

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 62,5 mg bosentan (som monohydrat).
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 125 mg bosentan (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett:

Lys oransje, rund, ca. 6,2 mm i diameter, bikonveks, filmdrasjert tablett med "IB1" preget på én side og flat på den andre.

Lys oransje, oval, ca. 11 mm lang, 5 mm bred, bikonveks, filmdrasjert tablett med «IB2» preget på én side og flat på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) for å bedre treningskapasiteten og symptomene hos pasienter med WHO-funksjonsklasse III. Effekt er påvist ved:

- Primær (idiopatisk og arvelig) pulmonal arteriell hypertensjon
- Pulmonal arteriell hypertensjon sekundært til sklerodermi uten signifikant interstitiell lungesykdom
- Pulmonal arteriell hypertensjon assosiert med medfødte systemisk-til-lunge-shunter og Eisenmengers fysiologi

Noen forbedringer er også påvist hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon WHO funksjonsklasse II (se pkt. 5.1).

Bosentantabletter er også indisert for å minske antallet nye digitale sår hos pasienter med systemisk sklerose og aktive digitale sår (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

Tablettene skal tas oralt morgen og kveld, med eller uten mat. De filmdrasjerte tablettene skal svelges med vann.

Dosering

Pulmonal arteriell hypertensjon

Behandling bør bare startes og overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av PAH. Et pasientkort med viktig sikkerhetsinformasjon som pasienter må være oppmerksomme på før og under behandling med Bosentan Accord er vedlagt i pakningen.

Voksne

Hos voksne pasienter bør behandling med bosentan starte med en dose på 62,5 mg to ganger daglig de første fire ukene. Deretter økes dosen til vedlikeholdsdosen på 125 mg to ganger daglig. De samme anbefalingene gjelder ved gjenopptak av bosentan etter behandlingsavbrudd (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Pediatriske farmakokinetiske data har vist at plasmakonsentrasjonen av bosentan hos barn med PAH i alderen 1 år til 15 år var gjennomsnittlig lavere enn hos voksne. Konsentrasjonen økte heller ikke ved økning av bosentandosen ut over 2 mg/kg kroppsvekt eller ved økning av doseringsfrekvensen fra to ganger daglig til tre ganger daglig (se pkt. 5.2). Økning av dosen eller dosefrekvensen vil sannsynligvis ikke medføre ytterligere kliniske fordeler.

Ut fra disse farmakokinetiske resultatene er det derfor anbefalt start- og vedlikeholdsdosen 2 mg/kg morgen og kveld hos barn med PAH som er 1 år og eldre.

Hos nyfødte med PPHN (persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte) er det ikke vist nytte av bosentan ved standardbehandling. Det kan ikke gis noen doseringsanbefalinger (se pkt. 5.1 og 5.2).

Behandling ved klinisk forverring av PAH

Ved tilfeller av klinisk forverring (som nedgang på minst 10 % i seksminuttersgange-testen i forhold til måling foretatt før behandling) på tross av bosentanbehandling i minst åtte uker (måldose i minst fire uker), bør alternativ behandling vurderes. Enkelte pasienter som ikke utviser noen respons etter åtte ukers behandling med bosentan, kan imidlertid respondere positivt etter ytterligere fire til åtte ukers behandling.

Ved tilfeller av sen klinisk forverring på tross av bosentanbehandling (dvs. etter flere måneders behandling), bør behandlingen revurderes. Noen pasienter som ikke responderer positivt på 125 mg bosentan to ganger daglig kan oppleve en lettere økning i treningskapasiteten hvis dosen økes til 250 mg to ganger daglig. En grundig nytte-/risikovurdering bør gjennomføres, med tanke på at levertoksisiteten er doseavhengig (se pkt. 4.4 og 5.1).

Avbrudd i behandlingen

Det er begrenset erfaring med brå avbrudd i bosentanbehandlingen hos pasienter med PAH. Ingen bevis for akutte tilbakefall har blitt observert. Likevel bør gradvis reduksjon i dosering (halvering i tre til syv dager) vurderes for å unngå en mulig skadelig klinisk forverring forårsaket av en potensiell tilbakefallseffekt. Intensivt overvåkning er anbefalt under avbruddsperioden.

Hvis beslutningen om å avslutte bruken av bosentan fattes, bør seponeringen skje gradvis samtidig som en alternativ behandlingsform introduseres.

Systemisk sklerose med aktive digitale sår

Behandling bør bare startes og overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av systemisk sklerose.

Et pasientkort med viktig sikkerhetsinformasjon som pasienter må være oppmerksomme på før og under behandling med Bosentan Accord er vedlagt i pakningen.

Voksen

Behandling med bosentantabletter bør starte med 62,5 mg to ganger daglig de første fire ukene. Deretter økes dosen til vedlikeholdsdosen 125 mg to ganger daglig. De samme anbefalingene gjelder ved gjenopptak av bosentan etter behandlingsavbrudd (se pkt. 4.4).

Erfaring fra kontrollerte kliniske studier av denne indikasjonen er begrenset til seks måneder (se pkt. 5.1).

Pasientens respons på behandling og behov for fortsatt behandling bør revurderes regelmessig. En grundig vurdering av nytte/risiko bør gjennomføres, med tanke på levertoksisiteten av bosentan (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatrik populasjon

Det foreligger ingen data vedrørende sikkerheten og effekten hos pasienter som er yngre enn 18 år. Farmakokinetiske data er ikke tilgjengelig for bosentantabletter hos små barn med denne sykdommen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Ingen justering av dose er nødvendig for pasienter med mild nedsatt leverfunksjon (dvs. Child-Pugh klasse A) (se pkt. 5.2). Bosentan er kontraindisert hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen justering av dose er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen justering av dose er nødvendig for pasienter som gjennomgår dialyse (se pkt. 5.2).

Eldre

Ingen justering av dose er nødvendig for pasienter over 65 år.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon dvs. Child-Pugh klasse B eller C (se pkt. 5.2)
- Utgangsverdier for lever-aminotransferaser, dvs. aspartat-aminotransferase (ASAT) og/eller alanin-aminotransferaser (ALAT), høyere enn 3 x øvre normalgrense (ULN; se pkt. 4.4)
- Samtidig bruk av ciklosporin-A (se pkt. 4.5)
- Graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Kvinner i fertil alder som ikke bruker pålitelige prevensjonsmetoder (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekten av bosentan er ikke dokumentert hos pasienter med alvorlig PAH. Overgang til en behandling som er anbefalt ved det alvorlige stadiet av sykdommen (som epoprostenol) bør vurderes hvis den kliniske tilstanden forverres (se pkt. 4.2).

Nytte-/risikobalansen ved bosentan er ikke dokumentert hos pasienter med PAH med funksjonell status WHO klasse I.

Bosentanbehandling bør bare settes igang hvis det systemisk-systoliske blodtrykket er høyere enn 85 mmHg.

Det er ikke påvist at bosentantabletter har en gunstig innvirkning på tilhelingen av aktive digitale sår.

Leverfunksjon

Økning i lever-aminotransferaser, dvs. aspartat- og alanin-aminotransferaser (ASAT og/eller ALAT) knyttet til bosentan er doseavhengig. Leverenzymendringer opptrer vanligvis i løpet av de første 26 behandlingsukene. De kan imidlertid også opptre sent i behandlingen (se pkt. 4.8). Disse økningene kan delvis skyldes konkurrerende hemming av eliminasjonen av gallesalter fra hepatocytter (leverceller). Andre mekanismer, som ikke er entydig bekreftet, er sannsynligvis også involvert i forekomsten av leverdysfunksjon. Opphopning av bosentan i leverceller, som fører til cytolyse (oppløsning av celler) med potensielt alvorlig skade på leveren eller en immunologisk mekanisme, kan ikke utelukkes. Faren for leverdysfunksjon kan også øke når medikamenter som hemmer utskilling av gallesaltene, som rifampicin, glibenklamid og ciklosporin-A (se pkt. 4.3 og 4.5) administreres sammen med bosentan. Det finnes imidlertid bare begrensede data om dette.

Lever-aminotransferasenivåene må måles før behandling med bosentantabletter igangsettes, og deretter med månedlige intervaller gjennom hele behandlingen. I tillegg må lever-aminotransferasenivåene måles to uker etter enhver økning i doseringen.

Anbefalinger ved økning i ALAT/ASAT-nivåer

ALAT/ASAT-nivåer Anbefalinger knyttet til behandling og overvåkning

>3 og $\leq 5 \times \text{ULN}$

Resultatet bør bekreftes av en ny leverprøve. Ved bekreftelse bør det fattes en beslutning på individuell basis om å fortsette med bosentantabletter, muligens med redusert dosering, eller å stanse administreringen av bosentantabletter (se pkt. 4.2). Overvåkning av aminotransferasenivåene bør fortsette minst annen hver uke. Går aminotransferasenivåene tilbake til samme nivå som før behandlingen startet, kan det vurderes å fortsette eller gjenoppta behandlingen med bosentantabletter i samsvar med forutsetningene nedenfor.

>5 og $\leq 8 \times \text{ULN}$

Resultatet bør bekreftes av en ny leverprøve. Ved bekreftelse bør behandlingen stanses og aminotransferasenivåene bør overvåkes minst annen hver uke. Går aminotransferasenivåene tilbake til samme nivå som før behandlingen startet, kan det vurderes å gjenoppta behandlingen med bosentantabletter i samsvar med forutsetningene nedenfor.

