

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

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

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa

Tabletit otetaan suun kautta aamuisin ja iltaisin ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Kalvopäällysteiset tabletit niellään veden kanssa.

Annostus

Keuhkovaltimoiden verenpainetauti

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

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat

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

Näiden farmakokineettisten tulosten perusteella on epätodennäköistä, että suuremmat annokset olisivat tehokkaampia, eikä voida muodollisesti poissulkea mahdollisuutta, että suuremmat annokset aiheuttaisivat myös enemmän haittavaikutuksia pienille lapsille. Vähintään 2-vuotiaiden lasten suositeltava aloitus- ja ylläpitoannos on siis 2 mg/kg aamuin illoin.

Lapsille ei ole tehty kliinisiä lääketutkimuksia, joissa olisi tutkittu tehon ja turvallisuuden suhdetta verrattaessa annosta 2 mg/kg annokseen 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa.

Alle 2-vuotiaiden lasten hoidosta on vain vähän kliinistä kokemusta.

Menettely keuhkovaltimoiden verenpainetaudin kliinisen pahenemisen yhteydessä

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

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

Hoidon lopettaminen

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

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

Systeeminen skleroosi, johon liittyy parhaillaan käynnissä oleva sormien haavaumatauti

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

Aikuiset

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

Erityisryhmät

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

Maksan toiminta

Bosentaanin käyttöön liittyvä maksan aminotransferaasiarvojen, eli aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasin (ALAT), nousu on annosriippuvaista. Maksaentsyymiarvojen muutoksia esiintyy tyypillisesti ensimmäisten 26 hoitoviikon aikana, mutta niitä voi esiintyä myös myöhemmin hoidon aikana (ks. kohta 4.8). Kohonneet arvot saattavat osittain johtua 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 sitä kautta mahdollista maksan tai muiden immunologisten mekanismien vakavaa vauriota ei voida sulkea pois. Maksan toimintahäiriön riski saattaa lisääntyä myös, jos sappisuolojen kuljettajaa estäviä lääkkeitä, kuten rifampisiiniä, glibenklamidia ja siklosporiini A:ta (ks. kohdat 4.3 ja 4.5) annetaan samanaikaisesti bosentaanin kanssa, mutta tähän liittyvät tiedot ovat vähäisiä.

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

Suosituksia kohonneiden ALAT/ASAT- pitoisuuksien varalta

ALAT/ASAT-pitoisuudet	Hoito- ja seurantasuosituksia
> 3 ja $\leq 5 \times$ ULN	Tulos on varmistettava toisella maksakokeella. Jos tulos varmistuu, on potilaskohtaisesti päätettävä, jatketaanko bosentaanihoitoa, kenties pienennetyllä annoksella, vai lopetetaanko bosentaanitablettien anto (ks. kohta 4.2). Aminotransferaasipitoisuuksia on seurattava edelleen vähintään kahden viikon välein. Mikäli aminotransferaasiarvot palautuvat hoitoa edeltävälle tasolle, harkitaan bosentaanihoidon uudelleenaloittamista seuraavassa kuvattujen ehtojen mukaan.
> 5 ja $\leq 8 \times$ ULN	Tulos on varmistettava toisella maksakokeella. Jos tulos varmistuu, hoito on lopetettava ja aminotransferaasipitoisuuksia on seurattava vähintään kahden viikon välein. Mikäli aminotransferaasiarvot palautuvat hoitoa edeltävälle tasolle, harkitaan bosentaanihoidon uudelleenaloittamista seuraavassa kuvattujen ehtojen mukaan.
> 8 x ULN	Hoito on lopetettava eikä bosentaanihoidon aloittamista uudelleen tule harkita.

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

Hoidon aloittaminen uudestaan

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

ULN = Upper Limit of Normal (viitearvojen yläraja)

Hemoglobiinipitoisuus

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

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

Lisätietoa, ks. kohdat 4.5 ja 4.6.

