

 1. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bosentan "Accord", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 29007

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Bosentan "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 62,5 mg bosentan (som monohydrat).

Hver filmovertrukket tablet indeholder 125 mg bosentan (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet:

Lys orange, rund, ca. 6,20 mm i diameter, bikonveks, filmovertrukket tablet med "IB1" præget på den ene side og uden prægning på den anden side.

Lys orange, oval, ca. 11,00 mm lang, 5 mm bred, bikonveks, filmovertrukket tablet med "IB2" præget på den ene side og uden prægning på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) for at forbedre arbejdskapacitet og symptomer hos patienter med WHO-funktionsklasse III. Effektivitet er blevet påvist ved:

* Primær (idiopatisk og hereditær) pulmonal arteriel hypertension
* Pulmonal arteriel hypertension sekundært til sklerodermi uden signifikant interstitiel pulmonal sygdom
* Pulmonal arteriel hypertension associeret med kongenit systemisk til pulmonal shunt og Eisenmengers fysiologi.

Nogen bedring er ligeledes vist hos patienter med pulmonal arteriel hyppertension WHO-funktionsklasse II (se pkt. 5.1).

Bosentan "Accord"-tabletter er ligeledes indiceret til at reducere antallet af nye fingersår hos patienter med systemisk sklerose og eksisterende fingersår (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

Administration

Tabletterne skal tages oralt morgen og aften sammen med eller uden føde. De filmovertrukne tabletter skal synkes med vand.

**Dosering**

Pulmonal arteriel hypertension

Behandling bør kun påbegyndes og monitoreres af en læge, som har erfaring inden for behandling af PAH. Pakningen indeholder et patientadvarselskort med vigtig sikkerhedsinformation, som patienten skal være opmærksom på før og under behandlingen med Bosentan Accord.

*Voksne*

Hos voksne patienter bør behandling med bosentan påbegyndes med en dosis på 62,5 mg to gange daglig i 4 uger, hvorefter dosis forhøjes til en vedligeholdelsesdosis på 125 mg to gange daglig. De samme anbefalinger gør sig gældende ved reintroduktion af bosentan efter behandlingsafbrydelse (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Pædiatriske farmakokinetiske data har vist, at plasmakoncentrationen af bosentan gennemsnitligt var lavere hos børn med PAH i alderen fra 1 til 15 år end hos voksne patienter, og at koncentrationen ikke øgedes ved dosisøgning af bosentantabletter til over 2 mg/kg legemsvægt eller ved øgning af doseringshyppigheden fra to gange daglig til tre gange dagligt (se pkt. 5.2). At øge doseringshyppigheden vil sandsynligvis ikke resultere i yderligere klinisk gavnlig effekt.

Baseret på disse farmakokinetiske resultater er den anbefalede start- og vedligeholdelsesdosis ved anvendelse til børn med PAH i alderen 1 år og derover 2 mg/kg morgen og aften.

Hos nyfødte med persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte (PPHN) er der ikke påvist gavnlig virkning af bosentan i standardbehandlingen. Der kan ikke gives nogen doseringsanbefalinger (se pkt. 5.1 og 5.2).

*Behandling i tilfælde af klinisk forværring af PAH*

I tilfælde af klinisk forværring (f.eks. mindst 10 % reduktion i 6-minutters gangdistance i sammenligning med målinger inden behandlingens start) på trods af bosentanbehandling i mindst 8 uger (måldosis i mindst 4 uger) bør alternativ behandling overvejes. Nogle af disse patienter, som ikke udviser nogen reaktion efter 8 ugers behandling med bosentan, kan dog reagere positivt efter yderligere 4 til 8 ugers behandling.

I tilfælde af sen klinisk forværring på trods af behandling med bosentan (dvs. efter flere måneders behandling) skal behandlingen revurderes. Nogle patienter, der ikke responderer godt på 125 mg bosentan to gange daglig, kan forbedre deres arbejdskapacitet lidt, hvis dosis øges til 250 mg to gange daglig. Omhyggelig afvejning af fordele/risici bør foretages under hensyntagen til, at levertoksiciteten er dosisafhængig (se pkt. 4.4 og 5.1).

*Behandlingsophør*

Der er begrænset erfaring med pludselig seponering af bosentan hos patienter med PAH. Der er ikke observeret noget bevis for akut rebound. For at undgå mulig forekomst af skadelig, klinisk forværring, der skyldes potentiel reboundeffekt, bør gradvis nedsættelse af dosis (halvering af dosis i 3 til 7 dage) dog overvejes. Intensiveret monitorering anbefales i seponeringsperioden.

Hvis det besluttes at seponere bosentan, skal dette gøres gradvist, mens en alternativ behandling indledes.

Systemisk sklerose med eksisterende fingersår

Behandling bør kun påbegyndes og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af systemisk sklerose.

Pakningen indeholder et patientadvarselskort med vigtig sikkerhedsinformation, som patienten skal være opmærksom på før og under behandlingen med Bosentan Accord.

*Voksne*

Bosentanbehandling bør initieres med en dosis på 62,5 mg to gange daglig i 4 uger og derefter øges til vedligeholdelsesdosis på 125 mg to gange daglig. De samme anbefalinger gør sig gældende ved reintroduktion af bosentan efter behandlingsafbrydelse (se pkt. 4.4).

Erfaring med denne indikation i kontrollerede kliniske studier er begrænset til 6 måneder (se pkt. 5.1).

Patientens respons på behandling og behov for fortsat behandling bør revurderes regelmæssigt. Omhyggelig afvejning af fordele/risici bør foretages under hensyntagen til bosentans levertoksicitet (se pkt. 4.4 og 4.8).

*Pædiatrisk population*

Der foreligger ingen data vedrørende sikkerhed og virkning hos patienter under 18 år. Farmakokinetiske data fra yngre børn med denne sygdom er ikke tilgængelige for bosentantabletter.

Særlige populationer

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let nedsat leverfunktion (dvs. Child-Pugh klasse A) (se pkt. 5.2). Bosentan er kontraindiceret til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter, som er i dialyse (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter over 65 år.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Moderat til svært nedsat leverfunktion, dvs. Child-Pugh klasse B eller C (se pkt. 5.2)
* Baselineværdier for leveraminotransferaser, dvs. aspartataminotransferaser (ASAT) og/eller alaninaminotransferaser (ALAT), der er over 3 x den normale øvre grænse (ULN;se pkt. 4.4)
* Samtidig brug af ciclosporin A (se pkt. 4.5)
* Graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6)
* Fertile kvinder, som ikke benytter pålidelige præventionsmetoder (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.6)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Bosentans virkning er ikke undersøgt hos patienter med svær PAH. Skift til en behandling, som anbefales på det svære stadie af sygdommen (f.eks. epoprostenol), bør overvejes, hvis den kliniske tilstand forværres (se pkt. 4.2).

Balancen mellem fordele/risici for bosentan er ikke undersøgt hos patienter med WHO-klasse I funktionsstatus ved PAH.

Bosentanbehandling bør kun påbegyndes, hvis det systemiske systoliske blodtryk er over 85 mmHg.

Der er ikke påvist en fordelagtig virkning af bosentantabletter på opheling af eksisterende fingersår.

Leverfunktion

Forøgelser af leveraminotransferaser, dvs. aspartat- og alaninaminotransferaser (ASAT og/eller ALAT) i forbindelse med bosentan er dosisafhængige. Leverenzymændringer forekommer typisk inden for de første 26 uger af behandlingen, men kan også forekomme senere under behandlingen (se pkt. 4.8). Disse forøgelser kan delvist skyldes kompetitiv hæmning af galdesaltelimineringen fra hepatocytter, men andre mekanismer, som ikke er blevet helt fastlagt, er sandsynligvis ligeledes involveret i forekomsten af leverdysfunktion. Akkumuleringen af bosentan i hepatocytter, som kan føre til cytolyse med potentielt alvorlig leverskade eller en immunologisk mekanisme, kan ikke udelukkes. Risikoen for levedysfunktion kan også øges, når der indgives lægemidler, som hæmmer galdesalteksportpumpen, f.eks. rifampicin, glibenclamid og ciclosporin A (se pkt. 4.3 og 4.5), samtidigt med bosentan, men der er kun begrænsede data herom til rådighed.

|  |
| --- |
| **Leveraminotransferaseniveauerne skal måles inden behandlingen og derefter med månedlige intervaller under hele behandlingsforløbet med bosentantabletter. Desuden skal leveraminotransferaseniveauerne måles 2 uger efter enhver dosisforhøjelse.****Anbefalinger i tilfælde af forøgelse af ALAT/ASAT****ALAT/ASAT-niveauer Behandlings- og monitoreringsrekommandationer**> 3 og ≤ 5 × ULN Resultatet skal bekræftes med en ekstra leverfunktionstest. Hvis det bekræftes, skal der tages en beslutning på individuel basis om at fortsætte med bosentantabletter, eventuelt med reduceret dosis, eller seponere bosentantabletterne (se pkt. 4.2). Monitorering af aminotransferaseniveauerne skal fortsættes mindst hver anden uge. Hvis aminotransferaseniveauerne retableres til de samme niveauer som inden behandlingen, skal det overvejes at fortsætte med eller reintroducere bosentantabletter i henhold til nedenstående betingelser.> 5 og ≤ 8 × ULN Resultatet skal bekræftes med en ekstra leverfunktionstest. Hvis det bekræftes, skal behandlingen afbrydes og aminotransferaseniveauerne monitoreres mindst hver anden uge. Hvis aminotransferaseniveauerne retableres til de samme niveauer som inden behandlingen, skal det overvejes at reintroducere bosentantabletter i henhold til nedenstående betingelser.> 8 × ULN Behandlingen skal afbrydes, og det skal ikke overvejes at reintroducere bosentantabletter.**I tilfælde af associerede kliniske symptomer på leverskader**, dvs. kvalme, opkastning, feber, mavesmerter, gulsot, usædvanlig apati eller træthed, influenzalignende syndrom (artralgi, myalgi, feber), **skal behandlingen afbrydes, og en reintroduktion af bosentantabletter skal ikke overvejes.***Reintroduktion af behandlingen* Reintroduktion af behandling med bosentantabletter bør kun overvejes, hvis de potentielle fordele ved behandling med bosentantabletter opvejer de potentielle risici, og hvis leveraminotransferaseniveauerne er inden for de samme værdier som før behandlingens start. Det anbefales, at der søges rådgivning fra en hepatolog. Reintroduktion skal følge de retningslinjer, som er anført i pkt. 4.2. **Aminotransferaseniveauerne skal kontrolleres inden for 3 dage efter reintroduktionen og igen efter yderligere 2 uger og derefter i henhold til ovenstående anbefalinger.** |