>8 $\times \text{ULN}$

Behandlingen stanses, og det er ikke aktuelt å gjenoppta behandlingen med bosentantabletter.

Ved kliniske symptomer på leverskade, dvs. kvalme, oppkast, feber, magesmerter, gulsott, unormal letargi eller tretthet, influensalignende syndrom (smerter i ledd eller muskler, feber), må behandlingen stanses, og det er ikke aktuelt å gjenoppta behandlingen med bosentantabletter.

Gjenopptagelse av behandlingen

Gjenopptagelse av behandling med bosentantabletter bør bare vurderes hvis de mulige fordelene ved behandling med bosentantabletter veier tyngre enn de mulige farene, og når lever-

aminotransferasenivåene er innenfor samme verdier som før behandlingen startet. Det anbefales å lytte til råd fra en hepatolog. Gjenopptagelsen må følge retningslinjene som redegjøres for i pkt. 4.2. **Aminotransferasenivåene må da kontrolleres innen tre dager etter gjenopptagelsen, gjentas etter to uker og deretter i samsvar med anbefalingene ovenfor.**

ULN = Upper Limit of Normal (Øvre normalgrense)

Hemoglobinkonsentrasjon

Behandling med bosentan har blitt assosiert med doseringsrelatert nedgang i hemoglobinkonsentrasjonen (se pkt. 4.8). I placebokontrollerte studier var bosentanrelatert nedgang i hemoglobinkonsentrasjonen ikke progressiv, og stabiliserte seg etter de første 4–12 behandlingsukene. Det anbefales å kontrollere hemoglobinkonsentrasjonene før behandling igangsettes, hver måned de fire første månedene, og deretter kvartalsvis. Hvis en klinisk relevant nedgang i hemoglobinkonsentrasjonen oppstår, bør ytterligere vurdering og undersøkelse gjennomføres for å bestemme årsaken og behovet for spesifikk behandling. Tilfeller av anemi med behov for overføring av røde blodlegemer har vært rapportert i perioden etter markedsføring (se pkt. 4.8).

Kvinner i fertil alder

Ettersom bosentantabletter kan gjøre hormonelle antikonseptiva ineffektive, og med tanke på faren for at pulmonal hypertensjon forverres med graviditet samt de teratogene effektene som er observert hos dyr:

- Bosentanbehandling må ikke igangsettes hos kvinner i fertil alder med mindre de bruker pålitelige prevensjonsmidler og resultatet av graviditetstesten forut for behandlingen er negativ.
- Hormonelle antikonseptiva må ikke utgjøre den eneste prevensjonsmetoden under behandling med bosentan
- Månedlige graviditetstester anbefales under behandlingen for å sikre at graviditet oppdages tidlig.

Se pkt. 4.5 og 4.6 for mer informasjon.

Pulmonal veneokklusiv sykdom

Tilfeller av lungeødem er rapportert med vasodilatorer (hovedsakelig prostasyklinere) ved bruk hos pasienter med pulmonal veneokklusiv sykdom. Skulle det oppstå tegn til lungeødem når bosentan administreres til pasienter med PAH, bør derfor muligheten for assosiert veneokklusiv sykdom vurderes. I tiden etter markedsføring er det bare sjelden rapportert om lungeødem hos pasienter behandlet med bosentan hvor det var mistanke om diagnosen pulmonal veneokklusiv sykdom.

Pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon og samtidig svikt i venstre ventrikkel

Det er ikke gjennomført noen spesifikk studie av pasienter som lider av pulmonal arteriell hypertensjon med samtidig dysfunksjon i venstre ventrikkel. 1611 pasienter (804 bosentan- og 807 placebo-behandlede pasienter) med alvorlig kronisk hjertesvikt (CHF) ble imidlertid behandlet i gjennomsnittlig halvannet år i en placebo-kontrollert studie (studie AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). I denne studien økte antallet sykehusinnleggelser som følge av CHF de første 4–8 ukene av behandlingen med bosentan. Dette kan skyldes væskeretensjon. I studien manifesterte væskeretensjonen seg i form av tidlig vektøkning, redusert hemoglobinkonsentrasjon og flere forekomster av benødem. Mot slutten av studien var det ingen forskjell mellom bosentan- og placebo-pasienter i antall sykehusinnleggelser verken for hjertesvikt eller dødelighet. Det anbefales

følgelig at pasienter overvåkes for tegn til væskeretensjon (f. eks. vektøkning), særlig hvis de samtidig lider av alvorlig systolisk dysfunksjon. I tilfelle dette skjer, er det anbefalt å starte behandling med diuretika eller å øke eksisterende dose av slike. Behandling med diuretika bør vurderes for pasienter med påvist væskeretensjon før behandling med bosentan igangsettes.

Pulmonal arteriell hypertensjon assosiert med HIV-infeksjon

Det er begrenset erfaring gjennom kliniske studier med bruken av bosentan hos pasienter med PAH assosiert med HIV-infeksjon som behandles med antiretrovirale legemidler (se pkt. 5.1). En studie av interaksjonen mellom bosentan og lopinavir+ritonavir hos friske individer viste økte plasmakonsentrasjoner av bosentan, med maksimumsnivå de første fire dagene av behandlingen (se pkt. 4.5). Når behandling med bosentan igangsettes hos pasienter med behov for ritonavirforsterkede proteasehemmere, bør pasientens bosentantoleranse overvåkes særlig nøye med hensyn til faren for hypotensjon og leverfunksjonsprøver i begynnelsen på oppstartfasen. En økt langsiktig fare for hepatisk toksisitet og hematologiske bivirkninger kan ikke utelukkes når bosentan brukes sammen med antiretrovirale legemidler. Av hensyn til muligheten for interaksjoner knyttet til den induserende virkningen bosentan har på CYP450 (se pkt.4.5), som kan påvirke effekten av antiretroviral behandling, bør disse pasientene overvåkes nøye med hensyn på HIV-infeksjonen deres.

Pulmonal arteriell hypertensjon sekundært til kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

Sikkerheten og toleransen for bosentan ble undersøkt i en ukontrollert 12 ukers forskningsstudie med 11 pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon sekundært til alvorlig KOLS (stadium III i GOLD-klassifikasjonen). En økning i minuttventilasjon og reduksjon i oksygenmetning ble observert, og den hyppigste negative hendelsen var dyspné. Dette ble løst med avbrutt bosentanbehandling.

Samtidig bruk av andre legemidler

Samtidig bruk av bosentan og ciklosporin-A er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig bruk av bosentan og glibenklamid, flukonazol og rifampicin er ikke anbefalt. Se pkt. 4.5 for flere detaljer.

Samtidig administrering av både en CYP3A4-hemmer og en CYP2C9-hemmer med bosentan bør unngås (se pkt. 4.5).

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Bosentan er en inducer av cytokrom P450 (CYP) isoenzymene CYP2C9 og CYP3A4. *In vitro*-data antyder også en induksjon av CYP2C19. Følgelig reduseres plasmakonsentrasjoner av stoffer som metaboliseres av disse isoenzymene når bosentan administreres samtidig. Muligheten for endret effekt av legemidler som metaboliseres av disse isoenzymene bør vurderes. Det kan være nødvendig å justere doseringen av disse legemidlene etter igangsetting. Det samme gjelder endring i dosering eller avbrudd i samtidig bosentanbehandling.

Bosentan metaboliseres av CYP2C9 og CYP3A4. Hemming av disse isoenzymene kan øke plasmakonsentrasjonen til bosentan (se ketokonazol). Virkningen CYP2C9-hemmere har på bosentankonsentrasjon har ikke blitt studert. Kombinasjonen bør brukes med varsomhet.

Flukonazol og andre hemmere av både CYP2C9 og CYP3A4: Samtidig administrering med flukonazol som hovedsakelig hemmer CYP2C9, og i noen grad også CYP3A4, kan føre til store økninger i plasmakonsentrasjonen av bosentan. Kombinasjonen anbefales ikke. Av samme grunn er samtidig administrering av både en virksom CYP3A4-hemmer (som ketokonazol, itraconazol eller ritonavir) og en CYP2C9-hemmer (som vorikonazol) sammen med bosentan ikke anbefalt.

Ciklosporin-A: Administrering av bosentan sammen med ciklosporin-A (en kalsinevrinhemmer) er kontraindisert (se pkt.4.3). Innledende minimumskonsentrasjoner av bosentan var, når det ble administrert samtidig, cirka 30 ganger høyere enn de som ble målt etter bosentan alene. Ved «steady state» var konsentrasjonen av bosentanplasma 3–4 ganger høyere enn ved bosentan alene. Mekanismen i denne interaksjonen er høyst sannsynlig ciklosporins hemming av transportproteinmediert opptak av bosentan til hepatocytter. Blodkonsentrasjonene av ciklosporin-A (et CYP3A4-substrat) minsket med cirka 50 %. Dette skyldes sannsynligvis induksjon av CYP3A4 av bosentan.

Takrolimus, sirolimus: Administrering av takrolimus eller sirolimus sammen med bosentan er ikke studert hos mennesker, men administrering av takrolimus eller sirolimus sammen med bosentan kan føre til økt plasmakonsentrasjon av bosentan på samme måte som ved administrering sammen med ciklosporin-A. Samtidig bosentan kan redusere plasmakonsentrasjonene av takrolimus og sirolimus. Derfor er det ikke anbefalt med samtidig bruk av bosentan og takrolimus eller sirolimus. Pasienter som har behov for denne kombinasjonen bør overvåkes nøye for bivirkninger knyttet til bosentan, og for blodkonsentrasjonene av takrolimus og sirolimus.