Keuhkolaskimoiden okklusiivinen sairaus

Verisuonia laajentavien aineiden (pääasiassa prostasykliinien) käytön yhteydessä on raportoitu keuhkopöhöä keuhkolaskimoahtaumasta kärsivillä potilailla. Tämän vuoksi keuhkolaskimoahtauksen 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 keuhkolaskimoahtauma ja jotka ovat saaneet bosentaanihoitoa.

Keuhkovaltimon hypertensiota sairastavat potilaat, joilla on samanaikainen vasemman kammion

vajaatoiminta

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

HIV-infektioon liittyvää keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavat potilaat

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

Keuhkohtaumatautiin (COPD) liittyvää keuhkovaltimoiden verenpainetautia sairastavat potilaat

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

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

Siklosporiini A: Bosentaanin samanaikainen käyttö siklosporiini A:n (kalsineuriini-inhibiittori) kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Samanaikaisesti annettuna bosentaanin ensimmäinen minimipitoisuus oli noin kolmikymmenkertainen verrattuna pelkän bosentaanin antamisen jälkeen mitattuihin pitoisuuksiin. Vakaassa tilassa (steady state) plasman bosentaanipitoisuus oli kolmin- tai nelinkertainen verrattuna pitoisuuteen pelkän bosentaanin antamisen jälkeen. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismi liittyy mitä todennäköisimmin bosentaanin siirtymiseen 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 bosentaanin samanaikainen käyttö saattaa johtaa bosentaanin pitoisuuden kohoamiseen plasmassa samalla tavoin kuin siklosporiini A:n samanaikaisen käytön yhteydessä. Sen vuoksi bosentaanin ja takrolimuusin tai sirolimuusin käyttöä samanaikaisesti ei suositella. Niillä potilailla, joille tämä yhdistelmä on välttämätön, on seurattava tarkasti bosentaanin hättävaiikutuksia 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 sappisuolien 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 pienenemiseen. Kliinisesti merkitsevää tehon heikkenemistä ei voi sulkea

pois.

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

Kun valmisteita käytettiin yhdessä bosentaanin kanssa 9,5 päivää, plasman lopinaviiri- ja ritonaviiri-altistukset pienenevät kliinisesti merkityksettömässä määrin (lopinaviiria altistus noin 14 % ja ritonaviiri altistus noin 17 %). Bosentaanin koko induktiovaikutus ei kuitenkaan ollut välttämättä vielä toteutunut, ja mahdollisuutta, että 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 antoretististä (suun kautta, injektiona, laastareina tai implantaattina) riippumatta ei katsota luotettavaksi ehkäisymenetelmäksi (ks. kohdat 4.4, 4.6).

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

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

Ketokonatsoli: Annettaessa kuuden päivän ajan bosentaania 62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa samanaikaisesti ketokonatsolin kanssa, joka on voimakas CYP3A4-estäjä, plasman

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat:

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Käyttö naisille, jotka voivat tulla raskaaksi

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

bosentaanihoidon aikana, jotta raskaus voidaan havaita varhaisessa vaiheessa.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Rotalla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa ei havaittu siittiöparametreihin eikä hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Tutkimuksessa, jossa tutkittiin bosentaanin vaikutuksia kivestoimintaan miespuolisilla PAH-potilailla, siittiöpitoisuus pieneni lähtötilanteesta vähintään 42 % 8 potilaalla 24:stä 3 tai 6 kuukauden bosentaanihoidon jälkeen. Näiden löydösten ja prekliinisten tietojen perusteella ei voida sulkea pois bosentaanin mahdollista haitallista vaikutusta spermatogeneesiin miehillä. Poikalapsilla pitkäaikaisvaikutusta hedelmällisyyteen ei voida sulkea pois bosentaanihoidon jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Yleinen	Anemia, hemoglobiiniarvon pieneneminen (ks. kohta 4.4)

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

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

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

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

⁴Nämä reaktiot voivat myös liittyä potilaan perussairauteen.