ULN = Upper Limit of Normal (øvre normalgrænse)

Hæmoglobinkoncentration

Behandling med bosentan har været forbundet med dosisrelateret fald i hæmoglobinkoncentrationen (se pkt. 4.8). I placebokontrollerede studier var bosentanrelateret fald i hæmoglobinkoncentrationen ikke progressivt og stabiliseredes efter de første 4–12 ugers behandling. Det anbefales, at hæmoglobinkoncentrationerne undersøges, inden behandlingen initieres, hver måned i løbet af de 4 første måneder og derefter hvert kvartal. Hvis der sker et klinisk relevant fald i hæmoglobinkoncentrationen, skal der foretages en yderligere evaluering, og der bør iværksættes undersøgelser for at fastlægge årsagen og behovet for specifik behandling. I perioden efter markedsføring har der været rapporteret tilfælde af anæmi, som krævede transfusion af røde blodlegemer (se pkt. 4.8).

Fertile kvinder

Idet bosentantabletter kan gøre hormonelle antikonceptiva ineffektive, og under hensyntagen til risikoen for, at pulmonal hypertension forværres i forbindelse med graviditet, samt de teratogene effekter, der er observeret hos dyr:

* Bosentanbehandling må ikke påbegyndes hos kvinder i den fertile alder, medmindre de bruger pålidelig prævention, og en graviditetsprøve inden behandlingens start er negativ.
* Hormonelle antikonceptiva må ikke være den eneste præventionsmetode under behandling med bosentan
* Det anbefales at udføre månedlige graviditetsprøver med henblik på tidlig konstatering af graviditet

For yderligere oplysninger henvises der til pkt. 4.5 og 4.6.

Pulmonal veno-okklusiv sygdom

Tilfælde af lungeødem har været rapporteret i forbindelse med vasodilatorer (især prostacykliner), når de anvendes til patienter med pulmonal veno-okklusiv sygdom. Skulle der forekomme tegn på lungeødem, når bosentan administreres til patienter med PAH, bør muligheden for associeret veno-okklusiv sygdom derfor tages i betragtning. I post-marketing-perioden har der været sjældne rapporter om lungeødem hos patienter, som var i behandling med bosentan, og som havde pulmonal veno-okklusiv sygdom som formodet diagnose.

Patienter med pulmonal arteriel hypertension med samtidig dysfunktion af venstre ventrikel

Der er ikke udført specifikke undersøgelser hos patienter med pulmonal hypertension og samtidig dysfunktion af venstre ventrikel. Imidlertid blev 1611 patienter (hvoraf 804 fik bosentan og 807 placebo) med alvorlig kronisk hjerteinsufficiens (CHF) behandlet i gennemsnitligt 1½ år i en placebokontrolleret undersøgelse (studiet AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). I denne undersøgelse var der en øget forekomst af hospitalsindlæggelser på grund af CHF i løbet af de første 4–8 uger af behandlingen med bosentan, som kan have været resultat af væskeretention. I denne undersøgelse manifesterede væskeretention sig som tidlig vægtøgning, nedsat hæmoglobinkoncentration og øget forekomst af ødemer i ben. Ved undersøgelsens afslutning var der ingen forskel mellem det samlede antal indlæggelser på grund af hjerteinsufficiens eller mortalitet hos bosentan- og placebobehandlede patienter. Som følge heraf anbefales det, at patienter undersøges for tegn på væskeretention (f.eks. vægtøgning), især hvis de samtidig lider af alvorlig systolisk dysfunktion. Skulle dette forekomme, anbefales initiering af diuretisk behandling eller en øgning af dosis af en allerede eksisterende diuretisk behandling. Behandling med diuretika bør overvejes hos patienter med konstateret væskeretention før initiering af behandling med bosentan.

Pulmonal arteriel hypertension associeret med hiv-infektion

Der er begrænset erfaring fra kliniske studier med anvendelse af bosentan hos patienter med PAH associeret med hiv-infektion, som behandles med antiretrovirale lægemidler (se pkt. 5.1). Et interaktionsstudie med bosentan og lopinavir+ritonavir hos raske individer viste øgede plasmakoncentrationer af bosentan med maksimalt niveau i løbet af de første 4 dages behandling (se pkt. 4.5). Når behandling med bosentan initieres hos patienter, som kræver ritonavir-boostede proteaseinhibitorer, bør patientens tolerabilitet over for bosentan nøje monitoreres i begyndelsen af initieringsfasen med særlig opmærksomhed på risikoen for hyptension og med leverfunktionstest. En øget langtidsrisiko for hepatotoksicitet og hæmatologiske bivirkninger kan ikke udelukkes, når bosentan anvendes i kombination med antiretrovirale lægemidler. På grund af muligheden for sådanne interaktioner relateret til bosentans inducerende virkning på CYP450 (se pkt. 4.5), som vil kunne påvirke virkningen af antiretroviral behandling, bør disse patienter også monitoreres omhyggeligt med hensyn til deres hiv-infektion.

Pulmonal hypertension sekundært til kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Bosentans sikkerhed og tolerabilitet blev undersøgt i et eksplorativt, ukontrolleret 12-ugers studie hos 11 patienter med pulmonal hypertension sekundært til alvorlig KOL (GOLD-klassifikation grad III). Der blev observeret en øget minutventilation og et fald i iltmætning, og den hyppigste bivirkning var dyspnø, som forsvandt efter seponering af bosentan.

Samtidig anvendelse af andre lægemidler

Samtidig anvendelse af bosentan og ciclosporin A er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig anvendelse af bosentan og glibenclamid, fluconazol og rifampicin anbefales ikke. For yderligere oplysninger, se pkt. 4.5.

Samtidig administration af både en CYP3A4- og en CYP2C9-inhibitor og bosentan bør undgås (se pkt. 4.5).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Bosentan har en fremmende virkning på cytochrom P450 (CYP)-isoenzymerne CYP2C9 og CYP3A4. *In vitro-*data tyder endvidere på en induktion af CYP2C19. Derfor vil plasmakoncentrationerne af stoffer, som omsættes af disse isoenzymer, nedsættes ved samtidig indgift af bosentan. Muligheden for en ændret virkning af lægemiddelprodukter, som omsættes af disse isoenzymer, bør overvejes. Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse produkter efter påbegyndelse af behandlingen, ved dosisændring eller ved seponering af samtidig bosentanbehandling.

Bosentan metaboliseres via CYP2C9 og CYP3A4. Hæmning af disse isoenzymer kan forøge plasmakoncentrationen af bosentan (se ketoconazol). CYP2C9-inhibitorernes indflydelse på bosentankoncentrationen er ikke blevet undersøgt. Der skal udvises forsigtighed ved brug af denne kombination.

*Fluconazol og andre hæmmere af både CYP2C9 og CYP3A4:* Samtidig administration af fluconazol, som hovedsageligt hæmmer CYP2C9, men også i en vis udstrækning CYP3A4, kan medføre store forøgelser af plasmakoncentrationerne af bosentan. Denne kombination anbefales ikke. Af samme årsag kan samtidig administration af både en stærk CYP3A4-inhibitor (f.eks. ketoconazol, itraconazol eller ritonavir) og en CYP2C9-inhibitor (f.eks. voriconazol) sammen med bosentan ikke anbefales.

*Ciclosporin A:* Samtidig anvendelse af bosentan og ciclosporin A (en calcineurininhibitor) er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Ved samtidig administration var de initiale dalkoncentrationer af bosentan ca. 30 gange højere end dem, der blev målt efter indgift af bosentan alene. Ved steady state var plasmakoncentrationen af bosentan 3 til 4 gange højere end ved bosentan alene. Mekanismen for denne interaktion er højst sandsynligt ciclosporins hæmning af transportproteinmedieret optagelse af bosentan i hepatocytter. Blodkoncentrationen af ciclosporin A (et CYP3A4-substrat) faldt med ca. 50 %. Dette skyldes højst sandsynligt bosentans induktion af CYP3A4.

*Tacrolimus, sirolimus:* Samtidig administration af tacrolimus eller sirolimus og bosentan har ikke været undersøgt hos mennesker, men samtidig administration af tacrolimus eller sirolimus og bosentan kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af bosentan ligesom ved samtidig administration af ciclosporin A. Samtidig kan bosentan nedsætte plasmakoncentrationen af tacrolimus og sirolimus. Derfor er samtidig anvendelse af bosentan og tacrolimus eller sirolimus ikke tilrådelig. Patienter, der har behov for kombinationen, skal overvåges nøje med hensyn til bivirkninger, der er relateret til bosentan, samt for blodkoncentrationer af tacrolimus og sirolimus.