Glibenklamid: Samtidig administrering av bosentan 125 mg to ganger daglig i fem dager reduserte plasmakonsentrasjonene av glibenklamid (et CYP3A4-substrat) med 40 %, med mulig betydelig reduksjon av den hypoglykemiske effekten. Plasmakonsentrasjonen av bosentan ble også redusert med 29 %. I tillegg ble en økt forekomst av forhøyede aminotransferaser observert hos pasienter som fikk samtidig behandling. Både glibenklamid og bosentan hemmer utskillelse av gallealter, noe som kan forklare de forhøyede aminotransferasene. Denne kombinasjonen bør ikke brukes. Det foreligger ingen data om legemiddelinteraksjon med de andre sulfonylureapreparatene.

Rifampicin: Samtidig administrering av bosentan 125 mg to ganger daglig og rifampicin, en potent induktor av CYP2C9 og CYP3A4, til 9 friske personer i 7 dager, reduserte plasmakonsentrasjonen av bosentan med 58 %, og i ett tilfelle med nesten 90 %. En signifikant redusert effekt av bosentan er derfor forventet når det blir administrert samtidig med rifampicin. Samtidig bruk av rifampicin og bosentan anbefales ikke. Det finnes ikke data for andre CYP3A4-induktorer, f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin og johannesurt, men samtidig administrering forventes å medføre redusert systemisk eksponering for bosentan. En klinisk signifikant reduksjon av effekt kan ikke utelukkes.

Lopinavir+ritonavir (og andre ritonavir-induserte proteasehemmere): Samtidig administrering av bosentan 125 mg to ganger daglig og lopinavir+ritonavir 400+100 mg to ganger daglig til friske frivillige i 9,5 dager, førte til innledende minimale plasmakonsentrasjoner av bosentan som var ca. 48 ganger høyere enn ved administrering av kun bosentan. På dag 9 var plasmakonsentrasjonen av bosentan ca. 5 ganger høyere enn ved administrering av kun bosentan. Den mest sannsynlige årsaken til denne interaksjonen er at ritonavir hemmer transportprotein-mediert opptak i hepatocytter og CYP3A4, og derved reduserer clearance av bosentan. Når bosentan blir administrert samtidig med lopinavir+ritonavir, eller andre ritonavir-induserte proteasehemmere, bør pasientens tolerabilitet overfor bosentan følges.

Etter samtidig administrering med bosentan i 9,5 dager, sank plasmaeksponeringen for lopinavir og ritonavir, men ikke i klinisk signifikant grad (med henholdsvis ca. 14 % og 17 %). Det er imidlertid mulig at fullstendig induksjon med bosentan ikke var nådd, og en ytterligere redusert effekt av proteasehemmere kan ikke utelukkes. Hensiktsmessig overvåking av HIV-behandling anbefales.

Lignende effekter kan forventes med andre ritonavir-induserte proteasehemmere (se pkt. 4.4).

Andre antiretrovirale midler: På grunn av manglende data kan ingen spesifikke anbefalinger gis med hensyn til andre tilgjengelige antiretrovirale midler. Siden nevirapin er uttalt levertoksisk, noe som kan ha en additiv effekt til bosentans levertoksisitet, anbefales ikke denne kombinasjonen.

Hormonelle prevensjonsmidler: Administrering av bosentan 125 mg to ganger daglig i syv dager sammen med én enkelt dose oralt prevensjonsmiddel som inneholder noretisteron 1 mg + etinyløstradiol 35 mikrogram, reduserte AUC av noretisteron og etinyløstradiol med henholdsvis 14 % og 31 %. Eksponeringen ble imidlertid redusert så mye som henholdsvis 56 % og 66 % hos enkelte individer. Hormonbaserte prevensjonsmidler alene betraktes derfor ikke som pålitelige prevensjonsmetoder, uavhengig av måten de inntas på (dvs. oralt, ved injeksjon, transdermalt eller som implantat) (se pkt. 4.4 og 4.6).

Warfarin: Samtidig administrering av bosentan 500 mg to ganger daglig i seks dager reduserte plasmakonsentrasjonene av både S-warfarin (et CYP2C9-substrat) og R-warfarin (et CYP3A4 substrat) med henholdsvis 29 % og 38 %. Klinisk erfaring med samtidig administrering av bosentan sammen med warfarin hos pasienter med PAH medførte ingen klinisk relevante endringer i International Normalized Ratio (INR) eller warfarindose (start kontra avslutning av de kliniske studiene). I tillegg var endringsfrekvensen i warfarindosen under studiene som følge av endringer i INR, eller bivirkninger, den samme hos pasienter som ble behandlet med bosentan og placebobehandlede pasienter. Ingen dosejustering er nødvendig for warfarin og lignende orale antikoagulerende virkestoffer når bosentan igangsettes. Intensivt overvåkning av INR anbefales, særlig under oppstart med bosentan og i opptitreringsperioden.

Simvastatin: Samtidig administrering av bosentan 125 mg to ganger daglig i fem dager reduserte plasmakonsentrasjonene av simvastatin (et CYP3A4-substrat) og dets aktive beta-hydroksylsyre metabolitt med henholdsvis 34 % og 46 %. Plasmakonsentrasjon av bosentan ble ikke påvirket av samtidig simvastatin. Overvåkning av kolesterolnivåer og påfølgende justering av dose bør vurderes.

Ketokonazol: Samtidig administrering i seks dager av bosentan 62,5 mg to ganger daglig sammen med ketokonazol, en virksom CYP3A4-hemmer, økte plasmakonsentrasjonen av bosentan til omtrent det dobbelte. Ingen justering av bosentandosen betraktes som nødvendig. Tilsvarende økninger i plasmakonsentrasjonen av bosentan forventes med de andre virksomme CYP3A4-hemmerne, selv om dette ikke er påvist ved *in vivo* studier. Samtidig er pasienter som metaboliserer CYP2C9 dårlig, utsatt for mulige økninger i plasmakonsentrasjonen av bosentan som kan være høyere, og føre til potensielt skadelige bivirkninger, i kombinasjon med en CYP3A4-hemmer.

Epoprostenol: Begrensede data fra en studie (AC-052-356 [BREATHE-3]) der 10 pediatriske pasienter mottok kombinasjonen av bosentan og epoprostenol, indikerer at etter administrering av både enkeltdose og flere doser var Cmaks- og AUC-verdiene av bosentan de samme hos pasienter med eller uten kontinuerlig infusjon av epoprostenol (se pkt. 5.1).

Sildenafil: Samtidig administrering av bosentan 125 mg to ganger daglig (ved «steady state») sammen med sildenafil 80 mg tre ganger daglig (ved «steady state») samtidig administrert i seks dager til friske frivillige førte til en 63 % reduksjon i AUC for sildenafil og 50 % økning i AUC for bosentan. Det anbefales å være varsom ved samtidig administrering.

Digoksin: Samtidig administrering av bosentan 500 mg to ganger daglig sammen med digoksin reduserte AUC, Cmaks og Cmin for digoksin med henholdsvis 12 %, 9 % og 23 %. Mekanismen for denne interaksjonen kan være induksjon av P-glykoprotein. Denne interaksjonen er trolig klinisk irrelevant.

Tadalafil: Bosentan (125 mg to ganger daglig) redusert systemisk eksponering for tadalafil (40 mg én gang per dag) på 42% og $C_{\max}$ på 27% etter koadministrering av flere doser. Tadalafil påvirket ikke eksponeringen (AUC og $C_{\max}$) for bosentan eller dets metabolitter.

Pediatriisk populasjon:

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (teratogenitet, fostertoksisitet, se pkt. 5.3). Det finnes ingen pålitelige data om bruken av bosentan hos gravide kvinner. Den mulige risikoen for mennesker er ennå ukjent. Bosentan er kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Fertile kvinner

Før behandling med bosentan igangsettes hos fertile kvinner, bør graviditet utelukkes. Relevant veiledning om pålitelige prevensjonsmidler bør gis, og pålitelig prevensjon igangsettes. Pasienter og forskrivere må være oppmerksom på at bosentan kan gjøre hormonelle prevensjonsmidler ineffektive som følge av mulige farmakokinetiske interaksjoner (se pkt. 4.5). Derfor må fertile kvinner ikke bruke hormonelle prevensjonsmidler (gjelder former som tas oralt eller transdermalt, via injeksjon, eller som implantat) som eneste prevensjonsmetode. De må bruke en annen pålitelig prevensjonsmetode i tillegg eller som alternativ. Konsultasjon hos gynekolog anbefales hvis det er den minste tvil om hvilket råd som bør gis om prevensjon til den enkelte pasient. Månedlige graviditetstester under behandling med bosentan anbefales på grunn av muligheten for at hormonelle prevensjonsmidler ikke virker, og også med tanke på risikoen for at pulmonal arteriell hypertensjon forverres betydelig under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt bosentan skilles ut i morsmelk hos mennesker. Amming er ikke anbefalt under behandling med bosentan.