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

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

Pediatriset potilaat

Kontrolloimattomat tutkimukset PAH-tautia sairastavilla lapsipotilailla (AC-052-356 [BREATHE-3], AC-052-365 [FUTURE 1])

Tässä populaatiossa turvallisuusprofiili (BREATHE-3: n = 19, bosentaani 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa; hoidon kesto 12 viikkoa; FUTURE 1: n = 36, bosentaani 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa 4 viikkoa jonka jälkeen 4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa; hoidon kesto 12 viikkoa) oli samanlainen kuin avaintutkimuksissa, jotka tehtiin PAH-tautia sairastavilla aikuispotilailla. BREATHE-3-tutkimuksessa tavallisimmat haittavaikutukset olivat kuumat aallot (21 %), päänsärky ja maksan toimintaa kuvaavien verikokeiden poikkeavat arvot (kukin 16 %). FUTURE 1 -tutkimuksessa tavallisimmat haittavaikutukset olivat infektiot (33 %) ja mahakipu/mahavaiva (19 %). FUTURE 1 -tutkimuksessa ei ollut yhtään tapausta, jossa maksa-arvot olisivat nousseet.

Normaalista poikkeavat laboratoriotulokset

Poikkeavuudet maksakokeissa

Kliinisen tutkimusohjelman yhteydessä annoksesta riippuvia maksaentsyymien muutoksia esiintyi yleensä ensimmäisten 26 hoitoviikon aikana, ne kehittyivät tavallisesti vähitellen ja olivat pääasiassa oireettomia. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu harvoin maksakirroosia ja maksan vajaatoimintaa.

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

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

Hemoglobiini

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

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 haittatapahtuma oli päänsärky, jonka voimakkuus vaihteli lievästä keskivaikeaan.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut verenpainelääkkeet, ATC-koodi: C02KX01

Vaikutusmekanismi

Bosentaani on kaksoisendoteliinireseptoriantagonisti (endothelin receptor antagonist, ERA), jolla on affiniteettia sekä endoteliini A - että B- (ET_A - ja ET_B) reseptoreihin. Bosentaani pienentää sekä keuhkojen että systeemisen verenkierron verisuonivastusta, jolloin sydämen 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-ilmioita. Se on myöskin proinflammatorinen. Nämä vaikutukset syntyvät endoteliinin välityksellä sen sitoutuessa endoteelissa ja verisuonten sileissä lihassoluissa sijaitseviin ET_A- ja ET_B-reseptoreihin. Kudosten ja plasman ET 1 -pitoisuudet lisääntyvät monissa sydän- ja verisuonisairauksissa sekä sidekudossairauksissa, keuhkovaltimoiden verenpainetauti, skleroderma, akuutti ja krooninen sydämen vajaatoiminta, sydänlihaskemia, systeeminen hypertensio sekä ateroskleroosi mukaan lukien, mikä viittaa ET 1:n osuuteen näiden sairauksien synnyssä. Keuhkovaltimoiden verenpainetaudissa ja sydämen vajaatoiminnassa endoteliinireseptoriantagonismin puuttuessa kohonneet ET 1 -pitoisuudet korreloivat voimakkaasti tautien vaikeusasteen ja ennusteen kanssa.