*Glibenclamid:* Samtidig administration af bosentan 125 mg to gange daglig i 5 dage reducerede plasmakoncentrationen af glibenclamid (et CYP3A4-substrat) med 40 % med potentiel betydelig reduktion af den hypoglykæmiske virkning. Plasmakoncentrationen af bosentan faldt ligeledes med 29 %. Der blev desuden observeret en forøget forekomst af forhøjede aminotransferaser hos patienter, som modtog ledsagende terapi. Både glibenclamid og bosentan inhiberer galdesalteksportpumpen, hvilket kunne forklare de forhøjede aminotransferaser. Denne kombination bør ikke anvendes. Der foreligger ingen lægemiddelinteraktionsdata for andre sulfonylurinstoffer.

*Rifampicin:* Samtidig administration af bosentan 125 mg to gange dagligt og rifampicin, en potent inducer af CYP2C9 og CYP3A4, til 9 raske forsøgspersoner i 7 dage reducerede plasmakoncentrationen af bosentan med 58 % og i et enkelt tilfælde op til næsten 90 %. Som resultat deraf kan signifikant nedsat virkning af bosentan forventes ved samtidig administration af rifampicin. Samtidig brug af rifampicin og bosentan anbefales ikke. Data fra andre CYP3A4-inducere, f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin og perikon mangler, men samtidig administration forventes at medføre reduceret systemisk eksponering for bosentan. En klinisk signifikant reduktion i virkning kan ikke udelukkes.

*Lopinavir+ritonavir (og andre ritonavir-boostede proteaseinhibitorer):* Samtidig administration af bosentan 125 mg to gange dagligt og lopinavir+ritonavir 400+100 mg to gange dagligt i 9,5 dage til raske forsøgspersoner medførte initiale dalkoncentrationer af bosentan, som var omtrent 48 gange højere end de koncentrationer, der blev målt efter administration af bosentan alene. På dag 9 var bosentans plasmakoncentration omtrent 5 gange højere end efter administration af bosentan alene. Denne interaktion skyldes med stor sandsynlighed ritonavirs hæmning af transportproteinmedieret optagelse i hepatocytter og af CYP3A4, idet bosentans clearance reduceres herved. Ved samtidig administration af lopinavir+ritonavir eller andre ritonavir-boostede proteaseinhibitorer skal patientens tolerabilitet over for bosentan monitoreres.

Efter samtidig administration af bosentan i 9,5 dage faldt plasmaeksponeringen af lopinavir og ritonavir i en klinisk non-signifikant grad (med henholdsvis ca. 14 % og 17 %). Det er imidlertid ikke sikkert, at den fulde effekt af bosentans inducerende virkning er opnået, og en yderligere reduktion af proteaseinhibitorer kan ikke udelukkes. Passende monitorering af hiv-behandling anbefales. Lignende virkning vil kunne forventes med andre ritonavir-boostede proteaseinhibitorer (se pkt. 4.4).

*Andre antiretrovirale stoffer:* På grund af manglende data kan der ikke gives specifikke rekommandationer for andre antiretrovirale stoffer. Som følge af nevirapins udtalte hepatotoksicitet, som vil kunne forstærkes af bosentans hepatotoksicitet, frarådes denne kombination.

*Hormonelle præventionsmidler:* Samtidig administration af bosentan 125 mg to gange daglig i 7 dage og en enkeltdosis af et oralt kontraceptionsmiddel, der indeholdt norethisteron 1 mg + ethinylestradiol 35 µg, reducerede AUC for norethisteron og ethinylestradiol med henholdsvis 14 % og 31 %. Reduktionen i eksponering var imidlertid op til henholdsvis 56 % og 66 % hos enkelte individer. Derfor er hormonelle præventionsmetoder alene, uanset administrationsmetoden (dvs. orale, injicérbare, transkutane eller implantable former), ikke anvendelige som pålidelige præventionsmetoder (se pkt. 4.4 og 4.6).

*Warfarin:* Samtidigadministration af bosentan 500 mg to gange daglig i 6 dage reducerede plasmakoncentrationen af både S-warfarin (et CYP2C9-substrat) og R-warfarin (et CYP3A4-substrat) med henholdsvis 29 % og 38 %. Klinisk erfaring med samtidig administration af bosentan og warfarin hos patienter med PAH medførte ingen klinisk relevante ændringer i International Normalized Ratio (INR) eller warfarindosis (baseline versus afslutning på de kliniske undersøgelser). Den hyppighed, med hvilken warfarindosen blev ændret i løbet af studierne på grund af ændringer i INR eller på grund af bivirkninger, var desuden omtrent den samme blandt bosentan- og placebobehandlede patienter. Der kræves ingen dosisjustering for warfarin og tilsvarende orale antikoagulantia ved initiering af bosentan, men der anbefales en forstærket monitorering af INR, især i starten og i optitreringsperioden.

*Simvastatin:* Samtidigadministration af bosentan 125 mg to gange daglig i 5 dage medførte en reduktion af plasmakoncentrationen af simvastatin (et CYP3A4-substrat) og dets aktive β-hydroxysyremetabolit med henholdsvis 34 % og 46 %. Plasmakoncentrationen af bosentan påvirkedes ikke ved samtidig indgift af simvastatin. Monitorering af kolesterolniveauer og efterfølgende dosisjustering bør overvejes.

*Ketoconazol:* Samtidig administration i 6 dage af bosentan 62,5 mg to gange daglig og ketoconazol, der er en stærk CYP3A4-inhibitor, medførte en stigning i plasmakoncentrationen af bosentan til ca. det dobbelte. En justering af bosentandosis anses ikke for at være nødvendig. Skønt det ikke er blevet påvist ved *in vivo-*undersøgelser, forventes lignende forhøjede plasmakoncentrationer af bosentan med andre potente CYP3A4-inhibitorer (som f.eks. itraconazol eller ritonavir). Ved kombination med en CYP3A4-inhibitor risikerer patienter med dårlig omsætning af CYP2C9 dog forøgede plasmakoncentrationer af bosentan, som kan være endnu højere og dermed føre til potentielt skadelige bivirkninger.

*Epoprostenol:* Begrænsede data fra en undersøgelse (AC-052-356 [BREATHE-3]), i hvilken 10 pædiatriske patienter fik kombinationen af bosentan og epoprostenol, viser, at efter såvel enkelt som gentagen dosering var Cmax- og AUC-værdierne for bosentan af samme størrelsesorden hos patienter med eller uden samtidig kontinuerlig infusion af epoprostenol (se pkt. 5.1).

*Sildenafil:* Samtidig administration af bosentan 125 mg to gange daglig (steady state) og sildenafil 80 mg tre gange daglig (ved steady state) i 6 dage til raske forsøgspersoner resulterede i en reduktion i sildenafils AUC på 63 % og en stigning i bosentans på 50 %. Forsigtighed tilrådes ved samtidig administration.

*Digoxin:* Samtidigadministration af bosentan 500 mg to gange daglig i 7 dage og digoxin reducerede AUC, Cmax og Cmin for digoxin med henholdsvis 12 %, 9 % og 23 %. Mekanismen for denne interaktion kan være induktion af P-glykoprotein. Det er usandsynligt, at denne interaktion er klinisk relevant.

*Tadalafil:* Bosentan (125 mg to gange dagligt) reducerede tadalafil (40 mg en gang om dagen) systemisk eksponering med 42% og Cmax med 27% efter samtidig administration af flere doser. Tadalafil påvirkede ikke eksponeringen (AUC og Cmax) af bosentan og dets metabolitter.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (teratogenicitet, embryotoksicitet, se pkt. 5.3). Der foreligger ingen pålidelige data vedr. brug af bosentan til gravide kvinder. Den potentielle risiko for mennesker kendes stadig ikke. Bosentan er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Fertile kvinder

Graviditet skal udelukkes, før der indledes behandling med bosentan hos fertile kvinder, der skal gives passende rådgivning om pålidelige præventionsmetoder, og pålidelig prævention skal være iværksat. Patienten og den ordinerende læge skal være opmærksom på, at bosentan på grund af de mulige farmakokinetiske interaktioner kan gøre hormonale præventionsmetoder ineffektive (se pkt. 4.5). Fertile kvinder må derfor ikke anvende hormonale præventionsmetoder (inkl. orale, injicerbare, transkutane eller implantable former) som den eneste form for prævention, men skal anvende en supplerende eller alternativ pålidelig form for prævention. Hvis der hos den individuelle patient er nogen som helst tvivl om, hvilken form for præventionsrådgivning der skal gives, bør rådgivning finde sted hos en gynækolog. Da hormonel prævention muligvis ikke er effektiv under behandling med bosentan, og også på grund af risikoen for, at pulmonal hypertension forværres alvorligt under graviditet, anbefales det, at der udføres månedlige graviditetsprøver under bosentanbehandlingen for at opdage en graviditet tidligst muligt.

Amning

Det er ukendt, om bosentan udskilles i human modermælk. Amning anbefales ikke under behandling med bosentan.