Fertilitet

Dyrestudier viste effekter på testikler (se pkt. 5.3). I en klinisk studie hvor man undersøkte effektene av bosentan på testikkelfunksjonen hos menn med PAH, hadde seks av de 24 forsøkspersonene (25 %) etter 6 måneders behandling med bosentan, minst 50 % redusert sædcellekonsentrasjon i forhold til baseline. På bakgrunn av disse funnene og prekliniske data, kan det ikke utelukkes at bosentan kan ha en skadelig effekt på spermatogenesis hos menn. Hos guttebarn kan en langsiktig innvirkning på fertilitet ikke utelukkes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen spesifikke studier er gjennomført for å vurdere bosentans direkte effekt på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bosentan kan imidlertid fremkalle hypotensjon (fall i blodtrykket), med symptomer som svimmelhet, tåkesyn eller synkope, og dette kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Til sammen 2486 pasienter ble behandlet med bosentan i 20 placebo-kontrollerte studier som ble gjennomført med en rekke behandlingsindikasjoner. Den daglige dosen bosentan varierte fra 100 mg til 2000 mg, og 1838 pasienter ble behandlet med placebo. Gjennomsnittlig behandlingstid var 45 uker. Bivirkninger ble definert som hendelser som opptrådte hos minst 1 % av pasienter på bosentan

og med en frekvens på minst 0,5 % høyere enn placebo. De hyppigste bivirkningene er hodepine (11,5 %), ødem/væskeretensjon (13,2 %), unormal leverfunksjonstest (10,9 %) og anemi / reduksjon i hemoglobin (9,9 %).

Behandling med bosentan har vært assosiert med doseavhengige økninger i lever-aminotransferaser og reduksjon i hemoglobinkonsentrasjonen (se pkt. 4.4, Spesielle advarsler og forsiktighetsregler ved bruk).

Bivirkninger observert i 20 placebokontrollerte studier og erfaringer med bosentan i tiden etter markedsføringen rangeres etter frekvens med følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innen hver frekvensgruppe presenteres bivirkninger etter synkende alvorlighetsgrad. Ingen klinisk relevante forskjeller mellom bivirkninger ble observert mellom det generelle settet med data og de godkjente indikasjonene.

Systemorgan-klasse	Hyppighet	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Anemi, hemoglobinfall (se pkt.4.4)
	Ikke kjent	Anemi eller hemoglobinfall som krever overføring av røde blodceller ¹
	Mindre vanlige	Trombocytopeni ¹
	Mindre vanlige	Nøytropeni, leukopeni ¹
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert dermatitt, kløe og utslett) ²
	Sjeldne	Anafylaksi og/eller angioødem ¹
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine ³ ,
	Vanlige	Synkope ^{1,4}
Hjertesykdommer	Vanlige	Palpitasjoner ^{1,4}
Karsykdommer	Vanlige	Rødming
	Vanlige	Hypotensjon ^{1,4}
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Tett nese
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Gastroøsofageal reflukssykdom Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Unormal leverfunksjonstest (se pkt. 4.4)
	Mindre vanlige	Aminotransferase-økning assosiert med hepatitt (inkludert mulig forverring av underliggende hepatitt) og/eller gulsott ¹ (se pkt. 4.4)
	Sjeldne	Skrumplever, leversvikt ¹

Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Erytem
Generelle lidelser og reaksjoner på	Svært vanlige	Ødem, væskeretensjon ⁵
Øyesykdommer	Ikke kjent	Tåkesyn

¹Data innhentet via erfaringer fra tiden etter markedsføring, frekvens basert på statistisk modellering av placebo-kontrollerte kliniske forsøksdata.

²Overfølsomhetsreaksjoner ble rapportert hos 9,9 % av pasientene på bosentan og 9,1 % av pasientene på placebo.

³Hodepine ble rapportert hos 11,5 % av pasientene på bosentan og 9,8 % av pasientene på placebo.

⁴Denne type reaksjoner kan også knyttes til den underliggende sykdommen.

⁵Ødem eller væskeretensjon ble rapportert hos 13,2 % av pasientene på bosentan og 10,9 % av pasientene på placebo.

I tiden etter markedsføring ble sjeldne tilfeller av uforklarlig skrumplever rapportert etter forlenget behandling med bosentan hos pasienter med flere komorbiditeter og behandlinger med legemidler. Det har også vært sjeldne rapporter om leversvikt. Disse tilfellene understreker betydningen av å overholde det månedlige overvåkningsskjemaet for leverfunksjon nøye gjennom hele behandlingen med bosentan (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Ukontrollerte kliniske studier av pediatriske pasienter

Sikkerhetsprofilen i den første pediatriske studien som ble utført med den filmdrasjerte tabletten (BREATHE-3; n = 19, median alder 10 år [område 3-15 år], åpent administrert bosentan 2 mg/kg to ganger daglig, behandlingsvarighet 12 uker; FUTURE 1; n = 36, bosentan 2 mg/kg to ganger daglig i 4 uker fulgt av 4 mg/kg to ganger daglig; behandlingens varighet 12 uker) var tilsvarende den observert i de sentrale studiene med voksne pasienter med PAH. I BREATHE-3 var de hyppigste bivirkningene rødming (21 %), hodepine og unormale leverfunksjonsprøver (begge 16 %).

En samleanalyse av ukontrollerte pediatriske studier av PAH og bosentan 32 mg dispergerbar tablettformulering (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Forlengelse) omfattet totalt 100 barn som ble behandlet med bosentan 2 mg/kg to ganger daglig (n = 33), 2 mg/kg tre ganger daglig (n = 31) eller 4 mg/kg to ganger daglig (n = 36). Ved registrering var seks pasienter mellom 3 måneder og 1 år, 15 barn var mellom 1 og < 2 år, og 79 var mellom 2 og 12 år. Median behandlingsvarighet var 71,8 uker (område 0,4–258 uker).

Sikkerhetsprofilen i denne samleanalysen av ukontrollerte pediatriske studier var omtrent som observert i de sentrale studiene med voksne PAH-pasienter, bortsett fra for infeksjoner, som ble rapportert hyppigere enn hos voksne (69,0 % kontra 41,3 %). Denne differansen i infeksjonsfrekvens kan til dels skyldes mer langvarig eksponering for medisinsk behandling hos pediatriske pasienter (median 71,8 uker) enn hos voksne (median 17,4 uker). De hyppigste bivirkningene var øvre luftveisinfeksjoner (25 %), pulmonal (arteriell) hypertensjon (20 %), nasofaryngitt (17 %), pyreksi (15 %), oppkast (13 %), bronkitt (10 %), magesmerter (10 %) og diaré (10 %). Det var ingen relevant forskjell mellom bivirkningsfrekvenser hos pasienter eldre og yngre enn 2 år. Dette er imidlertid basert på bare 21 barn yngre enn 2 år, deriblant 6 pasienter mellom 3 måneder og 1 år. Bivirkninger som unormale leververdier og anemi/reduert hemoglobin forekom hos henholdsvis 9 % og 5 % av pasientene.

I en randomisert, placebokontrollert studie med PPHN-pasienter (FUTURE-4), ble totalt 13 nyfødte behandlet med bosentan dispergerbar tablettformulering i en dose på 2 mg/kg to ganger daglig (8 pasienter fikk placebo). Median varighet av behandlingen med bosentan og placebo var henholdsvis 4,5 dager (område 0,5–10,0 dager) og 4,0 dager (område 2,5–6,5 dager). De hyppigste

bivirkningene hos de bosentan- og placebo-behandlede pasientene var henholdsvis anemi eller redusert hemoglobin (7 og 2 pasienter), generalisert ødem (3 og 0 pasienter) og oppkast (2 og 0 pasienter).

Laboratorieavvik

Unormale levertester

I det kliniske programmet oppstod doserelaterte økninger i aminotransferaser vanligvis i løpet av de første 26 ukene av behandlingen, utviklet seg vanligvis gradvis og var i hovedsak asymptomatiske. I tiden etter markedsføring har sjeldne tilfeller av skrumplever og leversvikt blitt rapportert.

Mekanismen til denne bivirkningen er uklar. Disse økningene i aminotransferaser kan reversere spontant under fortsatt behandling med vedlikeholdsdosen av bosentan eller etter dosereduksjon, men det kan bli nødvendig med avbrudd eller seponering (se pkt. 4.4).

I de 20 integrerte placebokontrollerte studiene ble økninger i lever-aminotransferaser ≥ 3 (x ULN) observert hos 11,2 % av de bosentanbehandlede pasientene, sammenlignet med 2,4 % av de placebobehandlede pasientene. Økninger til $\geq 8 \times$ ULN ble sett hos 3,6 % av de bosentanbehandlede pasientene og 0,4 % av de placebobehandlede pasientene. Økninger i aminotransferaser ble assosiert med økt bilirubin ($\geq 2 \times$ ULN) uten bevis for galleveisokklusjon hos 0,2 % (fem pasienter) på bosentan og 0,3 % (seks pasienter) på placebo.

Hemoglobin

I de placebokontrollerte studiene med voksne ble det rapportert et fall i hemoglobinkonsentrasjon til under 10 g/dl fra utgangsverdi ble rapportert hos 8,0 % av bosentanbehandlede pasienter og 3,9 % av placebo-behandlede pasienter (se pkt. 4.4).

I samleanalysen av 100 barn med PAH fra de ukontrollerte pediatiske studiene FUTURE 1/2 og FUTURE 3/Forlengelse, ble det hos 10% av pasientene rapportert en reduksjon av hemoglobinkonsentrasjonen fra baseline til under 10 g/dl. Det forekom ingen reduksjon til under 8 g/dl.