Bosentaani sitoutuu kilpailevasti ET₁:n ja muiden ET-peptidien kanssa sekä ET_A- että ET_B-reseptoreihin. Sen affiniteetti ET_A-reseptoreihin on hieman suurempi ($K_i = 4,1-43$ nanomoolia) kuin ET_B-reseptoreihin ($K_i = 38-730$ nanomoolia). Bosentaani on spesifisesti ET-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 keuhkovaltimoiden verenpainetautia tai sekundaarista, pääasiassa skleroderman aiheuttamaa, keuhkoverenpainetautia sairastavia). Neljän viikon ajan annostuksella 62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa annetun bosentaanihoidon jälkeen näissä tutkimuksissa käytettiin ylläpitoannoksina AC-052-351-tutkimuksessa 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja AC-052-352-tutkimuksessa 250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

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

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

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

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

Invasiivisia hemodynaamisia parametreja arvioitiin ainoastaan ensimmäisessä tutkimuksessa. Bosentaanihoito johti sydämen minuuttitilavuusindeksin merkitsevään suurenemiseen, mihin liittyy keuhkovaltimopaineen, keuhkoverisuonten vastuksen ja oikean kammion keskimääräisen paineen lasku.

Bosentaanihoidon havaittiin vähentävän keuhkovaltimoiden verenpainetaudin oireita. Kävelytestien

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

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

	PVR (dyn.sec/cm⁵)		Kuuden minuutin kävelymatka	
	Lumelääke ($n = 88$)	Bosentaani ($n = 80$)	Lumelääke ($n = 91$)	Bosentaani ($n = 86$)
Lähtötilanne; keskiarvo (keskihajonta)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Muutos lähtötilanteesta; keskiarvo (keskihajonta)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Hoitovaikutus	-22,6 %		19	
95 % :n luottamusväli	-34, -10		-4, 42	
P-arvo	< 0,0001		0,0758	

PVR = keuhkoverenkierron vastus

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

Pitkäaikaistulokset kerättiin kaikista 173 potilaasta, jotka saivat bosentaanihoitoa EARLY-tutkimuksen kontrolloidussa osassa ja/tai joiden hoidoksi vaihdettiin bosentaani lumelääkkeen tilalle tutkimuksen avoimessa jatko-osassa. Bosentaanihoitoa annettiin keskimäärin $3,6 \pm 1,8$ vuotta (pisimmillään 6,1 vuotta); 73 % potilaista hoidettiin vähintään 3 vuotta ja 62 % vähintään 4 vuotta. Tutkimuksen avoimessa jatko-osassa potilaille voitiin tarvittaessa antaa muita keuhkovaltimoiden verenpainetaudin lääkkeitä. Useimmilla potilailla oli idiopaattinen tai perinnöllinen keuhkovaltimoiden verenpainetauti (61 %). Kaiken kaikkiaan 78 % potilaista säilyi WHO:n toimintakykyluokassa II. Eloönjäämisestimaatit Kaplan–Meier-analyysin mukaan olivat 90 % 3 vuotta hoidon alusta ja 85 % 4 vuotta hoidon alusta. Vastaavina ajankohtina 88 % ja 79 % potilaista oli säästynyt keuhkovaltimoiden verenpainetaudin pahenemiselta

(määritelmän mukaan kuolema mistä tahansa syystä, keuhkonsiirto, eteisseptotomia tai prostanooidilääkityksen aloittaminen laskimoon tai ihon alle). Ei tiedetä, mikä tutkimuksen kaksoissokko-osassa annetun aiemman lumelääkkeen ja muiden, tutkimuksen avoimessa osassa aloitettujen lääkehoitojen suhteellinen merkitys tulosten kannalta on.

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

Avoin, ei-vertaileva tutkimus (AC-052-362; BREATHE-4) tehtiin 16 potilaalla, joilla oli HIV-infektioon liittyvä WHO:n toiminnallisen luokan III PAH. Potilaat saivat 62,5 mg bosentaania kaksi kertaa vuorokaudessa 4 viikon ajan, ja sen jälkeen 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa vielä 12 viikon ajan. Kuudentoista viikon hoidon jälkeen havaittiin lähtötasoon verrattuna merkittävä suorituskyvyn paraneminen: 6 minuutin kävely piteni keskimäärin 91,4 metriä lähtötilanteen keskimääräiseen tulokseen 332,6 metriä (p < 0,001) nähden. Bosentaanin vaikutuksista antiretroviraalisten lääkeaineiden tehoon ei voida tehdä varsinaisia johtopäätöksiä (ks. myös kohta 4.4).