Fertilitet

Dyrestudier har vist testikulære virkninger (se pkt. 5.3). I et klinisk studie af bosentans indvirkning på testikelfunktionen hos mandlige PAH-patienter havde seks af de 24 deltagere (25%) en reduktion i spermatozokoncentrationen på mindst 50% i forhold til baseline efter 6 måneders behandling med bosentan. Baseret på disse resultater og prækliniske data kan det ikke udelukkes, at bosentan kan have en skadelig indvirkning på spermatogenesen hos mænd. Hos drengebørn kan det ikke udelukkes, at der på langt sigt kan være en indvirkning på fertiliteten efter behandling med bosentan.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

 Der er ikke udført specifikke studier af bosentans direkte virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dog kan bosentan medføre hypotension med symptomer som svimmelhed, tågesyn eller synkope, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

I 20 placebokontrollerede undersøgelser ved forskellige terapeutiske indikationer blev i alt 2.486 patienter behandlet med bosentan i daglige doser fra 100 mg til 2.000 mg, og 1.838 patienter blev behandlet med placebo. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 45 uger. Bivirkninger blev defineret som hændelser, der forekom hos mindst 1 % af de patienter, som fik bosentan, og med en hyppighed, der var mindst 0,5 % større end med placebo. De hyppigst rapporterede bivirkninger er hovedpine (11,5 %), ødem/væskeretention (13,2 %), unormal leverfunktionstest (10,9 %) og anæmi/fald i hæmoglobin (9,9 %).

Behandling med bosentan har været forbundet med dosisrelateret stigning i leveraminotransferaser og fald i hæmoglobinkoncentration (se pkt. 4.4).

Bivirkningerne fra 20 placebokontrollerede studier og erfaringer med bosentan efter markedsføring er inddelt efter hyppighed i henhold til følgende konvention: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. Der blev ikke observeret klinisk relevante forskelle i bivirkningerne i de samlede data i forhold til de godkendte indikationer.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Blod og lymfesystem | Almindelig | Anæmi, nedsat hæmoglobin (se pkt. 4.4) |
| Ikke kendt | Anæmi eller nedsat hæmoglobin, der kræver transfusion af røde blodlegemer1 |
| Ikke almindelig | Trombocytopeni1 |
| Ikke almindelig | Neutropeni, leukopeni1 |
| Immunsystemet | Almindelig | Overfølsomhedsreaktioner (herunder dermatitis, pruritus og udslæt)2 |
| Sjælden | Anafylaksi og/eller angioødem1 |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Hovedpine3 |
| Almindelig | Synkope1,4 |
| Hjerte | Almindelig | Palpitationer1,4 |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Rødme |
| Almindelig | Hypotension1,4 |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig | Nasal tilstopning |
| Mave-tarmkanalen | Almindelig | Gastroøsofageal reflukssygdomDiarré |
| Lever og galdeveje | Meget almindelig | Unormal leverfunktionstest (se pkt. 4.4) |
| Ikke almindelig | Forhøjede aminotransferaser i forbindelse med hepatitis (inklusive mulig forværring af underliggende hepatitis) og/eller gulsot1 (sepkt. 4.4) |
| Sjælden | Levercirrhose, leversvigt1 |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Erytem |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Ødem, væskeretention5 |
| Øjne | Ikke kendt | Tågesyn |

1Data stammer fra erfaringer efter markedsføring. Hyppighederne er baseret på statistisk modellering af data fra placebokontrollerede kliniske forsøg.

2Der har været rapporteret overfølsomhedsreaktioner hos 9,9 % af patienterne, som blev behandlet med bosentan, og hos 9,1 % af patienterne, som blev behandlet med placebo.

3Hovedpine blev rapporteret hos 11,5 % af patienterne, som blev behandlet med bosentan, og hos 9,1 % af patienterne, som blev behandlet med placebo.

4Disse typer reaktioner kan også relateres til den underliggende sygdom.

5Ødem eller væskeretention blev rapporteret hos 13,2 % af patienterne, som blev behandlet med bosentan, og hos 10,9 % af patienterne, som blev behandlet med placebo.

Hos patienter med flere andre sygdomme og i behandling med andre lægemidler har der i perioden efter markedsføring været rapporteret sjældne tilfælde af uforklarlig levercirrhose efter langvarig behandling med bosentan. Der har ligeledes været sjældne rapporter om leversvigt. Disse tilfælde understreger betydningen af nøje overholdelse af månedlig monitorering af leverfunktionen under behandling med bosentan (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

*Ikke-kontrollerede kliniske studier med pædiatriske patienter*

Sikkerhedsprofilen i det første pædiatriske, ikke-kontrollerede studie udført med den filmovertrukne tablet (BREATHE-3; n=19, gennemsnitsalder 10 år [interval 3-15 år], åben behandling med bosentan 2 mg/kg legemsvægt to gange dagligt; 12-ugers behandlingsvarighed) var sammenlignelig med den, der blev observeret i de pivotale studier med voksne patienter med PAH. I BREATHE-3 var de hyppigste bivirkninger ansigtsrødme (21 %), hovedpine og unormal leverfunktionstest (begge 16 %).

En samlet analyse af ikke-kontrollerede pædiatriske studier udført hos PAH-patienter med bosentan 32 mg dispergible tabletter (FUTURE 1/2, FUTURE 3/forlængelse) omfattede i alt 100 børn, der blev behandlet med bosentan 2 mg/kg to gange dagligt (n=33), 2 mg/kg tre gange dagligt (n=31) eller 4 mg/kg to gange dagligt (n=36). Ved inklusion var seks patienter mellem 3 måneder og 1 år, 15 børn var mellem 1 år og under 2 år, og 79 børn var mellem 2 og 12 år. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 71,8 uger (interval 0,4‑258 uger).

Sikkerhedsprofilen i denne samlede analyse af ikke-kontrollerede pædiatriske studier var sammenlignelig med den sikkerhedsprofil, der blev set i pivotalstudierne hos voksne patienter med PAH, med undtagelse af infektioner, som blev indberettet hyppigere end hos voksne (69,0 % kontra 41,3 %). Denne forskel i infektionshyppighed kan til dels skyldes den længere gennemsnitlige behandlingseksponering i den pædiatriske gruppe (median 71,8 uger) i forhold til den voksne gruppe (median 17,4 uger). De hyppigste bivirkninger var infektioner i øvre luftveje (25 %), pulmonal (arteriel) hypertension (20 %), nasopharyngitis (17 %), pyreksi (15 %), opkastning (13 %), bronchitis (10 %), abdominalsmerter (10 %) og diarré (10 %). Der var ingen relevant forskel i bivirkningshyppigheden hos patienter over og under 2 år, men dette er imidlertid baseret på bare 21 børn under 2 år, herunder 6 patienter i alderen 3 måneder til 1 år. Bivirkninger i form af leverabnormiteter og anæmi/hæmoglobinreduktion indtrådte hos henholdsvis 9 % og 5 % af patienterne.

I et randomiseret, placebokontrolleret studie udført hos PPHN-patienter (FUTURE-4) blev i alt 13 nyfødte behandlet med bosentan dispergible tabletter i en dosis på 2 mg/kg to gange dagligt (8 patienter fik placebo). Den gennemsnitlige varighed af bosentan- og placebobehandlingen var henholdsvis 4,5 dage (interval 0,5-10,0 dage) og 4,0 dage (interval 2,5-6,5 dage). De hyppigste bivirkninger hos de bosentan- og placebobehandlede patienter var henholdsvis anæmi eller hæmoglobinreduktion (7 og 2 patienter), generaliseret ødem (3 og 0 patienter) og opkastning (2 og 0 patienter).

Abnorme laboratorieværdier

*Abnorme værdier i leverfunktionstest*

I det kliniske program forekom dosisafhængige stigninger i leveraminotransferaser generelt inden for de første 26 uger af behandlingen, i reglen udviklet gradvist og hovedsageligt asymptomatiske. I post-marketingperioden blev der rapporteret om sjældne tilfælde af levercirrhose og leversvigt.

Mekanismen for denne bivirkning er uklar. Disse forøgelser af aminotransferaser kan reverseres spontant, når behandlingen fortsættes med vedligeholdelsesdoser af bosentan efter dosisreduktion, men afbrydelse eller ophør kan være nødvendig (se pkt. 4.4).

I de 20 integrerede placebokontrollerede undersøgelser blev der iagttaget stigninger i leveraminotransferaser ≥ 3 x ULN hos 11,2 % af de patienter, der fik bosentan, mod 2,4 % af de patienter, der fik placebo. Der blev set stigninger til ≥ 8 × ULN hos 3,6 % af de bosentanbehandlede patienter og hos 0,4 % af de placebobehandlede patienter. Stigninger i aminotransferaser blev associeret med forhøjet bilirubin (≥ 2 × ULN) uden tegn på biliær obstruktion hos 0,2 % af patienterne (5) på bosentan og hos 0,3 % af patienterne (6) på placebo.

I den samlede analyse af 100 PAH-børn fra de ikke-kontrollerede pædiatriske studier FUTURE 1/2 og FUTURE 3/forlængelse blev der set stigning i leveraminotransferaser til ≥ 3 × ULN hos 2 % af patienterne.

I FUTURE-4-studiet, der omfattede 13 nyfødte med PPHN, der blev behandlet med bosentan 2 mg/kg to gange dagligt i under 10 dage (interval 0,5-10,0 dage), var der ingen tilfælde af leveraminotransferaser ≥ 3 × ULN under behandlingen, men der indtrådte ét tilfælde af hepatitis 3 dage efter, bosentanbehandlingen var afsluttet.

*Hæmoglobin*

I de placebokontrollerede studier med voksne blev der rapporteret et fald i hæmoglobinkoncentrationen til under 10 g/dl fra baseline hos 8,0 % af de patienter, som fik bosentan, og hos 3,9 % af de patienter, som fik placebo (se pkt. 4.4).

I den samlede analyse af 100 PAH-børn fra de ikke-kontrollerede pædiatriske studier FUTURE 1/2 og FUTURE 3/forlængelse blev der rapporteret et fald i hæmoglobinkoncentrationen fra baseline til under 10 g/dl hos 10,0 % af patienterne. Der var intet fald til under 8 g/dl.