I FUTURE-4-studien forekom det hos 6 av 13 bosentan-behandlede nyfødte med PPHN en reduksjon i hemoglobin, fra en verdi innenfor referanseområdet ved baseline til under nedre normalverdi i løpet av behandlingen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Bosentan har blitt administrert som enkeltdose på opptil 2400 mg til friske personer og opptil 2000 mg daglig i to måneder hos pasienter med en annen sykdom enn pulmonal arteriell hypertensjon. Den vanligste bivirkningen var hodepine av mild til moderat intensitet.

Massiv overdosering kan medføre uttalt hypotensjon som krever aktive kardiovaskulære tiltak. I tiden etter markedsføring ble det rapportert én overdosering på 10 000 mg bosentan som ble tatt av en mannlig pasient i tenårene. Han hadde symptomene kvalme, oppkast, hypotensjon, svimmelhet,

svetting og uklart syn. Han ble helt frisk etter 24 timer med blodtrykk-støtte. Merk: Bosentan blir ikke fjernet med dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: andre antihypertensiva, ATC-kode: C02KX01

Virkningsmekanisme

Bosentan er en dobbel endotelinreseptor-antagonist (ERA) med affinitet for både endotelin A- og B- (ETA og ETB) reseptorer. Bosentan reduserer både pulmonal og systemisk vaskulær motstand som fører til økt minuttvolum uten raskere hjerterytme.

Nevrohormonet endotelin-1 (ET-1) er én av de mest virksomme vasokonstriktorer som er kjent, og kan også fremme fibrose, celleproliferasjon, hjertehypertrofi og omforming, og er proinflammatorisk. Disse effektene medieres ved endotelinbinding til ETA- og ETB-reseptorer som finnes i endotelet og de glatte vaskulære muskelcellene. ET-1-konsentrasjonene i vev og plasma økes ved flere kardiovaskulære sykdommer, og tilknyttede vevssykdommer som PAH, sklerodermi, akutt og kronisk hjertesvikt, myokardiskemi, systemisk hypertensjon og aterosklerose antyder at ET-1 har en patogen funksjon ved disse sykdommene. Ved PAH og hjertesvikt er det sterk sammenheng mellom økningen i ET-1-konsentrasjoner og alvorlighetsgraden og prognosen ved disse sykdommene når endotelinreseptorantagonisme ikke er til stede.

Bosentan konkurrerer med bindingen av ET-1 og andre ET-peptider mot både ETA- og ETB-reseptorer. Affiniteten til ETA-reseptorer ($K_i = 4,1\text{--}43$ nanomolar) er litt høyere enn for ETB-reseptorer ($K_i = 38\text{--}730$ nanomolar). Bosentan antagoniserer spesifikt ET-reseptorer og binder seg ikke til andre reseptorer.

Effekt

Dyremodeller

I dyremodeller med pulmonal hypertensjon reduserte kronisk oral administrering av bosentan pulmonal karmotstand og reverserte pulmonal kar- og høyresidig ventrikkelhypertrofi. I en dyremodell med pulmonal fibrose reduserte bosentan kollagenavsetning i lungene.

Effekt hos voksne pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon

To tilfeldige dobbeltblinde placebokontrollerte multisenterstudier er gjennomført med 32 (studie AC-052-351) og 213 (studie AC-052-352 [BREATHE-1]) voksne pasienter med WHO-funksjonsklasse III-IV PAH (primær pulmonal hypertensjon eller pulmonal hypertensjon hovedsakelig sekundær til sklerodermi). Etter fire uker med bosentan 62,5 mg to ganger daglig var vedlikeholdsdosene i disse studiene 125 mg to ganger daglig i AC-052-351, og 125 mg to ganger daglig og 250 mg to ganger daglig i AC-052-352.

Bosentan ble lagt til pasientenes nåværende behandling. Denne kunne omfatte en kombinasjon av antikoagulanter, vasodilatorer (f. eks. kalsiumkanalblokkere), diuretika, oksygen og digoksin, men ikke epoprostenol. Kontroll var placebo samt nåværende behandling.

Det primære endepunktet for hver studie var endring i seksminutters gangdistanse etter 12 uker for den første studien og etter 16 uker for den andre. I begge studiene førte behandling med bosentan til betydelige økninger i treningskapasiteten. De placebokorrigerte økningene i gangdistanse

sammenlignet med start var henholdsvis 76 meter ($p = 0,02$; t-test) og 44 meter ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U test) ved endepunktet for hver studie. Forskjellene mellom de to gruppene, 125 mg to ganger daglig og 250 mg to ganger daglig, var ikke statistisk betydelige, men det var en tendens mot økt treningskapasitet hos gruppen som ble behandlet med 250 mg to ganger daglig.

Forbedringen i gangdistansen var merkbar etter fire ukers behandling, var utpreget etter åtte ukers behandling, og ble opprettholdt i opptil 28 uker med dobbeltblind behandling hos en undergruppe av pasientpopulasjonen.

Responsanalyse i ettertid basert på endring i gangdistanse, WHO-funksjonsklasse og dypné hos de 95 pasientene som fikk bosentan 125 mg to ganger daglig i de placebokontrollerte studiene, viser at 66 pasienter hadde blitt bedre i uke åtte, 22 var stabile og syv var blitt dårligere. Av de 22 pasientene som var stabile i uke åtte, ble seks bedre i uke 12/16 og fire ble verre sammenlignet med utgangsverdien. Av de 7 pasientene som var blitt verre i uke åtte, ble tre bedre i uke 12/16 og fire ble verre sammenlignet med utgangsverdi.

Invasive hemodynamiske parametre ble bare vurdert i den første studien. Behandling med bosentan førte til en betydelig økning i hjerteindeks assosiert med en betydelig reduksjon i pulmonalt arterie-trykk, pulmonal karmotstand og gjennomsnittlig trykk i høyre atrium.

En reduksjon av symptomer på PAH ble observert med bosentanbehandling. Måling av dyspné under gangtestene viste en bedring hos bosentanbehandlede pasienter. I AC-052-352-studien ble 92 % av de 213 pasientene klassifisert som WHO-funksjonsklasse III og 8 % som klasse IV ved start. Behandling med bosentan førte til en bedring i WHO-funksjonsklasse hos 42,4 % av pasientene (30,4 % for placebo). Den generelle endringen av WHO-funksjonsklasse under begge studiene var betydelig bedre hos bosentanbehandlede pasienter sammenlignet med placebobehandlede pasienter. Behandling med bosentan ble assosiert med en betydelig reduksjon i hyppigheten av klinisk forverring sammenlignet med placebo etter 28 uker (henholdsvis 10,7 % mot 37,1 %; $p = 0,0015$).

I en tilfeldig dobbeltblind placebokontrollert multisenterstudie (AC-052-364 [EARLY]) fikk 185 PAH-pasienter i WHO-funksjonsklasse II (gjennomsnittlig seks minutters gangdistanse ved start på 435 meter) bosentan 62,5 mg to ganger daglig i fire uker, fulgt av 125 mg to ganger daglig ($n = 93$), eller placebo ($n = 92$) i et halvt år. Pasientene som deltok, var PAH-behandlingsnaive ($n = 156$) eller på en stabil dose med sildenafil ($n = 29$). De to hovedendepunktene var endring i prosentsats fra start i pulmonal karmotstand (PVR) og endring fra start på seks minutters gangdistanse til måned seks mot placebo. Tabellen nedenfor illustrerer de forhåndsspesifiserte protokollanalysene.

	PVR (dyn.sek/cm ⁵)		Seksminutters gangdistanse (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Baseline/start (BL);	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Endring fra BL; gj.snitt (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Behandlingseffekt	-22,6 %		19	
95 % CL	-34, -10		-4, 42	
P-verdi	<0,0001		0,0758	

CL = konfidensnivå (confidence limit); PVR = pulmonal karmotstand (pulmonary vascular resistance); SD = standardavvik.

Behandling med bosentan ble assosiert med en reduksjon i graden av klinisk forverring, definert som en kombinasjon av symptomatisk progresjon, sykehusinnleggelse for PAH og dødsfall, sammenlignet med placebo (proporsjonal risikoreduksjon 77 %, 95 % konfidensintervall [CI] 20 % – 94 %, $p = 0,0114$). Effekten av behandlingen ble drevet av forbedring i den komponentsymptomatiske progresjonen. Det var én innleggelse knyttet til forverret PAH i bosentangruppen, og tre innleggelser i placebogruppen. Bare ett dødsfall fant sted i hver behandlingsgruppe i løpet av det halve året som den dobbeltblinde studien pågikk. Derfor kan det ikke konkluderes vedrørende overlevelse.

Langtidsdata ble generert fra alle de 173 pasientene som ble behandlet med bosentan i kontrollfasen og/eller ble skiftet fra placebo til bosentan i den åpne forlengelsesfasen i EARLY-studien. Gjennomsnittlig varighet av eksposisjonen for bosentanbehandling var $3,6 \pm 1,8$ år (opptil 6,1 år), med 73 % av pasientene behandlet i minst tre år, og 62 % i minst fire år. Pasienter kunne om nødvendig få ytterligere PAH-behandling i den åpne forlengelsesperioden. De fleste pasientene ble diagnostisert med idiopatisk eller arvelig PAH (61 %). Totalt ble 78 % av pasientene værende i WHO-funksjonsklasse II. Kaplan-Meiers estimat på overlevelse var henholdsvis 90 % og 85 % tre og fire år etter at behandlingen startet. Ved de samme tidspunktene var 88 % og 79 % uten PAH-forverring (definert som dødsfall, lungetransplantasjon, atrial septostomi eller start på intravenøs eller subkutan prostanoïdbehandling). De relative bidragene fra tidligere placebobehandling i den dobbeltblinde fasen og annen medisineringsstartet under den åpne forlengelsesfasen er ikke kjent.

