av dessa isoenzymer ska beaktas. Doseringen av dessa läkemedel kan behöva justeras efter insättning, doseringsförändring eller utsättning av samtidig Bosentan Actavis-behandling.

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

*Flukonazol och andra hämmare av både CYP2C9 och CYP3A4:* Samtidig administrering med flukonazol, som huvudsakligen hämmar CYP2C9, men i viss utsträckning även CYP3A4, skulle kunna leda till stora ökningar 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 Actavis.

*Ciklosporin A:* samtidig administrering av Bosentan Actavis och ciklosporin A (en kalcineurinhämmare) 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.

*Takrolimus, sirolimus:* Samtidig administrering av takrolimus eller sirolimus och bosentan har inte studerats hos människa men samtidig administrering av takrolimus eller sirolimus och Bosentan Actavis kan leda till ökad plasmakoncentration av bosentan i likhet med samtidig administrering av ciklosporin A. Bosentan Actavis kan minska plasmakoncentrationen av takrolimus och sirolimus vid samtidig användning. På grund av detta rekommenderas inte samtidig användning av Bosentan Actavis och takrolimus. Patienter som behöver kombinationen ska kontrolleras noggrant avseende biverkningar relaterade till Bosentan Actavis och blodkoncentrationer av takrolimus 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 gallsaltutförselpumpen (Bile Salt Export Pump, BSEP), 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 Actavis 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-boostade 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 ritonavirboostade proteashämmare ska patientens tolerabilitet av Bosentan Actavis 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 fullinducerande 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-boostade 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 administrationsätt (d.v.s. orala, injicerbara, transdermala eller implanterbara) (se avsnitt 4.4 och 4.6).

*Warfarin:* Samtidig administrering av bosentan 500 mg två gånger dagligen under 6 dagar minskade plasmakoncentrationerna både av S-warfarin (ett CYP2C9-substrat) och R-warfarin (ett CYP3A4-substrat) med cirka 29 % respektive 38 %. Klinisk erfarenhet av samtidig administrering av bosentan och warfarin 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  $\beta$ -hydroxysyrametabolit med 34 % respektive 46 %. Plasmakoncentrationerna av bosentan påverkades inte av samtidig administrering med simvastatin. Kontroll av kolesterolnivåerna och påföljande doseringsjustering ska 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 Actavis anses ej behövas. Även om det inte påvisats genom *in vivo*-studier, förväntas liknande öknings i plasmakoncentrationer av bosentan som med andra potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. itraconazol eller ritonavir). I kombination med en CYP3A4-hämmare löper dock patienter som är långsamma metaboliserare avseende CYP2C9 risk för öknings 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.

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

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

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Djurstudier har visat på 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 Actavis är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

### Kvinnor i fertil ålder

Innan behandling med Bosentan Actavis 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 Actavis till följd av farmakokinetiska interaktioner kan göra hormonella preventivmedel ineffektiva (se avsnitt 4.5). Därför ska kvinnor i fertil ålder inte använda hormonella preventivmedel (inkluderande orala, injicerbara, transdermala eller implanterbara medel) som enda preventivmetod, utan använda en ytterligare eller någon annan 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 behandling med Bosentan Actavis och med tanke på risken för att pulmonell arteriell hypertension allvarligt försämras vid graviditet, rekommenderas månatliga graviditetstester under behandling med Bosentan Actavis för att möjliggöra tidig upptäckt av graviditet.

### Amning

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

### Fertilitet

Djurstudier har visat effekt på testiklarna (se avsnitt 5.3). I en klinisk studie där man undersökte effekterna av bosentan på testikelfunktionen hos manliga PAH-patienter hade sex av 24 försökspersoner (25 %) en minskad spermiekoncentration 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 pojkar 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 Actavis kan dock orsaka lågt blodtryck med symtom

som yrsel, dimsyn eller svimning, vilket kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

I 20 placebokontrollerade studier på ett antal olika terapeutiska indikationer behandlades totalt 2 486 patienter med bosentan med dagliga doser från 100 mg till 2 000 mg och 1 838 patienter behandlades med placebo. Medianbehandlingstiden var 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, Varningar och försiktighet).