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

Tutkimus keuhkovaltimoiden verenpainetautiä sairastavilla lapsilla

BREATHE-3 (AC-052-356)

Kalvopäällysteisiä bosentaanitabletteja arvioitiin avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa, johon osallistui 19 keuhkovaltimoiden verenpainetautiä sairastavaa lasta 3–15-vuotiasta lasta. 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 %). Tutkimusasetelma oli suunniteltu ensisijaisesti farmakokineettiseksi tutkimukseksi (ks. kohta 5. 2). Potilaat jaettiin painon perusteella kolmeen annosryhmään (ks. kohta 4.2) 12 viikon ajaksi. Puolet kunkin ryhmän potilaista sai epoprostenolia laskimonsisäisesti jo tullessaan tutkimukseen ja epoprostenoliannos pysyi vakiona koko tutkimuksen ajan.

Hemodynaamikka mitattiin 17 potilaalta. Sydämen minuuttitilavuusindeksi suureni lähtötilanteeseen verrattuna $0,5 \text{ l/min/m}^2$, keskimääräinen keuhkovaltimopaine pieneni 8 mmHg ja keuhkoverenkierron vastus (PVR) väheni keskimäärin 389 dyn sec cm^5 . 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 %. Kokonaisuolosuolun 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 ≥ 2 –11-vuotiaita, 15 (23,4 %) oli 1–2-vuotiaita ja 6 (9,4 %) oli 3 kk – 1 v. Tutkimusasetelma oli suunniteltu ensisijaisesti farmakokineettiseksi tutkimukseksi (ks. kohta 5.2), ja tehon päätetapahtumat olivat vain eksploraatiivisia. Dana Point -luokituksen mukaisesti PAH oli etiologialtaan idiopaattinen PAH (46 %), perinnöllinen PAH (3 %), korjaavan sydänleikkauksen jälkeen ilmaantuva PAH (38 %) tai sentraaliseen oikovirtaukseen, mukaan lukien Eisenmengerin oireyhtymään, liittyvä PAH ja synnynnäinen sydänsairaus (13 %). Tutkimushoidon alussa potilaat kuuluivat WHO:n toimintakykyluokkaan I (n = 19 potilasta, 29 %), luokkaan II (n = 27 potilasta, 42 %) tai luokkaan III (n = 18 potilasta, 28 %). Tutkimukseenottoajankohtana potilaat saivat PAH-lääkitystä (useimmin pelkkää PDE-5:n estäjää [sildenafilia] [35,9 %], pelkkää bosentaania [10,9 %] ja bosentaanin, iloprostin ja sildenafilin yhdistelmää 10,9 % potilaista). Potilaat jatkoivat PAH-hoitoa tutkimuksen aikana.

Tutkimuksen alussa alle puolet tutkimukseen otetuista potilaista sai pelkkää bosentaanihoitoa (45,3 % = 29/64) ilman muuta PAH-lääkitystä. Bosentaanimonoterapiaa jatkettiin 40,6 %:lla (26/64) 24 tutkimushoitoviikon ajan, eikä PAH:n pahenemista esiintynyt. Koko populaation (64 potilasta) analyysi osoitti, että useimpien tila oli pysynyt vähintään vakaana (ei pahenemista) hoitojakson aikana spesifisesti ei-pediatrisen 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 hyödystä ei saatu näyttöä verrattuna annostukseen 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa.

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

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

Yhdistelmähoito epoprostenolin kanssa

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

Systeeminen skleroosi, johon liittyy sormien haavaumatauti

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

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

ajan.