I en prospektiv, randomisert dobbeltblind placebokontrollert multisenterstudie (AC-052-405 [BREATHE-5]) fikk pasienter med PAH WHO-funksjonsklasse III og Eisenmengerfysiologi forbundet med medfødt hjertesykdom bosentan 62,5 mg to ganger daglig i fire uker, deretter 125 mg to ganger daglig i 12 nye uker ($n = 37$, hvorav 31 hadde en høyre-til venstre toveis shunt). Hovedmålet var å vise at bosentan ikke forverret hypoksemi. Etter 16 uker hadde den gjennomsnittlige oksygenmetningen økt i bosentangruppen med 1,0 % (95 % CI – 0,7 % – 2,8 %) sammenlignet med placebogruppen ($n = 17$). Dette viste at bosentan ikke forverret hypoksemi. Den gjennomsnittlige pulmonale karmotstanden ble betydelig redusert i bosentangruppen (med en fremtredende effekt observert i undergruppen av pasienter med toveis intrakardial shunt). Etter 16 uker var den gjennomsnittlige placebokontrollerte økningen i seksminutters gangdistanse 53 meter ($p = 0,0079$), noe som reflekterte en bedring i treningskapasiteten. 26 pasienter fortsatte å ta bosentan i den 24 uker lange åpne forlengelsesfasen (AC-052-409) av BREATHE-5-studien (gjennomsnittlig varighet for behandling = $24,4 \pm 2,0$ uker). Generelt sett vedvarte effekten.

En åpen ikke-komparativ studie (AC-052-362[BREATHE-4]) ble gjennomført med 16 pasienter med WHO-funksjonsklasse III PAH assosiert med HIV-infeksjon. Pasienter ble behandlet med bosentan 62,5 mg to ganger daglig i fire uker, fulgt av 125 mg to ganger daglig i 12 nye uker. Etter 16 ukers behandling var det betydelig bedring i treningskapasiteten sammenlignet med utgangsverdien: Den gjennomsnittlige økningen i seksminutters gangdistanse var 91,4 meter fra 332,6 meter i gjennomsnitt ved utgangsverdi ($p < 0,001$). Ingen formell konklusjon kan trekkes om bosentans virkning på antiretroviral legemiddeleffekt (se pkt. 4.4).

Det finnes ingen studier som viser fordelaktig effekt av bosentanbehandling på overlevelse. Langtids vitalstatus ble imidlertid registrert for alle 235 pasientene som ble behandlet med bosentan i de to sentrale placebokontrollerte studiene (AC-052-351 og AC-052-352) og/eller de to ukontrollerte åpne forlengelsene. Gjennomsnittlig varighet av eksponering for bosentan var $1,9 \text{ år} \pm 0,7 \text{ år}$ (min: 0,1 år; maks: 3,3 år), og pasientene ble observert i gjennomsnittlig $2,0 \pm 0,6$ år. De fleste pasientene hadde diagnosen primær pulmonal hypertensjon (72 %) og var i WHO-funksjonsklasse III (84 %). I denne totale populasjonen var Kaplan-Meiers estimat for overlevelse henholdsvis 93 % og 84 % ett og to år etter at bosentanbehandlingen startet. Estimaten for overlevelse var lavere for undergruppen med pasienter med PAH sekundær til systemisk sklerose. Estimaten kan ha blitt påvirket av igangsettelsen av epoprostenolbehandling hos 43/235 pasienter.

Studier med barn med pulmonal arteriell hypertensjon

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan filmdrasjerte tabletter ble undersøkt i en åpen ukontrollert studie med 19 pediatriske pasienter i alderen 3 til 15 år med PAH. Denne studien ble primært designet som en farmakokinetikkstudie (se pkt. 5.2). Pasientene hadde primær pulmonal hypertensjon, (10 pasienter) eller PAH relatert til medfødte hjertesykdommer (9 pasienter) og

var i WHO funksjonsklasse II (n = 15, 79%) eller klasse III (n = 4, 21%) ved baseline. Pasienter ble fordelt i forhold til kroppsvekt i tre grupper og fikk dosert bosentan i en dose på omtrent 2 mg/kg to ganger daglig i 12 uker. Halvparten av pasientene i hver gruppe ble allerede behandlet med intravenøs epoprostenol, og dosen av epoprostenol var konstant gjennom studien.

Hemodynamikk ble målt hos 17 pasienter. Gjennomsnittsovergangen fra utgangsverdi i hjerteindeks var 0,5 l/min/m², gjennomsnittlig reduksjon i lungearterienes gjennomsnittstrykk var 8 mmHg, og gjennomsnittlig reduksjon i PVR var 389 dyn·sek·cm⁻⁵. Disse hemodynamiske bedringene fra utgangsverdiene var like, med eller uten samtidig administrering av epoprostenol. Endringene i treningstestparametre i uke 12 fra start var svært variable, og ingen var signifikante.

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

FUTURE 1 var en åpen, ukontrollert studie hvor den dispergerbare tablettformuleringen av bosentan ble administrert i en vedlikeholdsdose på 4 mg/kg to ganger daglig til 36 pasienter i alderen 2 til 11 år. Den ble primært designet som en farmakokinetikkstudie (se pkt. 5.2). Ved baseline hadde pasientene idiopatisk (31 pasienter [86%]) eller familiær (5 pasienter [14%]) PAH og var i WHO funksjonsklasse II (n = 23, 64%) eller klasse III (n = 13, 36%). I FUTURE 1-studien var median eksponeringstid under studiebehandlingen 13,1 uker (område: 8,4 til 21,1). 33 av disse pasientene fikk fortsatt behandling med bosentan dispergerbare tabletter i en dose på 4 mg/kg to ganger daglig i FUTURE 2 (ukontrollert forlengelsefase) med en median total behandlingsvarighet på 2,3 år (område: 0,2 to 5,0 år). I FUTURE 1 fikk 9 pasienter epoprostenol ved baseline. 9 pasienter ble satt på første gangs behandling med PAH-spesifikt legemiddel under studien. Kaplan-Meier estimatet («eventfree») for forverring av PAH (død, lungetransplantasjon eller sykehusinnleggelse) ved 2 år var 78,9%. Kaplan-Meier-estimatet for total overlevelse ved 2 år var 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

I denne åpne, randomiserte studien med bosentan 32 mg dispergerbar tablettformulering, ble 64 barn med stabil PAH i alderen 3 måneder til 11 år, randomisert til 24 ukers bosentanbehandling i en dose på 2 mg/kg to ganger daglig (n = 33) eller 2 mg/kg tre ganger daglig (n = 31). 43 (67,2%) var i alderen ≥ 2 år til 11 år, 15 (23,4%) var mellom 1 og 2 år, og 6 (9,4%) var mellom 3 måneder og 1 år. Studien var primært designet som en farmakokinetikkstudie (se pkt. 5.2), og effektendepunktene var kun eksplorative. Etiologien til PAH, i henhold til Dana Point-klassifiseringen, omfatter idiopatisk PAH (46%), arvelig PAH (3%), assosiert PAH etter korrigerende hjertekirurgi (38%), og PAH relatert til medfødt hjertesykdom assosiert med systemisk-til-pulmonal shunter, inkludert Eisenmengers syndrom (13%). Pasientene var i funksjonsklasse I (n = 19, 29 %), klasse II (n = 27, 42%) eller klasse III (n = 18, 28%) ved oppstart av studiebehandlingen. Ved opptak i studien ble pasientene behandlet med PAH-legemidler (vanligste behandling var kun fosfodiesterase -5-hemmer [sildenafil] [35,9%], kun bosentan [10,9%] og en kombinasjon av bosentan, iloprost og sildenafil [10,9%]), og de fortsatte med sin PAH-behandling under studien.

Ved studiestart ble mindre enn halvparten av pasientene som var med i studien (45,3% = 29/64), behandlet med kun bosentan, uten kombinasjon med annen PAH-medsinering. 40,6% (26/64) fortsatte med kun bosentan under den 24-ukers studiebehandlingen, uten å oppleve PAH-forverring. Analysen med den totale populasjonen inkludert (64 pasienter), viste at majoriteten forble i det minste stabil (dvs. uten forverring) basert på vurdering av ikke-pediatrik spesifikk WHO funksjonsklasse (97% to ganger daglig, 100% tre ganger daglig) og legens totale kliniske inntrykk (94% to ganger daglig, 93% tre ganger daglig) under behandlingsperioden. Kaplan-Meier-estimatet («event-free») for forverring av PAH (død, lungetransplantasjon eller sykehusinnleggelse pga. PAH-forverring) ved 24 uker, var 96,9% og 96,7% i henholdsvis gruppen med to ganger daglig og gruppen med tre ganger daglig.

Det var ingen evidens for noen klinisk fordel av dosering av 2 mg/kg tre ganger daglig fremfor 2 mg/kg to ganger daglig.