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde 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)
	Ingen känd frekvens	Anemi eller minskat hemoglobin som kräver transfusion av röda blodkroppar <sup>1</sup>
	Mindre vanliga	Trombocytopeni <sup>1</sup>
	Mindre vanliga	Neutropeni, leukopeni <sup>1</sup>
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighetsreaktioner (inklusive dermatit, pruritus och utslag) <sup>2</sup>
	Sällsynta	Anafylaxi och/eller angioödem <sup>1</sup>
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk <sup>3</sup>
	Vanliga	Synkope <sup>1,4</sup>
Ögon	Ingen känd frekvens	Dimsyn <sup>1</sup>
Hjärtat	Vanliga	Hjärtklappning <sup>1,4</sup>
Blodkärl	Vanliga	Blodvallningar
	Vanliga	Hypotoni <sup>1,4</sup>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Nästäppa <sup>1</sup>
Magtarmkanalen	Vanliga	Gastroesofageal reflexsjukdom Diarré
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Onormala leverfunktionsvärden (se avsnitt 4.4)
	Mindre vanliga	Förhöjningar i aminotransferaser i samband med hepatit (inklusive eventuell försämring av underliggande hepatit) och/eller ikterus <sup>1</sup> (se avsnitt 4.4)
	Sällsynta	Levercirros, leversvikt <sup>1</sup>

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Erytem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Ödem, vätskeretention <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Data kommer från erfarenhet efter introduktion på marknaden, frekvenser baseras på statistisk modellering av placebokontrollerade kliniska data.

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

<sup>3</sup> Huvudvärk rapporterades hos 11,5 % av patienterna som fick bosentan och 9,8 % av patienterna som fick placebo.

<sup>4</sup> Dessa typer av reaktioner kan också bero på underliggande sjukdom.

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

Efter marknadsintroduktion har sällsynta fall av oförklarad levercirros rapporterats efter långvarig behandling med bosentan hos patienter med multipla samtidiga sjukdomstillstånd och läkemedelsbehandlingar. Det har även 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 Actavis (se avsnitt 4.4).

### Pediatrik population

#### *Okontrollerade kliniska studier hos barn:*

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

En poolad analys på okontrollerade pediatrika studier som gjorts på patienter med PAH med en dispergerbar tablettformulering av bosentan på 32 mg (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extension), inkluderade totalt 100 barn som behandlades 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 studiens början var 6 patienter mellan 3 månader och 1 års ålder, 15 barn var mellan 1 års ålder och yngre än 2 år och 79 barn var mellan 2 år och 12 års ålder. Medianbehandlingstiden var 71,8 veckor (intervall 0,4–258 veckor).

Säkerhetsprofilen i den poolade analysen av okontrollerade pediatrika studier liknade den som observerats i de pivotala studierna på vuxna patienter med PAH, förutom vad gäller infektioner, vilka rapporterades mer frekvent än hos 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 (medianvärde: 17,4 veckor). De vanligaste biverkningarna var infektioner i de övre luftvägarna (25 %), pulmonell (arteriell) hypertension (20 %), nasofaryngit (17 %), pyrexi (15 %), kräkningar (13 %), bronkit (10 %), buksmärta (10 %) och diarré (10 %). Det förekom inga relevanta skillnader i biverkningsfrekvenserna 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 var mellan 3 månader och 1 år. Biverkningar som leveravvikelse och anemi/hemoglobinminskning inträffade hos 9 % respektive 5 % av patienterna.