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

Bosentaanin ei havaittu kummassakaan tutkimuksessa vaikuttaneen sormien haavaumien paranemisnopeuteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Bosentaanin farmakokinetiikkaa on tutkittu lähinnä terveillä tutkimushenkilöillä. Vähäiset tiedot osoittavat, että bosentaanialtistus on aikuisilla keuhkovaltimoiden 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 %:iin kerta-annoksen antamisen jälkeen todetuista arvoista. Tämä lasku johtuu todennäköisesti metaboloivien maksaentsyymien autoinduktiosta. Vakaa tila saavutetaan 3–5 vuorokauden kuluessa.

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

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

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

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

Farmakokinetiikka erityisryhmillä

Kunkin muuttujan tutkitun vaikutusalueen perusteella on syytä olettaa, etteivät sukupuoli, paino, rotu tai ikä vaikuta aikuispopulaatiossa olennaisessa määrin bosentaanin farmakokinetiikkaan. Bosentaanin farmakokinetiikasta alle 2-vuotiailla lapsilla ei ole tietoa.

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 bosentaanitabllettien suun kautta annettujen kerta-annosten ja toistuvaisannosten farmakokinetiikkaa 19:llä keuhkovaltimoiden verenpainetauti (PAH) sairastavalla 3–15-vuotiaalla lapsella, jolle annettiin painon mukaan 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa. Bosentaanin tunnettujen autoinduktoriominaisuuksien mukaisesti bosentaanialtistus väheni tässä tutkimuksessa ajan myötä. Bosentaanin AUC-arvot (CV %) olivat bosentaania 31,25 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla lapsilla keskimäärin 3 496 (49) ng·h/ml, 62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla keskimäärin 5 428 (79) ng·h/ml ja 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla keskimäärin 6 124 (27) ng·h/ml. Tulokset olivat pienemmät kuin PAH-aikuispotilailla annostuksella 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa todettu 8 149 (47) ng·h/ml. Vakaassa tilassa systeeminen altistus oli 10–20 kg painavilla lapsilla 43 %, 20–40 kg painavilla 67 % ja yli 40 kg painavilla 75 % aikuisten systeemisestä altistuksesta.

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

AC-052-373 (FUTURE 3) -tutkimuksessa, jossa käytettiin dispergoituvia tabletteja, bosentaanialtistus 2 mg/kg annoksia kahdesti vuorokaudessa saaneilla potilailla oli verrattavissa altistukseen FUTURE 1 -tutkimuksessa. Kokonaispopulaatiossa (n = 31) vuorokausialtistus oli 8 535 ng·h/ml annoksella 2 mg/kg kahdesti vuorokaudessa; AUC_τ oli 4 268 ng·h/ml (CV: 61 %). Potilailla, jotka olivat iältään 3 kk – 2 v,

vuorokausialtistus oli 7 879 ng·h/ml; AUC τ oli 3 939 ng·h/ml (CV: 72 %). Potilailla, jotka olivat iältään 3 kk – 1 v (n = 2), AUC τ oli 5 914 ng·h/ml (CV: 85 %). 1–2-vuotiailla potilailla (n = 7) AUC τ oli 3 507 ng·h/ml (CV: 70 %). Yli 2-vuotiailla potilailla (n = 22) vuorokausialtistus oli 8 820 ng h/ml; AUC τ oli 4 410 ng h/ml (CV: 58 %). Kun bosentaania annettiin 2 mg/kg kolmesti vuorokaudessa, altistus ei suurentunut ja vuorokausialtistus oli 7 275 ng·h/ml (CV: 83 %, n = 27).

BREATHE-3-, FUTURE 1 ja FUTURE 3 -tutkimusten tulosten perusteella näyttää siltä, että altistuminen bosentaanille saavuttaa tasannevaiheen lasten kohdalla pienemmällä lääkeannoksella kuin aikuisten kohdalla. Siten annokset yli 2 mg/kg kahdesti 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 (AUC₀₋₁₂ kokoveressä: 288 ng·h/ml, n = 11). Vakaan tilan AUC τ oli 6 165 ng·h/ml (CV: 133 %, n = 7), joka oli samaa luokkaa kuin altistus PAH-potilailla, jotka saivat valmistetta 125 mg kahdesti vuorokaudessa, kun otetaan huomioon veren ja plasman jakautumissuhde 0,6.