Studier utført med nyfødte med PPHN (persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte):

FUTURE 4 (AC-052-391)

Dette var en dobbelblind, placebokontrollert, randomisert studie med nyfødte som var født for tidlig

eller til termin (gestasjonsalder 36–42 uker) og som hadde PPHN. Pasienter med suboptimal respons på inhalert nitrogenoksid (iNO) til tross for minst 4 timers kontinuerlig behandling, ble behandlet med bosentan dispergerbare tabletter i en dose på 2 mg/kg to ganger daglig (N = 13) eller placebo (N = 8) via nasogastrisk slange som tilleggsbehandling til iNO, inntil fullstendig seponering av iNO eller

17
inntil behandlingssvikt (definert som behov for ECMO [extra-corporeal membran oxygenation] eller igangsetting av behandling med alternativ pulmonal vasodilator), i maksimalt 14 dager.

Median eksponeringstid for studiebehandlingen var 4,5 (område: 0,5–10,0) dager i bosentangruppen og 4,0 (område: 2,5–6,5) dager i placebogruppen.

Resultatene indikerer ingen ytterligere nytte av bosentan i denne populasjonen:

- Median tid til fullstendig seponering av iNO var 3,7 dager (95% konfidensnivå [CLs] 1,17, 6,95) for bosentan og 2,9 dager (95% CLs 1,26, 4,23) for placebo (p = 0,34).
- Median tid til fullstendig avvenning fra mekanisk ventilasjon var 10,8 dager (95% CLs 3,21, 12,21 dager) for bosentan og 8,6 dager (95% CLs 3,71, 9,66 dager) for placebo (p = 0,24).
- Én pasient i bosentangruppen opplevde behandlingssvikt (behov for ECMO ifølge protokolldefinisjonen), som ble erklært på bakgrunn av økt verdi for oksygeneringsindeks i løpet av 8 timer etter første administrasjon av studielegemiddel. Denne pasienten ble restituert i løpet av den 60-dagers oppfølgingsperioden

Kombinasjon med epoprostenol

Kombinasjonen av bosentan og epoprostenol er undersøkt i to studier.: AC-052-355 (BREATHE-2) og AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 var en randomisert, dobbeltblind parallellgruppe-multisenterstudie av bosentan mot placebo hos 33 pasienter med alvorlig PAH som fikk samtidig epoprostenol-behandling. AC-052-356 var en åpen ukontrollert studie. 10 av de 19 pediatriske pasientene fikk samtidig bosentan- og epoprostenol-behandling i den 12 uker lange studien. Sikkerhetsprofilen til kombinasjonen avvek ikke fra den som var forventet med hver komponent, og barn og voksne tålte kombinasjonsbehandlingen godt. Den kliniske nytten av behandlingen er ikke klarlagt.

Systemisk sklerose med digitale sår

To randomiserte dobbeltblinde placebokontrollerte-multisenterstudier er gjennomført med 122 (studie AC-052-401 [RAPIDS-1]) og 190 (studie AC-052-331 [RAPIDS-2]) voksne pasienter med systemisk sklerose og digitale sår (enten aktive digitale sår eller digitale sår i løpet av siste år). I studie AC-052-331 måtte pasientene ha minst ett digitalt sår med nylig utbrudd, og i de to studiene hadde 85 % av pasientene aktive digitale sår ved start. Etter fire uker med bosentan 62,5 mg to ganger daglig var vedlikeholdsdosene i disse studiene 125 mg to ganger daglig. Varigheten av den dobbeltblinde behandlingen var 16 uker i studie AC-052-401 og 24 uker i studie AC-052-331.

Bakgrunnsbehandling av systemisk sklerose og digitale sår var tillatt såfremt den var uendret i minst én måned før behandlingen startet og under den dobbeltblinde studieperioden.

Antallet nye digitale sår fra start til studiens endepunkt var et primært endepunkt i begge studier. Behandling med bosentan førte til færre nye digitale sår under hele behandlingstiden, sammenlignet med placebo. I studie AC-052-401 utviklet pasientene i bosentangruppen i løpet av 16 uker med dobbeltblind behandling i gjennomsnitt 1,4 nye digitale sår mot 2,7 nye digitale sår i placebogruppen (p = 0,0042). I studie AC-052-331 var de tilsvarende tallene i løpet av 24 uker med dobbeltblind behandling henholdsvis 1,9 mot 2,7 nye digitale sår (p = 0,0351). I begge studiene utviklet pasientene som fikk bosentan færre nye digitale sår i løpet av studien, og de brukte lengre tid på å utvikle hvert etterfølgende nye digitale sår enn de som ble behandlet med placebo. Effekten av bosentan på reduksjon i antall nye digitale sår var tydeligere hos pasienter med flere digitale sår.

Det ble ikke observert noen effekt av bosentan på tilhelingstiden for digitale sår i løpet av studiene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til bosentan er hovedsakelig dokumentert hos friske individer. Begrensede data fra pasienter viser at eksponeringen for bosentan hos voksne pasienter med PAH er omtrent dobbelt så stor som hos friske voksne individer.

Hos friske voksne individer viser bosentan dose- og tidsavhengig farmakokinetikk. Utskilling og distribusjonsvolum reduseres med økte intravenøse doser og øker over tid. Etter oral administrering er den systemiske eksponeringen proporsjonal med doser opptil 500 mg. Ved høyere orale doser øker C_{max} og AUC mindre enn proporsjonalt med dosen.

Absorpsjon

Hos friske individer er den absolutte biotilgjengeligheten til bosentan omtrent 50 %. Den påvirkes ikke av mat. De maksimale plasmakonsentrasjonene oppnås i løpet av 3–5 timer.

Distribusjon

Bosentan er tett bundet (>98 %) til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin. Bosentan trenger ikke inn i erytrocytter.

Et distribusjonsvolum (V_{ss}) på omtrent 18 liter ble fastslått etter en intravenøs dose på 250 mg.

Biotransformasjon og eliminasjon

Etter en enkelt dose på 250 mg var clearance 8,2 l/t. Den terminale eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) er 5,4 timer.

Ved flere doser reduseres plasmakonsentrasjonene til bosentan gradvis til 50 % – 65 % av dem som vises etter administrering av enkeltdose. Denne reduksjonen skyldes sannsynligvis autoinduksjon av metaboliserende leverenzymmer. «Steady state» oppnås i løpet av 3–5 dager.

Bosentan elimineres ved galleutskillelse etter metabolisme i leveren av cytokrom-P450 isoenzymene CYP2C9 og CYP3A4. Mindre enn 3 % av en administrert oral dose gjenfinnes i urinen.

Bosentan danner tre metabolitter, men bare én av disse er farmakologisk aktiv. Denne metabolitten utskilles hovedsakelig uendret via gallen. Hos voksne pasienter er eksponeringen for den aktive metabolitten større enn hos friske individer. Hos pasienter der kolestase er påvist, kan eksponeringen for den aktive metabolitten være økt.

Bosentan induserer CYP2C9 og CYP3A4, kanskje også CYP2C19 og P-glykoprotein. *In vitro* hemmer bosentan utskilling av gallesalter i hepatocyttkulturer.

In vitro-data viste at bosentan ikke hadde noen relevant hemmende effekt på CYP-isoenzymene som ble testet (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Følgelig forventes ikke bosentan å øke plasmakonsentrasjonene til legemidler som metaboliseres av disse isoenzymene.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Basert på omfanget som er undersøkt av hver variabel, forventes det ikke at farmakokinetikken til bosentan påvirkes av kjønn, kroppsvekt, rase eller alder hos den voksne befolkningen i noen

relevant grad.

Barn

Farmakokinetikken ble studert hos pediatrike pasienter i 4 kliniske studier (BREATHE-3, FUTURE-1, FUTURE-3 og FUTURE-4, se pkt. 5.1). På grunn av begrensede data på barn under 2 års alder, er fremdeles ikke farmakokinetikken godt karakterisert for denne alderskategorien.

I studien AC-052-356 (BREATHE-3) evaluerte man farmakokinetikken ved enkle og gjentatte perorale doser av den filmdrasjerte tablettformuleringen av bosentan hos 19 barn i alderen 3 til 15 år med PAH som ble dosert på bakgrunn av kroppsvekt med 2 mg/kg to ganger daglig. I denne studien falt eksponeringen for bosentan med tiden i samsvar med bosentans kjente autoinduksjonsegenskaper. Gjennomsnittlig AUC (CV%)-verdier for bosentan hos pediatrike pasienter behandlet med 31,25, 62,5 eller 125 mg to ganger daglig var hhv. 3496 (49), 5428 (79) og 6124 (27) ng·time/ml, og var lavere enn verdien 8149 (47) ng·time/ml observert hos voksne pasienter med PAH som fikk 125 mg to ganger daglig. Ved "steady state" var den systemiske eksponeringen hos pediatrike pasienter som veide 10–20 kg, 20–40 kg og > 40 kg hhv. 43 %, 67 % og 75 % av den systemiske eksponeringen hos voksne.

I studien AC-052-365 (FUTURE 1) ble dispergerbare tabletter administrert til 36 barn med PAH i alderen fra 2 til 11 år. Doseproporsjonalitet ble ikke observert fordi "steady state" plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for bosentan var tilsvarende med perorale doser på 2 og 4 mg/kg (AUC_τ var 3577 ng·time/ml og 3371 ng·time/ml for henholdsvis 2 mg/kg to ganger daglig og 4 mg/kg to ganger daglig). Gjennomsnittlig eksponering for bosentan hos disse pediatrike pasientene var omtrent halvparten av eksponeringen hos voksne pasienter ved 125 mg to ganger daglig vedlikeholdsdose, men med stort overlapp med eksponeringene hos voksne.