I en randomiserad, placebokontrollerad studie som utfördes hos PPHN-patienter (FUTURE-4) behandlades totalt 13 nyfödda med en dispergerbar tablettformulering 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 (intervall 0,5 - 10,0 dagar) respektive 4,0 dagar (intervall 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 leveraminotransferaserna vanligtvis inom de första 26 behandlingsveckorna. Dessa utvecklades vanligtvis gradvis och var huvudsakligen asymtomatiska. 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 placebokontrollerade studierna observerades ökningarna i leveraminotransferaserna med minst 3 gånger den övre gränsen för normalt intervall (upper limit of normal, ULN) hos 11,2 % av de bosentanbehandlade patienterna, jämfört med 2,4 % av placebobehandlade patienterna. Förhöjningar till  $\geq 8$  x ULN sågs hos 3,6 % av de bosentanbehandlade patienterna och 0,4 % av de placebobehandlade patienterna. Förhöjningar av aminotransferaserna åtföljda av förhöjt bilirubin ( $\geq 2$  x ULN) utan tecken på gallvägsobstruktion sågs hos 0,2 % (5 patienter) av de bosentanbehandlade patienterna och 0,3 % (6 patienter) av patienterna på placebo.

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

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

#### *Hemoglobin*

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

I den poolade analysen på 100 patienter med PAH från de okontrollerade pediatrika studierna FUTURE 1/2 och FUTURE 3/Extension rapporterades en minskning i hemoglobinkoncentration från startvärdet till under 10 g/dl hos 10,0 % av patienterna. Ingen minskning ledde till halter 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](http://www.fimea.fi). Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, 00034 Fimea.

## **4.9 Överdoser**

Bosentan har administrerats som enstaka doser på upp till 2 400 mg till friska personer och i doser på upp till 2 000 mg/dag i 2 månader till patienter med någon annan sjukdom än pulmonell hypertension. Den

vanligaste biverkningen var huvudvärk med lätt till måttlig intensitet.

En 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 ung manlig patient, rapporterats. Hans symtom var illamående, kräkningar, hypotension, yrsel, svettningar och dimsyn. Han återhämtade sig fullständigt inom 24 timmar med blodtryckssupport. Obs: bosentan avlägsnas ej genom dialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

#### Verkningsmekanism

Bosentan är en icke-selektiv endotelinreceptorantagonist (ERA) med affinitet för både endotelin A och B-receptorer ( $ET_A$  och  $ET_B$ ). Bosentan minskar både det pulmonella och det systemiska vaskulära motståndet, vilket resulterar i förbättrad hjärtminutvolym utan någon ökning av 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 remodelering. Hormonet och är också proinflammatoriskt. Dessa effekter förmedlas av endotelinbindningar till  $ET_A$ - och  $ET_B$ -receptorer i endotelium och vaskulära glatta muskelceller. ET-1-koncentrationerna i vävnader och plasma ökas vid ett antal kardiovaskulära sjukdomar och bindvävsjukdomar, inklusive pulmonell arteriell hypertension, sklerodermi, akut och kronisk hjärtsvikt, myokardisemi, systemisk hypertension och ateroskleros, vilket tyder på att ET-1 har en patogen roll vid uppkomsten av dessa sjukdomar. Vid pulmonell arteriell hypertension och hjärtsvikt, vid frånvaro av endotelinreceptorantagonism, har förhöjda ET-1-koncentrationer ett starkt samband med sjukdomens svårighetsgrad och prognos.

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

#### Effekt

##### *Djurmodeller*

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

##### *Effekten hos vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension*

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

Primär endpoint 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 prestationsförmågan. Den placebokorrigerade ökningen i gångsträckan jämfört med baseline var 76 meter ( $p = 0,02$ , t-test) och 44 meter ( $p = 0,0002$ , Mann-

Whitney U test) vid primär endpoint för varje studie. Skillnaderna mellan de två grupperna som fick 125 mg två gånger dagligen och 250 mg två gånger dagligen var inte statistiskt signifikanta, men det fanns en trend i riktning mot förbättrad kondition i gruppen som behandlades med 250 mg två gånger dagligen.