I FUTURE-4-studiet oplevede 6 ud af 13 bosentanbehandlede nyfødte med PPHN et fald i hæmoglobin fra en værdi inden for referenceområdet ved baseline til under den nedre normalgrænse under behandlingen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Bosentan er blevet indgivet som en enkeltdosis på op til 2400 mg hos raske frivillige og op til 2000 mg/dag i 2 måneder hos patienter, der led af en anden sygdom end pulmonal hypertension. Den mest almindelige bivirkning var hovedpine i mild til moderat grad.

Massiv overdosering kan muligvis medføre udtalt hypotension, som kræver aktiv støtte af hjerte-kar-systemet. I perioden efter markedsføring blev der rapporteret ét tilfælde med en overdosis på 10.000 mg bosentan, som blev taget af en ung mandlig patient. Han havde symptomer som kvalme, opkastning, svimmelhed, svedtendens og sløret syn. Han kom sig fuldstændig inden for 24 timer, hvor blodtrykket blev understøttet. OBS: Bosentan kan ikke fjernes ved dialyse.

**4.10 Udlevering**

BEGR - kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antihypertensiva. ATC-kode: C 02 KX 01.

Virkningsmekanisme

Bosentan er en dobbelt endothelinreceptorantagonist (ERA) med affinitet til både endothelin A og B (ETA- og ETB-) receptorer. Bosentan nedsætter både den pulmonale og systemiske vaskulære modstand, hvilket forøger hjertets minutvolumen, uden at hjertefrekvensen øges.

Neurohormonet endothelin-1 (ET-1) er en af de mest potente vasokonstriktorer, der kendes, og kan også fremme fibrose, celleproliferation, hjertehypertrofi og remodellering og er pro-inflammatorisk. Disse effekter formidles af endothelinbindinger til ETA- og ETB-receptorer i endothelium og vaskulære glatte muskelceller. ET-1-koncentrationer i væv og plasma er forhøjede ved flere kardiovaskulære sygdomme og bindevævssygdomme, inklusive PAH, sklerodermi, akut og kronisk hjerteinsufficiens, myokardieiskæmi, systemisk hypertension og aterosklerose, hvilket kunne tyde på, at ET-1 spiller en patogen rolle i forbindelse med disse sygdomme. Ved PAH og hjerteinsufficiens er der ved fravær af endothelinreceptorantagonisme en stærk sammenhæng mellem forhøjede ET-1-koncentrationer og sygdommens sværhedsgrad og prognoser.

Bosentan konkurrerer med bindingen af ET-1 og andre ET-peptider til både ETA- og ETB-receptorer med en lidt højere affinitet til ETA-receptorer (Ki = 4,1–43 nanomolær) end til ETB-receptorer (Ki = 38–730 nanomolær). Bosentan er en specifik antagonist til ET-receptorer og bindes ikke til andre receptorer.

Virkning

*Dyremodeller*

I dyremodeller med pulmonal hypertension medførte vedvarende peroral indgift af bosentan en reduktion i pulmonal vaskulær modstand og en reversion af pulmonal vaskulær hypertrofi og højre ventrikel hypertrofi. I et dyreforsøg med lungefibrose nedsatte bosentan collagenaflejringen i lungerne.

*Virkning hos voksne patienter med pulmonal arteriel hypertension*

To randomiserede, dobbeltblinde, multicenter og placebokontrollerede studier er blevet udført på 32 (undersøgelse AC-052-351) og 213 (undersøgelse AC-052-352 [BREATHE-1]) voksne patienter med WHO-funktions­klasse III–IV PAH (primær pulmonal hypertension eller pulmonal hypertension sekundært til hovedsageligt sklerodermi). Efter behandling med bosentan 62,5 mg to gange daglig i 4 uger var vedligeholdelsesdoserne i disse studier på 125 mg to gange daglig i AC-052-351 og 125 mg to gange daglig og 250 mg to gange daglig i AC-052-352.

Bosentan blev givet som supplement til patienternes aktuelle behandling, som kunne bestå af en kombination af antikoagulantia, vasodilatorer (f.eks. calciumantagonister), diuretika, oxygen og digoxin, men ikke epoprostenol. Kontrollen bestod af placebo plus aktuel behandling.

Det primære slutpunkt for hver undersøgelse var en ændring i 6-minutters gangdistance ved 12 uger for den første undersøgelse og 16 uger for den anden undersøgelse. I begge undersøgelser resulterede behandlingen med bosentan i en signifikant forbedring af arbejdskapaciteten. Den placebokorrigerede forøgelse i gangdistance i sammenligning med baseline var henholdsvis 76 meter (p = 0,02, t-test) og 44 meter (p = 0,0002, Mann-Whitney U-test) ved det primære slutpunkt for hvert studie. Forskellene mellem de to grupper på 125 mg to gange daglig og 250 mg to gange daglig var ikke statistisk signifikante, men der var en tendens til forbedret arbejdskapacitet i den gruppe, der blev behandlet med 250 mg to gange daglig.

Forbedringen i gangdistance var mærkbar efter 4 ugers behandling og helt tydelig efter 8 ugers behandling og blev opretholdt i op til 28 uger ved en dobbeltblind behandling i en undergruppe af patientpopulationen.

I en retrospektiv respondensanalyse baseret på ændringen i gangdistance, WHO-funktions­klasse og dyspnø hos de 95 patienter, som var randomiseret til bosentan 125 mg to gange daglig i de placebokontrollerede studier, blev det observeret, at i uge 8 havde 66 patienter forbedrede resultater, 22 var stabiliseret, og 7 havde forringede resultater. Ud af de 22 patienter, der var stabiliseret i uge 8, viste 6 forbedringer i uge 12/16, og 4 havde dårligere resultater sammenlignet med baseline. Ud af de 7 patienter, som havde dårligere resultater i uge 8, havde 3 forbedrede resultater i uge 12/16, og 4 havde dårligere resultater sammenlignet med baseline.

Invasive hæmodynamiske parametre blev kun vurderet i den første undersøgelse. Behandling med bosentan førte til en signifikant forøgelse af hjerteindeks, som var forbundet med en signifikant nedsættelse af det pulmonale arterielle tryk, den pulmonale vaskulære modstand og det gennemsnitlige tryk i højre atrium.

Bosentanbehandlingen reducerede symptomerne på PAH. Dyspnømålinger i gangtest viste en forbedring hos patienter, der blev behandlet med bosentan. I AC-052-352-studiet blev 92 % af de 213 patienter klassificeret ud fra baselineværdier som WHO-funktionsklasse III og 8 % som funktionsklasse IV. Behandlingen med bosentan forbedrede WHO-funktionsklassen hos 42,4 % af patienterne (placebo 30,4 %). Den totale ændring i WHO-funktionsklasse i løbet af begge studier var signifikant bedre blandt patienter, der blev behandlet med bosentan, end blandt patienter, der fik placebo. Behandling med bosentan var forbundet med en signifikant reduktion i forekomsten af klinisk forværring i sammenligning med placebo ved 28 uger (henholdsvis 10,7 % mod 37,1 %, p = 0,0015).

I et randomiseret, dobbeltblindt, multicenter, placebokontrolleret studie (AC-052-364 [EARLY]) fik 185 PAH-patienter i WHO-funktionsklasse II (gennemsnitlig baseline 35 meter i 6-minutters gangdistance) 62,5 mg bosentan to gange daglig i 4 uger efterfulgt af 125 mg to gange daglig (n = 93) eller placebo (n = 92) i 6 måneder. Inkluderede patienter var PAH-behandlingsnaive (n = 156) eller på en stabil dosis sildenafil (n = 29). Det primære slutpunkt var den procentvise ændring fra baseline i pulmonal vaskulær modstand (PVR) og ændring fra baseline ved tilbagelagt afstand i 6-minutters gangdistance i forhold til 6. måned versus placebo. Tabellen nedenfor viser de forudspecificerede protokolanalyser.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **PVR (dyn.sec/cm5)** | **Tilbagelagt afstand i 6-minutters gangdistance (m)** |
|  | Placebo (n=88) | Bosentan (n=80) | Placebo (n=91) | Bosentan (n=86) |
| Baseline (BL), gennemsnit (SD) | 802 (365) | 851 (535) | 431 (92) | 443 (83) |
| Ændring fra BL, gennemsnit (SD) | 128 (465) | −69 (475) | −8 (79) | 11 (74) |
| Behandlingseffekt | −22,6 % | 19 |
| 95 % CL | −34, −10 | −4, 42 |
| P-værdi | < 0,0001 | < 0,0758 |

CL = konfidensgrænse; PVR = pulmonal vaskulær modstand; SD = standardafvigelse.

Behandling med bosentan var associeret med en reduktion i hastigheden af klinisk forværring defineret som en kombination af symptomatisk progression, hospitalsindlæggelse for PAH og død sammenlignet med placebo (proportional reduktion i risiko på 77 %, 95 % konfidensinterval [CI] 20 %–94 %, p = 0,0114). Målet for behandlingseffekten var forbedring i komponenten symptomatisk progression. Der var én hospitalsindlæggelse som følge af forværring af PAH i bosentangruppen og tre hospitalsindlæggelser i placebo­gruppen. Kun et dødsfald forekom i hver behandlingsgruppe i de 6 måneder, det dobbeltblinde forsøg varede, og derfor kan der ikke drages konklusioner med hensyn til overlevelse.