I studien AC-052-373 [FUTURE 3] var eksponeringen for bosentan hos pasienter behandlet med 2 mg/kg to ganger daglig i form av dispergerbare tabletter, sammenlignbar med eksponeringen i FUTURE 1-studien. I den totale populasjonen (n = 31) førte 2 mg/kg to ganger daglig til en daglig eksponering på 8535 ng·time/ml; AUC_τ var 4268 ng·time/ml (CV: 61%). Hos pasienter i alderen 3 måneder til 2 år var den daglige eksponeringen 7879 ng·time/ml; AUC_τ var 3939 ng·time/ml (CV: 72%). Hos pasienter mellom 3 måneder og 1 år (n = 2) var AUC_τ 5914 ng·time/ml (CV: 85%), og hos pasienter mellom 1 og 2 år (n = 7) var AUC_τ 3507 ng·time/ml (CV: 70%). Hos pasienter over 2 år (n = 22) var den daglige eksponeringen 8820 ng·time/ml; AUC_τ var 4410 ng·time/ml (CV: 58%). Dosering av bosentan 2 mg/kg tre ganger daglig økte ikke eksponeringen; daglig eksponering var 7275 ng·time/ml (CV: 83%, n = 27).

Basert på funnene i studiene BREATHE-3, FUTURE-1 og FUTURE-3 ser det ut som eksponering for bosentan når et platå ved lavere doser hos pediatrike pasienter enn hos voksne, og at doser over 2 mg/kg to ganger daglig (4 mg/kg to ganger daglig eller 2 mg/kg tre ganger daglig) ikke vil gi større eksponering for bosentan hos pediatrike pasienter.

I studien AC-052-391 [FUTURE 4] med nyfødte, økte bosentankonsentrasjonen langsomt og kontinuerlig over første doseringsintervall og medførte lav eksponering (AUC₀₋₁₂ i fullblod: 164 ng·time/ml, n = 11). Ved steady-state var AUC_τ 6165 ng·time/ml (CV: 133%, n = 7), som tilsvarer eksponeringen som er observert hos voksne PAH-pasienter som får 125 mg to ganger daglig, tatt i betraktning et distribusjonsforhold for blod/plasma på 0,6.

Konsekvensene av disse funnene med hensyn til levertoksisitet er ukjente. Kjønn og samtidig bruk av intravenøs epoprostenol hadde ingen signifikant effekt på bosentans farmakokinetikk.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen relevante endringer i farmakokinetikk har blitt påvist hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A). AUC for bosentan ved «steady state» var 9 % høyere, og AUC for den aktive metabolitten Ro 48-5033 var 33 % høyere hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon enn hos friske frivillige.

Betydningen av moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) på farmakokinetikken til bosentan og dens primære metabolitt Ro 48-5033 ble undersøkt i en studie som omfattet fem pasienter med pulmonal hypertensjon assosiert med portal hypertensjon og nedsatt leverfunksjon Child-Pugh klasse B, samt tre pasienter med PAH av andre årsaker og normal leverfunksjon. Hos pasientene med nedsatt leverfunksjon Child-Pugh klasse B, var gjennomsnittlig (95 % CI) «steady state»-AUC for bosentan 360 (212–613) ng.t/ml, dvs. 4,7 ganger høyere, og gjennomsnittlig (95 % CI) AUC for den aktive metabolitten Ro 48-5033 var 106 (58.4-192) ng.t/ml, dvs. 12,4 ganger høyere enn hos pasienter med normal leverfunksjon (bosentan: gjennomsnittlig [95 % CI] AUC: 76,1 [9,07-638] ng.t/ml; Ro 48-5033: gjennomsnittlig [95 % CI] AUC 8,57 [1.28-57,2] ng.t/ml). Selv om antallet pasienter som tok del i studien var lite og variert, antyder disse dataene en markert økning i eksponeringen for bosentan og dens primære metabolitt Ro 48-5033 hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B).

Farmakokinetikken til bosentan er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon Child-Pugh klasse C. Bosentan er kontraindisert hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, dvs. Child-Pugh klasse B eller C (se pkt 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin-utskillelse 15–30 ml/min) ble plasmakonsentrasjonen til bosentan redusert med omtrent 10 %. Plasmakonsentrasjonen til bosentanmetabolitter økte til omtrent det dobbelte hos disse pasientene sammenlignet med individer med normal nyrefunksjon. Ingen justering av dose er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ingen spesifikk klinisk erfaring med pasienter som gjennomgår dialyse. Basert på fysiokjemiske egenskaper og den høye graden av proteinbinding forventes det ikke at bosentan i noen særlig grad blir fjernet fra sirkulasjonen ved dialyse (se pkt 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

En toårig karsinogenitetsstudie med mus viste en økt kombinert forekomst av hepatocellulære adenomer og karsinomer hos hanner, men ikke hos hunner, ved plasmakonsentrasjoner omkring 2–4 ganger plasmakonsentrasjonen som oppnås med terapeutisk dose hos mennesker. Hos rotter ga oral administrering av bosentan i to år en liten, signifikant økning i den kombinerte forekomsten av tyreoidfollikulære adenomer og karsinomer hos hanner, men ikke hos hunner, ved plasmakonsentrasjonen omkring ni til 14 ganger plasmakonsentrasjonen som oppnås med terapeutisk dose hos mennesker. Bosentan testet negativt for genotoksisitet. Det var holdepunkter for en mild tyreoidhormonell ubalanse induert av bosentan hos rotter. Det var imidlertid ikke noen holdepunkter for at bosentan påvirker på tyreoidfunksjonen (tyroksin, TSH) hos mennesker.

Bosentans effekt på mitokondriefunksjonen er ikke kjent.

Bosentan har vist seg å være teratogent hos rotter ved høyere plasmanivåer enn halvannen gang plasmakonsentrasjonen som er oppnådd med terapeutisk dose hos mennesker. Teratogene effekter, inkludert misdannelse i hode og ansikt og i de store blodkarene, var doseavhengige. Likheten i mønstrene av misdannelser observert med andre ET-reseptorantagonister og hos ET knock out-mus antyder en klasse-effekt. Nødvendige forholdsregler må tas for kvinner i fertil alder (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.6).

Utvikling av tubulær testikkelatrofi og svekket fertilitet er blitt koblet til kronisk administrering av endotelinreseptor-antagonister til gnagere.

I fertilitetsstudier på hann- og hunnrotter ble det ikke observert noen effekt på sædcelletall, -motilitet og -levedyktighet eller på paringsaktivitet eller fertilitet, ved eksponeringer som var henholdsvis 21 og 43 ganger høyere enn terapeutisk nivå hos mennesker, og det heller ingen bivirkning på utviklingen av det preimplanterte fosteret eller på implantasjon.

Svakt økt insidens av tubulær testikkelatrofi ble observert hos rotter som hadde fått bosentan peroralt i doser så lave som 125 mg/kg/dag (ca. 4 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker [MRHD] og de laveste testede dosene) i to år, men ikke ved doser så høye som 1500 mg/kg/dag (ca. 50 ganger MRHD) i 6 måneder. I en toksisitetsstudie hvor juvenile rotter ble behandlet fra dag 4 *post partum* til de var voksne, ble det observert nedsatt absolutt vekt av testikler og bitestikler, samt redusert antall sædceller i bitestikler etter seponering. NOAEL var 21 ganger høyere (ved Dag 21 *post partum*) og 2,3 ganger høyere (Dag 69 *post partum*) enn ved terapeutisk eksponering hos mennesker. Ved Dag 21 *post partum* ble det imidlertid ikke påvist noen effekter på generell utvikling, vekst, sanser, kognitiv funksjon og reproduksjonsfunksjon ved 7 ganger høyere (hanner) og 19 ganger høyere (hunner) eksponering enn ved terapeutisk bruk hos mennesker. I voksen alder (Dag 69 *post partum*) ble det ikke påvist noen effekter av bosentan ved 1,3 ganger høyere (hanner) og 2,6 ganger høyere (hunner) eksponering enn ved terapeutisk bruk hos barn med PAH.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne:

Maisstivelse

Pregelatinert stivelse (mais)

Natriumstivelsesglykolat (type A)

Povidon

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose

Triacetin

Talkum

Titandioksid (E171)

Jernoksid, gult (E172)

Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blisterpakning av aluminium-aluminium

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Blisterpakning av PVC/PE/PVDC-aluminium

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium-aluminium blisterpakning og PVC/PE/PVDC-aluminium blisterpakning som inneholder

14 filmdrasjerte tabletter.

Bosentan Accord 62,5 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i esker som inneholder 14, 56 eller 112 filmdrasjerte tabletter.

Bosentan Accord 125 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i esker som inneholder 56 eller 112 filmdrasjerte tabletter.

Aluminium-aluminium blisterpakning og PVC/PE/PVDC-aluminium blisterpakning som inneholder 10 filmdrasjerte tabletter.

Bosentan Accord 125 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i esker som inneholder 120 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

13-9822
13-9823

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19.01.2015
Dato for siste fornyelse: 03.09.2020

10. OPPDATERINGSDATO

01.12.2022