Förbättringen av gångsträckan var märkbar efter 4 veckors behandling, var tydlig efter 8 veckors behandling, och upprätthölls under upp till 28 veckor vid en dubbelblind behandling i en undergrupp av 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 baseline. Av de 7 patienter som försämrats vid vecka 8, hade 3 förbättrats vid vecka 12/16 och 4 försämrats jämfört med baseline.

Invasiva hemodynamiska parametrar utvärderades endast i den första studien. Behandling med bosentan ledde till en signifikant ökning av hjärtats minutvolymindex, associerat med en signifikant minskning av det pulmonella arteriella trycket, pulmonära vaskulära motståndet och medeltrycket i höger förmak.

En minskning av symtom på pulmonell arteriell hypertension observerades med bosentanbehandlingen. Dyspnémätningarna under gångtesterna visade en förbättring hos bosentanbehandlade patienter. I studien AC-052-352 klassificerades 92 % av de 213 patienterna vid baseline 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. En 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, placebokontrollerad multicenterstudie (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. De inkluderade patienterna var naiva avseende PAH-behandling ( $n = 156$ ) eller stod på en stabil dos sildenafil ( $n = 29$ ). I två primära endpoints sågs en procentuell förändring från baseline av pulmonellt kärilotstånd (pulmonary vascular resistance, PVR) och förändring från baseline av 6-minuters gångsträckan jämfört med månad 6 för behandlingsgruppen jämfört med placebo. Tabellen nedan beskriver de i protokollet fördefinierade analyserna.

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

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

Behandling med bosentan associerades med en minskning i frekvensen av perioder med 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 [KI] 20 %–94 %,  $p = 0,0114$ ). Behandlingseffekten drevs av en förbättring i komponenten symtomatisk progression. En sjukhusinläggning p.g.a. försämring i PAH kunde noteras i bosentangruppen jämfört med tre sjukhusinläggningar i placebogruppen. Endast en patient dog i vardera behandlingsgruppen under den 6 månader långa dubbelblinda studieperioden, och därför kan ingen slutsats dras gällande överlevnad.

Långtidsdata genererades från alla de 173 patienter som behandlades med bosentan i den kontrollerade

fasen och/eller överfördes från placebo till bosentan i den öppna förlängningsfasen av EARLY-studien. Medeldurationen för exponeringen för bosentanbehandling var  $3,6 \pm 1,8$  år (upp till 6,1 år), med 73 % av patienterna behandlade under minst 3 år och 62 % under minst 4 år. Patienterna kunde få ytterligare PAH-behandling efter behov i den öppna förlängningen. Majoriteten av patienterna diagnostiserades som idiopatisk eller ärftlig pulmonell arteriell hypertension (61 %). Totalt förblev 78 % av patienterna i WHO 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 oberoende av orsak, lungtransplantation, förmaksseptostomi eller påbörjande av intravenös eller subkutan prostanoidbehandling). De relativa bidragen från tidigare placebobehandling i dubbelblindfasen och av andra läkemedel som satts in under den öppna förlängningen är okända.

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

En öppen, icke-jämförande studie (AC-052-362; BREATHE 4) genomfördes på 16 patienter med PAH, WHO funktionsklass III, relaterad till HIV-infektion. Patienterna behandlades med bosentan 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor följt av 125 mg två gånger dagligen i ytterligare 12 veckor. Efter 16 veckors behandling visades signifikanta förbättringar i ansträngningskapacitet: i genomsnitt ökade 6-minutersgångsträcka med 91,4 meter, från 332,6 meter i genomsnitt vid baseline ( $p < 0,001$ ). Ingen formell slutsats kan dras gällande bosentans inverkan 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 år, 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-skattningen avseende överlevnad 93 % och 84 %, ett respektive två år efter påbörjad 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)**

Filmdragerade bosentantabletter utvärderades i en öppen, icke-kontrollerad studie på 19 pediatrika patienter med pulmonell arteriell hypertension som var i åldern 3–15 år. Den här studien var primärt utformad som en farmakokinetisk studie (se avsnitt 5.2). Patienterna hade primär pulmonell hypertension (10 patienter) eller pulmonell arteriell hypertension i samband med kongenital hjärtsjukdom (9 patienter) och hade WHO funktionsklass II ( $n = 15$  patienter, 79 %) eller klass III ( $n = 4$  patienter, 21 %) vid baseline. 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 studietiden.