Langtidsdata blev genereret fra alle 173 patienter, som blev behandlet med bosentan i den kontrollerede fase, og/eller som skiftede fra placebo til bosentan i den åbne udvidede fase af EARLY-studiet. Den gennemsnitlige eksponeringsvarighed for bosentanbehandling var 3,6 ± 1,8 år (op til 6,1 år), og 73 % af patienterne blev behandlet i mindst 3 år og 62 % i mindst 4 år. Patienterne kunne om nødvendigt få supplerende PAH-behandling i det åbne forlængelsesstudie. Størstedelen af patienterne havde diagnosen idiopatisk eller arvelig PAH (61 %). Totalt forblev 78 % af patienterne i WHO-funktionsklasse II. Kaplan-Meier-estimater for overlevelse var henholdsvis 90 % og 85 % 3 og 4 år efter behandlingsstart. På samme tidspunkter var 88 % og 79 % af patienterne stadig fri for forværring af PAH (defineret som død uanset årsag, lungetransplantation, atrieseptostomi eller påbegyndt intravenøs eller subkutan behandling med prostanoider). De relative bidrag fra tidligere placebobehandling i den dobbeltblinde fase og fra anden medicinering indledt i den åbne forlængelsesperiode kendes ikke.

I et prospektivt multicenter, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie (AC-052-405 [BREATHE-5]) fik patienter med PAH WHO-funktionsklasse III og Eisenmenger-fysiologi associeret med kongenit hjertesygdom bosentan 62,5 mg to gange daglig i 4 uger, herefter 125 mg to gange daglig i yderligere 12 uger (n = 37, af hvilke 31 havde en overvejende højre mod venstre tovejs-shunt). Det primære formål var at vise, at bosentan ikke forværrede hypoxæmi. Efter 16 uger var den gennemsnitlige iltmætning øget med 1,0 % i bosentangruppen (95 % CI –0,7 %–2,8 %) sammenlignet med placebogruppen (n = 17), hvilket viste, at bosentan ikke forværrer hypoxæmi. Den gennemsnitlige pulmonale vaskulære modstand var signifikant reduceret i bosentangruppen (med overvejende virkning observeret i subgruppen af patienter med tovejs intrakardiel shunt). Efter 16 uger var den gennemsnitlige placebokorrigerede øgning i 6-minutters gangdistance 53 meter (p = 0,0079), hvilket afspejler forbedring i arbejdskapaciteten. 26 patienter fortsatte med at få bosentan i den 24-ugers åbne forlængelsesfase (AC-052-409) af BREATHE-5-studiet (middelvarighed af behandlingen = 24,4 ± 2,0 uger), og generelt blev virkningen opretholdt.

Et åbent, non-komparativt studie (AC-052-362[BREATHE-4]) blev udført med 16 patienter med WHO-funktionsklasse III PAH associeret med hiv-infektion. Patienterne blev behandlet med bosentan 62,5 mg to gange daglig i 4 uger efterfulgt af 125 mg to gange daglig i yderligere 12 uger. Efter 16 ugers behandling var der signifikante forbedringer fra udgangsværdier for arbejdskapacitet: Den gennemsnitlige øgning i 6-minutters gangdistance var 91,4 meter fra 332,6 meter i gennemsnit ved baseline (p < 0,001). Der kan ikke drages nogen formel konklusion med hensyn til virkningen af bosentan på virkningen af antiretrovirale lægemidler (se også pkt. 4.4).

 Der foreligger ingen studier med formålet at vise fordelagtige virkninger af behandling med bosentan på overlevelse. Vitalstatus over længere tid for alle 235 patienter, som blev behandlet med bosentan, blev imidlertid noteret, i de to pivotale placebokontrollerede studier (AC-052-351 og AC-052-352) og/eller deres to ukontrollerede åbne forlængelser. Den gennemsnitlige varighed for eksponering for bosentan var 1,9 år ± 0,7 år (min.: 0,1 år, maks.: 3,3 år), og patienterne blev observeret i gennemsnitligt 2,0 ± 0,6 år. Størstedelen af patienterne blev diagnosticeret som primær pulmonal hypertension (72 %) og var i WHO-funktionsklasse III (84 %). I denne samlede population var Kaplan-Meier-estimater vedrørende overlevelse henholdsvis 93 % og 84 % henholdsvis 1 og 2 år efter behandlingsstart med bosentan. Overlevelsesestimaterne var lavere i subgruppen af patienter med PAH sekundært til systemisk sklerose. Estimaterne kan have været påvirket af initieringen af epoprostenolbehandling hos 43/235 patienter.

 *Studier med børn med pulmonal arteriel hypertension*

 BREATHE-3 (AC-052-356)

 Bosentan blev evalueret i en åben ikke-kontrolleret undersøgelse med 19 pædiatriske patienter i alderen 3 til 15 år med PAH. Denne undersøgelse var primært designet som en farmakokinetisk undersøgelse (se pkt. 5.2). Patienterne havde primær pulmonal hypertension (10 patienter) eller PAH relateret til kongenit hjertesygdom (9 patienter) og var i WHO-funktionsklasse II (n = 15, 79 %) eller III (n = 4, 21 %) ved baseline. Patienterne blev delt i tre grupper afhængigt af legemsvægt og fik administreret bosentan i en dosis på cirka 2 mg/kg to gange dagligt i 12 uger. Halvdelen af patienterne i hver gruppe var allerede i behandling med intravenøs epoprostenol, og epoprostenoldosis var uændret i hele studiets forløb.

 Hæmodynamikken blev målt hos 17 patienter. Middelstigningen fra baseline ved hjerteindeks var 0,5 l/min./m2, det gennemsnitlige fald i gennemsnitligt pulmonalt arterielt tryk var 8 mmHg, og det gennemsnitlige fald i PVR var 389 dyn·sec·cm-5. Disse hæmodynamiske forbedringer fra baseline var ens både med og uden samtidig administration af epoprostenol. Ændringer i parametre ved motionstest efter 12 uger sammenlignet med udgangsværdierne var meget variable, og ingen var signifikante.

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

 FUTURE 1 var et åbent, ikke-kontrolleret studie med dispergible bosentantabletter, som blev administreret som en vedligeholdelsesdosis på 4 mg/kg to gange daglig hos 36 patienter i alderen 2 til 11 år. Studiet var primært designet som et farmakokinetisk studie (se pkt. 5.2). Ved baseline havde patienterne idiopatisk (31 patienter [86 %]) eller familiær (5 patienter [14 %]) PAH og var i WHO- funktionsklasse II (n = 23, 64 %) eller III (n = 13, 36 %). I FUTURE 1-studiet var den gennemsnitlige eksponering for studiebehandlingen 13,1 uger (interval: 8,4 til 21,1). 33 af disse patienter fik fortsat behandling med dispergible bosentantabletter i en dosis på 4 mg/kg to gange daglig i den ikke-kontrollerede forlængelsesfase FUTURE 2 med en gennemsnitlig samlet behandlingsvarighed på 2,3 år (interval 0,2 til 5,0 år). I FUTURE 1 fik 9 patienter epoprostenol ved baseline. 9 patienter blev nyopstartet på PAH-specifik medicinering under studiet. Kaplan-Meier- estimatet (hændelsesfri) for forværring af PAH (død, lungetransplantation eller hospitalsindlæggelse på grund af PAH-forværring) efter 2 år var 78,9 %. Kaplan-Meier-estimatet for samlet overlevelse efter 2 år var 91,2 %.

 FUTURE 3 (AC-052-373)

 I dette åbne, randomiserede studie med bosentan 32 mg dispergible tabletter blev 64 børn med stabil PAH i alderen 3 måneder til 11 år randomiseret til 24 ugers behandling med bosentan 2 mg/kg to gange daglig (n = 33) eller 2 mg/kg tre gange daglig (n = 31). 43 (67,2 %) var ≥ 2 år til 11 år, 15 (23,4 %) var mellem 1 og 2 år, og 6 (9,4 %) var mellem 3 måneder og 1 år. Studiet var primært designet som et farmakokinetisk studie (se pkt. 5.2), og virkningsendepunkterne var kun eksplorative. PAH-ætiologien i henhold til Dana-pointklassifikation omfattede idiopatisk PAH (46 %), arvelig PAH (3 %), PAH relateret til korrigerende hjertekirurgi (38 %) og PAH relateret til kongenit hjertesygdom forbundet med systemiske-til-pulmonale shunts, herunder Eisenmengers syndrom (13 %). Patienterne var i WHO- funktionsklasse I (n = 19 patienter, 29 %), II (n = 27 patienter, 42 %) eller III (n = 18 patienter, 28 %) ved opstart af studiebehandlingen. Ved inklusionen i studiet var patienterne i behandling med PAH-medicin (hyppigst med phosphodiesterase type-5-hæmmer [sildenafil] alene [35,9 %], bosentan alene [10,9 %] eller en kombination af bosentan, iloprost og sildenafil [10,9 %]), og de fortsatte deres PAH-behandling under studiet.

 Ved studiets start fik under halvdelen af de inkluderede patienter (45,3 % = [29/64]) behandling med bosentan alene uden anden PAH-medicin. 40,6 % (26/64) forblev på bosentan som monoterapi i de 24 uger med studiebehandling uden at opleve PAH-forværring. Analysen af den totale inkluderede population (64 patienter) viste, at størstedelen som minimum forblev stabile (dvs. uden forværring) baseret på en ikke-pædiatrisk-specifik vurdering af WHO-funktionsklasse (97 % to gange daglig, 100 % tre gange daglig) og lægens samlede kliniske vurdering (94 % to gange daglig, 93 % tre gange daglig) i behandlingsperioden. Kaplan-Meier-estimatet (hændelsesfri) for forværring af PAH (død, lungetransplantation eller hospitalsindlæggelse på grund af PAH-forværring) efter 24 uger var hhv. 96,9 % og 96,7 % i grupperne med dosering to gange daglig og tre gange daglig.