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

Maksan vajaatoiminta

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

Keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child–Pugh-luokka B) vaikutusta bosentaanin ja sen ensisijaisen metaboliitin, Ro 48-5033:n, farmakokinetiikkaan arvioitiin tutkimuksessa, johon osallistui 5 potilasta, joilla oli kohonneeseen porttilaskimopaineeseen liittyvä keuhkovaltimoiden verenpainetauti ja Child–Pugh-luokan B maksan vajaatoiminta, sekä 3 potilasta, joilla oli muista syistä johtuva keuhkovaltimoiden verenpainetauti ja normaali maksatoiminta. Potilailla, joilla oli Child–Pugh-luokan B maksan vajaatoiminta, bosentaanin vakaan tilan AUC-arvon keskiarvo (95 %:n luottamusväli [lv]) oli 360 (212–613) ng h/ml eli 4,7 kertaa suurempi ja aktiivisen metaboliitin, Ro 48-5033:n, AUC-arvon keskiarvo (95 %:n lv) taas 106 (58,4–192) ng h/ml eli 12,4 kertaa suurempi kuin maksatoiminnaltaan normaaleilla potilailla (joilla bosentaanin AUC-arvon keskiarvo [95 %:n lv] oli 76,1 [9,07–638] ng h/ml ja Ro 48-5033:n AUC-arvon keskiarvo [95 %:n lv] taas 8,57 [1,28–57,2] ng h/ml). Mukaan otettujen potilaiden määrä oli pieni ja vaihtelu suurta. Nämä tiedot viittaavat kuitenkin siihen, että altistus bosentaanille ja sen ensisijaiselle metaboliitille, Ro 48-5033:lle, suurenee huomattavasti, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B).

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

määrin dialyysin vaikutuksesta (ks. kohta 4. 2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kaksivuotinen hiirillä tehty karsinogeenisuustutkimus osoitti hepatosellulaaristen adenoomien ja karsinoomien esiintyvyyden lisääntyneen koirilla, mutta ei naarailla, kun plasman bosentaanipitoisuus oli noin 2–4-kertainen ihmisellä hoitoannoksilla saavutettavaan pitoisuuteen nähden. Rotilla kahden vuoden ajan suun kautta annettu bosentaani sai aikaan pienen, merkitsevän kilpirauhasen follikulaarisolujen adenoomien ja karsinoomien esiintyvyyden lisääntymisen koirilla, mutta ei naarailla, kun pitoisuus plasmassa oli noin 9–14-kertainen ihmisellä hoitoannoksilla 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 (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.6).

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

Koiras- ja naarasrotilla tehdyissä fertiilitutkimuksissa, joissa pitoisuudet plasmassa olivat koirilla 21-kertaiset ja naarailla 43-kertaiset ihmisellä hoitoannoksilla saavutettaviin pitoisuuksiin verrattuna, ei havaittu vaikutuksia siittiöiden lukumäärään, liikkuvuuteen tai elinkykyisyyteen eikä rottien paritteluosuuteen tai hedelmällisyyteen. 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 pienemistä 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 päivästä 21 post partum. Aikuisiällä (päivänä 69 post partum) ei havaittu bosentaanin aiheuttamia vaikutuksia, kun altistus oli 1,3-kertainen (koiraat) ja 2,6-kertainen (naaraat) verrattuna PAH-lapsipotilaiden terapeuttiseen altistukseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Maissitärkkelys

Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Povidoni

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Triasetiini

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaukset

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

PVC/PE/PVDC/alumiini-läpipainopakkaukset

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

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

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,

Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

62,5 mg: 31860
125 mg: 31859

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.03.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.11.2018