Hemodynamik mättes hos 17 patienter. Medelökningen från baseline i kardiellt index var  $0,5$  l/min/m<sup>2</sup>,

medeltrycket i arteria pulmonalis minskade med 8 mm Hg och PVR minskade med i medeltal 389 dyn·sec·cm<sup>-5</sup>. Dessa hemodynamiska förbättringar från baseline var likartade både med och utan samtidig administrering av epoprostenol. Förändringarna i ansträngningsrelaterade testparametrar under vecka 12 från 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 utformad som en farmakokinetisk studie (se avsnitt 5.2). Vid baseline hade patienterna idiopatisk PAH (31 patienter [86 %]) eller familjär PAH (5 patienter [14 %]) och WHO funktionsklass II (n = 23 patienter, 64 %) eller klass III (n = 13 patienter, 36 %). I FUTURE 1-studien var medianvärdet för exponering för studieläkemedel 13,1 veckor (intervall: 8,4 till 21,1 veckor). I den icke-kontrollerade extensions-fas-studien FUTURE 2 gavs 33 av dessa patienter fortsatt behandling med dispergerbara bosentantabletter med en dos på 4 mg/kg två gånger dagligen under en behandlingstid som hade ett medianvärde på 2,3 år (intervall: 0,2 till 5,0 år). Vid baseline i FUTURE 1 tog 9 patienter epoprostenol. 9 patienter hade nyligen börjat på PAH-specifik medicinering 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 var 91,2 %.

#### FUTURE 3 (AC-052-373)

I denna öppna randomiserade studie med bosentan i form av dispergerbara tabletter à 32 mg randomiserades 64 barn i åldern 3 månader till 11 år och med stabil PAH till en 24 veckors bosentanbehandling på 2 mg/kg två gånger dagligen (n = 33) eller 2 mg/kg tre gånger dagligen (n = 31). 43 (67,2 %) barn var ≥ 2 år till 11 år gamla, 15 (23,4 %) var mellan 1 och 2 års ålder och 6 (9,4 %) var mellan 3 månader och ett år gamla. Studien var primärt utformad som en farmakokinetisk studie (se avsnitt 5.2) och effekt-endpointen hade endast ett explorativt syfte. Enligt Dana Point-klassificeringen var etiologin för PAH idiopatisk PAH (46 %), ärftlig PAH (3 %), associerad PAH efter korrigerande hjärtoperation (38 %) och PAH-relaterad till kongenital hjärtsjukdom med systemisk till pulmonell shunt inkluderat Eisenmenger syndrom (13 %). Vid behandlingsstart var patienterna i WHO funktionsklass I (n = 19 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 endast fosfodiesteras typ-5 hämmare [sildenafil] [35,9 %], ensambehandling med bosentan [10,9 %] och kombination med bosentan, iloprost och sildenafil för 10,9 % av patienterna) och patienterna fortsatte med sin PAH-behandling under studien.

Vid studiestart hade mindre än hälften av patienterna som inkluderats i studien behandlats med bosentan som monoterapi (45,3 % = 29/64) utan att kombineras med andra PAH-läkemedel. 40,6 % (26/64) fortsatte med bosentan som monoterapi under studiens 24 veckor utan att erfara försämring av PAH. Analys av 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 globala 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 försämrad PAH) vid 24 veckor 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 dosering av 2 mg/kg två gånger dagligen.

#### *Studie som utförts på nyfödda med ihållande pulmonell hypertension hos 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 i form av dispergerbara tabletter à 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 studieläkemedel var 4,5 dagar (intervall: 0,5–10,0) dagar i bosentangruppen och 4,0 (intervall: 2,5–6,5) dagar i placebogruppen.