 Der var ingen evidens for nogen klinisk fordel ved 2 mg/kg tre gange dagligt i forhold til 2 mg/kg to gange dagligt.

 *Studie udført hos nyfødte med persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte (PPHN):*

 FUTURE 4 (AC-052-391)

 Dette var et dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret studie af præmature og fuldbårne nyfødte (gestationsalder 36-42 uger) med PPHN. Patienter med suboptimal respons på inhaleret nitrogenmonoxid (iNO) til trods for mindst 4 timers kontinuerlig behandling blev behandlet med dispergible bosentantabletter i en dosis på 2 mg/kg to gange daglig (n = 13) eller placebo (n = 8) via nasogastrisk sonde som tillægsbehandling til iNO, indtil de var fuldstændigt afvænnet fra iNO, eller indtil behandlingssvigt (defineret som behov for ekstrakorporal membranoxygenering [EMCO] eller opstart af anden pulmonal vasodilatator) og i højst 14 dage.

 Den gennemsnitlige eksponering for studiebehandlingen var 4,5 (interval: 0,5-10,0) dage i bosentangruppen og 4,0 (interval: 2,5-6,5) dage i placebogruppen.

 Resultaterne viste ingen yderligere gavnlig virkning af bosentan i denne population:

* + Den gennemsnitlige tid til komplet afvænning fra iNO var 3,7 dage (95 % konfidensgrænser[CLs] 1,17, 6,95) med bosentan og 2,9 dage (95 % CLs 1,26, 4,23) med placebo (p = 0,34).
	+ Den gennemsnitlige tid til komplet afvænning fra mekanisk ventilation var 10,8 dage (95 % CLs 3,21, 12,21 dage) med bosentan og 8,6 dage (95 % CLs 3,71, 9,66) med placebo (p = 0,24).
	+ En patient i bosentangruppen fik konstateret behandlingssvigt (behov for EMCO i henhold til protokoldefinitionen) på baggrund af stigende oxygeneringsindeksværdier i løbet af 8 timer efter den første dosis af studielægemidlet. Denne patient kom sig i løbet af opfølgningsperioden på 60 dage.

 *Kombination med epoprostenol*

 Kombinationen af bosentan og epoprostenol er undersøgt i to undersøgelser: AC-052-355 (BREATHE-2) og AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 var et multicenter, randomiseret, dobbeltblindt parallelgruppestudie af bosentan sammenlignet med placebo hos 33 patienter med alvorlig PAH, som var i samtidig behandling med epoprostenol. AC‑052‑356 var et åbent, ikke-kontrolleret studie. 10 ud af de 19 pædiatriske patienter fik samtidig behandling med bosentan og epoprostenol i de 12 uger, studiet varede. Kombinationens sikkerhedsprofil var ikke forskellig fra den, der forventedes fra hver enkelt komponent, og kombinationsbehandlingen var veltålt hos børn og voksne. Den kliniske fordel ved kombinationsbehandling er ikke vist.

*Systemisk sklerose med fingersårssygdom*

Der er udført to randomiserede, dobbeltblinde, multicenter, placebokontrollerede studier med henholdsvis 122 (studie AC-052-401 [RAPIDS-1]) og 190 (studie AC-052-331 [RAPIDS-2]) voksne patienter med systemisk sklerose og fingersårssygdom (enten akutte fingersår eller fingersår i anamnesen inden for det foregående år). I studie AC-052-331 skulle patienterne have haft mindst et fingersår i nyligt udbrud, og i begge studier havde 85 % af patienterne akutte fingersår ved baseline. Efter 4 ugers behandling med bosentan 62,5 mg to gange daglig var vedligeholdelsesdosis i begge studier 125 mg to gange daglig. Varigheden af den dobbeltblinde behandling var 16 uger i studie AC-052-401 og 24 uger i studie AC-052-331.

Igangværende medicinsk behandling for systemisk sklerose og fingersår blev tilladt, hvis disse var konstante i mindst 1 måned før påbegyndelse af behandlingen og under det dobbeltblinde studie.

Antallet af nye fingersår fra basalniveau til afslutningen af studiet var det primære mål i begge studier. Behandling med bosentan resulterede i færre nye fingersår i behandlingens varighed sammenlignet med placebo. I studie AC-052-401 udviklede patienter i bosentangruppen i løbet af de 16 ugers dobbeltblind behandling gennemsnitligt 1,4 nye fingersår kontra 2,7 nye fingersår i placebogruppen (p = 0,0042). I studie AC-052-331 var de tilsvarende tal i løbet af 24 ugers dobbeltblind behandling henholdsvis 1,9 kontra 2,7 nye fingersår (p = 0,0351). I begge studier var det mindre sandsynligt, at patienter, som blev behandlet med bosentan, udviklede flere nye fingersår i løbet af studiet, og det tog længere tid at udvikle hvert af disse nye fingersår hos disse end hos patienter behandlet med placebo. Virkningen af bosentan på reduktion af antallet af nye fingersår var mere udtalt hos patienter med mange fingersår.

Ingen af studierne påviste virkning af bosentan på ophelingen af fingersår.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetikken af bosentan er hovedsageligt vist hos raske individer. Begrænsede data fra patienter viser, at eksponeringen for bosentan hos voksne patienter med PAH er ca. 2 gange højere end hos voksne, raske individer.

Hos raske individer udviser bosentan dosis- og tidsafhængig farmakokinetik. Clearance og distributionsvolumen falder med forøgede intravenøse doser og forøges med tiden. Efter peroral administration er den systemiske eksponering proportional med doser op til 500 mg. Ved højere perorale doser forøges Cmax og AUC mindre end proportionalt med dosis.

Absorption

Hos raske individer er bosentans absolutte biotilgængelighed omkring 50 % og påvirkes ikke af føde. Den maksimale plasmakoncentration opnås inden for 3–5 timer.

Fordeling

Bosentan har en høj bindingsgrad (> 98 %) til plasmaproteiner, især albumin. Bosentan penetrerer ikke erytrocytter.

Et fordelingsvolumen (Vss) på ca. 18 liter blev konstateret efter en intravenøs dosis på 250 mg.

Biotransformation og elimination

Efter en enkelt intravenøs dosis på 250 mg var clearance 8,2 l/t. Den terminale eliminationshalveringstid (t1/2) er 5,4 timer.

Efter gentagne doser falder plasmakoncentrationerne af bosentan gradvist til 50‑65 % af de koncentrationer, som observeres efter administration af en enkeltdosis. Dette fald skyldes sandsynligvis en autoinduktion af metaboliserende leverenzymer. Steady-state-tilstande opnås inden for 3–5 dage.

Bosentan elimineres gennem galden efter metabolisering i leveren via cytochrom P450-isoenzymerne CYP2C9 og CYP3A4. Mindre end 3 % af en indgiven peroral dosis genfindes i urinen.

Bosentan danner tre metabolitter, og kun en af disse er farmakologisk aktiv. Denne metabolit udskilles hovedsageligt uomdannet via galden. Hos voksne patienter er eksponeringen for den aktive metabolit større end hos raske individer. Hos patienter med konstateret cholestase kan eksponeringen for den aktive metabolit være forhøjet.

Bosentan har en fremmende effekt på CYP2C9 og CYP3A4 og muligvis også på CYP2C19 og P-glykoprotein. *In vitro* inhiberer bosentan galdesalt-eksportpumpen i hepatocytkulturer.

*In vitro-*data påviste, at bosentan ikke havde nogen relevant inhiberende virkning på de CYP-isoenzymer, der blev testet (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Bosentan forventes derfor ikke at forøge plasmakoncentrationerne af lægemidler, som metaboliseres af disse isoenzymer.

Farmakokinetik i særlige populationer

Baseret på det undersøgte område for hver variabel forventes bosentans farmakokinetik ikke at blive påvirket af køn, legemsvægt, race eller alder i den voksne population i væsentlig grad.

*Børn*

Farmakokinetikken blev undersøgt hos pædiatriske patienter i 4 kliniske studier (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 OG FUTURE-4, se pkt. 5.1). På grund af begrænsede data fra børn under 2 år er farmakokinetikken endnu ikke velbeskrevet i denne alderskategori.

I studie AC-052-356 (BREATHE-3) evalueredes farmakokinetikken af oral enkeltdosis og gentagne doser bosentan som filmovertrukne tabletter hos 19 børn i alderen fra 3 til 15 år med PAH, der fik en vægtbaseret dosis på 2 mg/kg to gange daglig. I dette studie aftog eksponeringen for bosentan over tid på en måde, der svarede til bosentans kendte autoinduktionsegenskaber. Middel AUC (CV %) værdier for bosentan hos pædiatriske patienter, som blev behandlet med 31,25, 62,5 eller 125 mg to gange daglig, var henholdsvis 3496 (49), 5428 (79) og 6124 (27) ng· t/ml og var lavere end værdien 8149 (47) ng·t/ml, der blev set hos voksne patienter med PAH, som blev behandlet med 125 mg to gange daglig. Ved steady state er den systemiske eksponering hos pædiatriske patienter med en legemsvægt på 10–20 kg, 20–40 kg og > 40 kg henholdsvis 43 %, 67 % og 75 % af den systemiske eksponering hos voksne.

I studie AC-052-365 (FUTURE 1) blev der administreret dispergible tabletter til 36 PAH-børn i alderen fra 2 til 11 år. t. Der sås ingen dosisproportionalitet da steady-state-plasmakoncentrationen af bosentan og AUC’erne var ens ved orale doser på 2 og 4 mg/kg (AUCτ: 3,577 ng·t/ml for 2 mg/kg to gange daglig og 3,371 ng·t/ml for 4 mg/kg to gange daglig). Den gennemsnitlige eksponering for bosentan hos pædiatriske patienter var cirka det halve af eksponeringen hos voksne patienter ved 125 mg to gange daglig som vedligeholdelsesdosis, men viste en betydelig overlapning med eksponeringerne hos voksne.