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

- Mediantiden för full avvänjning av iNO var 3,7 dagar (95 % konfidensintervall [KI] 1,17; 6,95) för bosentan och 2,9 dagar (95 % KI 1,26; 4,23) för placebo ( $p = 0,34$ ).
- Mediantiden för full avvänjning av mekanisk ventilering var 10,8 dagar (95 % KI 3,21; 12,21 dagar) för bosentan och 8,6 dagar (95 % KI 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 undersökts i två studier: AC-052-355 (BREATHE-2) och AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 var en multicenter, randomiserad, dubbel-blind, parallellgrupps studie av bosentan jämfört med placebo hos 33 patienter med svår pulmonell arteriell hypertension som samtidigt erhöll epoprostenolbehandling. AC-052-356 var öppen och icke-kontrollerad, 10 av de 19 pediatrika 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 kombinationsterapin var vältolererad hos barn och vuxna. Den kliniska fördelen med kombinationen 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 studiens början. 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 studiestart 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 båda studierna 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 dem 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 försökspersoner. Begränsade data hos patienter visar att exponeringen för bosentan hos vuxna patienter med pulmonell arteriellhypertension är cirka 2 gånger högre än hos friska vuxna.

Hos friska försökspersoner uppvisade bosentan dos- och tidsberoende farmakokinetik. Clearance och distributionsvolym minskar med ökade intravenösa doser, medan dessa ökar med tid. Efter oral

administrering är den systemiska exponeringen proportionell upp till 500 mg. Vid högre orala doser ökar  $C_{max}$  och AUC mindre än proportionellt med dosen.

#### Absorption

Hos friska försökspersoner är den absoluta biotillgängligheten av bosentan uppskattningsvis 50 % och den 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 ( $V_{ss}$ ) 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 administrering av enkeldos. 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 via cytokrom P450-isoenzymerna CYP3A4 och CYP2C9. Mindre än 3 % av en oralt administrerad dos återfinns i urin.

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

Bosentan är en inducerare av CYP2C9 och CYP3A4 och möjligen även CYP2C19 och P-glykoprotein. 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 särskilda populationer

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

#### *Barn*

Farmakokinetiken hos pediatrika patienter har studerats i fyra kliniska studier (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 och FUTURE-4, se avsnitt 5.1). På grund av begränsade farmakokinetiska 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 hos 19 barn i åldern 3–15 år med pulmonell arteriell hypertension (PAH) och 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 autoinducerande 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 3 496 (49), 5 428 (79), och 6 124 (27) ng·h/ml, och lägre än det värde på 8 149 (47) ng·h/ml som observerats hos vuxna patienter med PAH som erhöll 125 mg två gånger dagligen. Vid steady-state var den systemiska exponeringen hos pediatrika patienter som vägde 10–20 kg 43 %, 20–40 kg 67 % och > 40 kg 75 % av motsvarande systemiska exponering hos vuxna.

I studie AC-052-365 (FUTURE 1) administrerades dispergerbara tabletter till 36 barn med PAH i åldersgruppen 2 till 11 år. Ingen dosproportionalitet sågs då plasmakoncentrationerna av bosentan vid

steady-state var likvärdiga vid orala doser på 2 och 4 mg/kg ( $AUC_{\tau}$ : 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 dessa pediatrika patienter var ungefär hälften av exponeringen hos vuxna vid 125 mg två gånger dagligen som underhållsdos, men visade en stor överlappning med resultaten hos vuxna.

I studie AC-052-373 (FUTURE 3) som utvärderade dispergerbara tabletter var exponeringen av bosentan hos patienter som behandlades med 2 mg/kg två gånger dagligen jämförbar med exponeringen i FUTURE 1-studien. I den totala populationen ( $n = 31$ ) resulterade en dos på 2 mg/kg två gånger dagligen i en daglig exponering av 8 535 ng h/ml,  $AUC_{\tau}$  var då 4 268 ng·h/ml (CV: 61 %). Hos patienter mellan 3 månader och 2 års ålder var den dagliga exponeringen 7 879 ng h/ml,  $AUC_{\tau}$  var då 3 939 ng·h/ml (CV: 72 %). Hos patienter mellan 3 månader till 1 års ålder ( $n = 2$ ), var  $AUC_{\tau}$  5 914 ng h/ml (CV: 85 %) och hos patienter 1 till 2 år ( $n = 7$ ) var  $AUC_{\tau}$  3 507 ng h/ml (CV: 70 %). Hos patienter som var äldre än 2 år ( $n = 22$ ) var den dagliga exponeringen 8 820 ng h/ml,  $AUC_{\tau}$  var då 4 410 ng·h/ml (CV: 58 %). Dosering med 2 mg/kg bosentan tre gånger dagligen ökade inte exponeringen, daglig exponering var 7 275 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  $AUC_{\tau}$  i helblod 6 165 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. Steady-state AUC för bosentan var 9 % högre och AUC för den aktiva metaboliten, Ro 48-5033 var 33 % högre hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion än hos friska frivilliga.

Effekten av måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) på farmakokinetiken hos bosentan och dess primära metabolit Ro 48-5033 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 pulmonell arteriell hypertension 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 måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B).

Farmakokinetiken hos bosentan har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion i Child-Pugh klass C. Bosentan är kontraindicerat för patienter med måttligt 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 cirka 10 %. Plasmakoncentrationerna av bosentans metaboliter 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 fysikalisk-kemiska egenskaper och den höga graden av proteinbindning förväntas inte att bosentan avlägsnas ur cirkulationen med dialys i någon signifikant utsträckning (se avsnitt 4.2).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En 2-årig karcinogenicitetsstudie på möss visade en ökad förekomst av hepatocellulära adenom och karcinom kombinerat hos hanmöss, men inte hos honmöss, vid plasmakoncentrationer på 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 för människor. Bosentan var negativt i tester för genotoxicitet. Det fanns tecken på en viss hormonell obalans i sköldkörteln hos råttor behandlade med bosentan. Däremot fanns inget bevis för att bosentan skulle påverka sköldkörtelfunktionen (tyroxin, TSH) hos människor.

Bosentans effekt på mitokondriefunktionen är okänd.

Bosentan har visat sig vara teratogent hos råttor i plasmanivåer som är 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 ska 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 hos gnagare.

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. Det noterande inte heller någon effekt på utveckling av preimplantationsembryo eller på implantation.

En något ökad incidens för testikulär tubulär atrofi sågs hos råttor som fått bosentan oralt i doser så låga som 125 mg/kg/dag (ungefär 4 gånger den högsta rekommenderade dosen för människor (MRHD) och den lägsta dosen som testats) under två år men inte vid doser så höga som 1 500 mg/kg/dag (ungefär 50 gånger så mycket som MRHD) under 6 månader. I en toxicitetsstudie på unga råttor då de behandlades från dag 4 *post partum* till vuxen ålder såg man en minskning av absolut testikel- och bitestikelvikt och minskat antal spermier i bitestiklarna efter avvänjning. NOAEL var 21 gånger (vid dag 21 *post partum*) och 2,3 gånger (vid 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 orsakad av bosentan vid 1,3 (hanar) och 2,6 (honor) gånger den terapeutiska exponeringen hos barn med PAH.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Majsstärkelse

Pregelatiniserad stärkelse

Natriumstärkelseglykolat

Povidon

Glyceroldibehenat

Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Makrogol (E1521)

Talk (E553b)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackningar (PVC/Aclar/PVC/Al)

Förpackningsstorlekar: 10, 14, 30, 56, 60 och 112 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Actavis Group PTC ehf

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

Island

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

125 mg: 32310

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 10.6.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 28.7.2020

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

29.9.2021