I studie AC-052-373 [FUTURE 3], hvor der anvendtes dispergible tabletter, var eksponeringen for bosentan hos de patienter, som blev behandlet med 2 mg/kg to gange daglig, sammenlignelig med den eksponering, der blev set i FUTURE 1-studiet. I den samlede population (n = 31) resulterede 2 mg/kg to gange daglig i en daglig eksponering på 8.535 ng·t/ml; AUCτ var 4.268 ng·t/ml (CV 61%). Hos patienter i alderen mellem 3 måneder og 2 år var den daglige eksponering 7.879 ng·t/m; AUCτ var 3.939 ng·t/ml; (CV 72%). Hos patienterne mellem 3 måneder og 1 år (n = 2) var AUCτ 5.914 ng·t/ml (CV 85 %), og hos patienter mellem 1 og 2 år (n=7) var AUCτ 3.507 ng·t/ml (CV 70 %). Hos patienterne over 2 år (n = 22) var den daglige eksponering 8.820 ng·t/ml; AUCτ var 4.410 ng·t/ml (CV 58 %). Administration af bosentan 2 mg/kg tre gange daglig øgede ikke eksponeringen. Den daglige eksponering var 7.275 ng·t/ml (CV 83 %, n = 27).

Baseret på resultaterne fra BREATHE-3-, FUTURE 1- og FUTURE 3-studierne viste det sig, at eksponering for bosentan nåede sit højeste niveau ved lavere doser hos pædiatriske patienter end hos voksne, og at højere doser end 2 mg/kg to gange daglig (4 mg/kg to gange dagligt eller 2 mg/kg tre gange dagligt) ikke vil medføre en større eksponering for bosentan hos pædiatriske patienter.

I studie AC-052-391 [FUTURE 4] udført hos nyfødte steg bosentankoncentrationerne langsomt og kontinuerligt i løbet af det første doseringsinterval, resulterende i lav eksponering (AUC0-12 i helblod: 164 ng·t/ml, n = 11). Ved steady-state var AUCτ i helblod 6.165 ng·t/ml (CV 133 %, n = 7), hvilket svarer til den eksponering, der blev set hos voksne PAH-patienter, der fik 125 mg to gange daglig, under hensyntagen til en blod/plasmafordelingsratio på 0,6.

Konsekvenserne af disse resultater med hensyn til hepatotoksicitet er ukendte. Køn og samtidig anvendelse af intravenøs epoprostenol havde ingen signifikant virkning på bosentans farmakokinetik.

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A) er der ikke blevet observeret nogen relevante farmakokinetiske ændringer. Steady-state-AUC for bosentan var 9 % højere, og AUC for den aktive metabolit, Ro 48-5033, var 33 % højere hos patienter med let nedsat leverfunktion end hos raske frivillige forsøgspersoner*.*

Virkningen af moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) på farmakokinetikken af bosentan og dets primære metabolit Ro 48-5033 er blevet undersøgt i et studie, der omfattede 5 patienter med pulmonal hypertension forbundet med portal hypertension og leverinsufficiens i Child-Pugh klasse B og 3 patienter med PAH af andre årsager og med normal leverfunktion. Hos patienterne med leverinsufficiens i Child-Pugh klasse B var bosentans gennemsnitlige (95 % CI) AUC ved steady state 360 (212-613) ng.h/ml, dvs. 4,7 gange højere, og det gennemsnitlige (95 % CI) AUC af den aktive metabolit Ro 48-5033 var 106 (58,4-192) ng.h/ml, dvs. 12,4 gange højere end hos patienterne med normal leverfunktion (bosentan: gennemsnitligt [95 % CI] AUC: 76,1 [9,07-638] ng.h/ml, Ro 48-5033: gennemsnitligt [95 % CI] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng.h/ml). Selvom antallet af inkluderede patienter var begrænset og med høj variabilitet, indikerer disse data en udtalt stigning i eksponeringen for bosentan og dets primære metabolit Ro 48-5033 hos patienter med moderat leverinsufficiens (Child-Pugh klasse B).

Bosentans farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion Child-Pugh klasse B eller C. Bosentan er kontraindiceret til patienter med moderat til svær leverinsufficiens, dvs. Child-Pugh klasse B eller C (se pkt. 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15–30 ml/min.) faldt plasmakoncentrationen af bosentan med omkring 10 %. Plasmakoncentrationen af bosentanmetabolitter steg til omkring det dobbelte hos disse patienter sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen specifik klinisk erfaring med patienter, der er i dialyse. Baseret på fysisk-kemiske egenskaber og den høje proteinbindingsgrad forventes det ikke, at bosentan kan fjernes fra cirkulationen i betydeligt omfang ved dialyse (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

En 2-årig karcinogenicitetsundersøgelse med mus viste en øget kombineret forekomst af hepatocellulære adenomer og karcinomer hos hanmus, men ikke hos hunmus, ved plasmakoncentrationer på ca. 2 til 4 gange de plasmakoncentrationer, der blev opnået ved den terapeutiske dosis hos mennesker. Hos rotter medførte peroral administration af bosentan i 2 år en lille, signifikant stigning i den kombinerede forekomst af metastaserende skjoldbruskkirteladenomer og karcinomer hos hanrotter, men ikke hos hunrotter, ved plasmakoncentrationer på ca. 9 til 14 gange de plasmakoncentrationer, der blev opnået ved terapeutiske doser hos mennesker. Bosentan var negativ i test for genotoksicitet. Der fandtes bevis på en let tyroid hormonel ubalance, som blev fremkaldt af bosentan hos rotter. Der fandtes dog intet bevis for, at bosentan påvirker thyroideafunktionen (thyroxin, TSH) hos mennesker.

Virkningen af bosentan på mitokondriefunktionen er ikke kendt.

Bosentan har vist sig at være teratogent hos rotter ved plasmakoncentrationer, der er mere end 1,5 gange højere end de plasmakoncentrationer, der blev opnået ved terapeutiske doser hos mennesker. Teratogene virkninger, herunder misdannelser af hoved og ansigt og de større kar, var dosisafhængige. Ligheden mellem det mønster for misdannelser, der er iagttaget i forbindelse med andre ET-receptorantagonister og hos ET-knockoutmus, indikerer, at der er tale om en klasseeffekt. Der bør tages passende forholdsregler for kvinder i den fertile alder (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.6).

Udvikling af testikulær tubulær atrofi og nedsat fertilitet er blevet sat i forbindelse med kronisk administration af endothelinreceptorantagonister hos gnavere.

Ved fertilitetsundersøgelser hos han- og hunrotter blev der ikke observeret nogen indflydelse på spermatozotallet, sædens motilitet og levedygtighed, ej heller på parringsevnen eller fertiliteten ved eksponeringer, der var henholdsvis 21 og 43 gange højere end det forventede terapeutiske niveau hos mennesker. Der observeredes heller ingen negative virkninger på udviklingen af præimplantationsembryoet eller på implantationen.

 Der blev set en let øget forekomst af testikulær tubulær atrofi hos rotter, som fik bosentan oralt i doser på helt ned til 125 mg/kg/dag (cirka 4 gange højere end den maksimalt anbefalede dosis til mennesker [MRHD] og de laveste afprøvede doser) i to år, men ikke ved doser på helt op til 1.500 mg/kg/dag (cirka 50 gange højere end MRHD) i 6 måneder. I et toksicitetsstudie med unge rotter, hvor rotterne blev behandlet fra dag 4 post partum og frem til voksenalderen, blev der observeret nedsat totalvægt af testiklerne og epididymis og nedsat spermatozotal i epididymis efter afvænning. NOAEL var hhv. 21 gange (på dag 21 post partum) og 2,3 gange (dag 69 post partum) højere end den terapeutiske eksponering hos mennesker.

 Der blev imidlertid ikke set nogen indvirkning på generel udvikling, vækst, sensorisk og kognitiv funktion og reproduktionsevne ved eksponeringer, der var 7 (hanner) og 19 (hunner) gange højere end den terapeutiske eksponering hos mennesker (dag 21 post partum). Ved voksenalderen (dag 69 post partum) blev der ikke set nogen virkninger af bosentan ved en eksponering, der var 1,3 (hanner) og 2,6 (hunner) gange højere end den terapeutiske eksponering hos børn med PAH.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Majsstivelse

Prægelatineret stivelse (majs)

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Povidon

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose

Triacetin

Talcum

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gult (E172)

Jernoxid, rødt (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Aluminium-aluminiumblister

Dette lægemiddel kræver ikke særlige opbevaringsforhold.

PVC/PE/PVDC-aluminiumblister

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium-aluminium-blister og PVC/PE/PVDC-aluminiumblister med 14 filmovertrukne tabletter.

Bosentan "Accord" 62,5 mg filmovertrukne tabletter fås i æsker med 14, 56 eller 112 filmovertrukne tabletter.

Bosentan "Accord" 125 mg filmovertrukne tabletter fås i æsker med 56 eller 112 filmovertrukne tabletter.

Aluminium-aluminium-blister og PVC/PE/PVDC-aluminiumblister med 10 filmovertrukne tabletter.

Bosentan "Accord" 125 mg filmovertrukne tabletter fås i æsker med 120 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

 Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 62,5 mg: 53228

 125 mg: 53229

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 10. februar 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 1. december 2023