

18. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bosentan "Zentiva", filmovertrukne tabletter**

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

33511

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bosentan "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Bosentan "Zentiva" 62,5 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder bosentan monohydrat svarende til 62,5 mg bosentan.

Bosentan "Zentiva" 125 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder bosentan monohydrat svarende til 125 mg bosentan.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Bosentan "Zentiva" 62,5 mg filmovertrukne tabletter

Runde, bikonvekse, orange-hvide filmovertrukne tabletter, med en diameter på ca. 6 mm.

Bosentan "Zentiva" 125 mg filmovertrukne tabletter

Ovale, bikonvekse, orange-hvide filmovertrukne tabletter, med en længde på ca. 11 mm og bredde på ca. 5 mm.

**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 hypertension WHO funktionsklasse II (se pkt. 5.1).

Bosentan "Zentiva" 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**

**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 "Zentiva".

*Voksne*

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

*Pædiatrisk population*

Pædiatriske farmakokinetiske data har vist, at plasmakoncentrationen af bosentan gennemsnitlig var lavere hos børn med PAH i alderen fra 1 år til 15 år end hos voksne patienter, og at koncentrationen ikke blev forhøjet ved en dosisøgning af Bosentan "Zentiva" til over 2 mg/kg legemsvægt eller ved øgning af doseringshyppigheden fra to gange dagligt til tre gange dagligt (se pkt. 5.2). Øgning af dosis eller doseringshyppighed vil sandsynligvis ikke medføre yderligere klinisk gavnlig virkning.

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).

Bosentan "Zentiva" bør ikke administreres til børn med en kropsvægt under 31 kg og et alternativt produkt indeholdende bosentan bør anvendes.

*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 Bosentan "Zentiva" behandling i mindst 8 uger (måldosis i mindst 4 uger), bør alternativ behandling overvejes. Nogle patienter, som ikke viser nogen respons efter 8 ugers behandling med Bosentan "Zentiva", kan dog reagere positivt efter yderligere 4 til 8 ugers behandling.

I tilfælde af sen klinisk forværring på trods af behandling med Bosentan "Zentiva" (dvs. efter flere måneders behandling) skal behandlingen revurderes. Nogle patienter, der ikke responderer godt på 125 mg Bosentan "Zentiva" to gange dagligt, kan forbedre deres arbejdskapacitet lidt, hvis dosis øges til 250 mg to gange dagligt. 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 "Zentiva" hos patienter med PAH. Der er ikke blevet observeret noget bevis for akut rebound. For at undgå mulig forekomst af skadelig, klinisk forværring, der skyldes potentiel rebound-effekt, 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 "Zentiva", skal dette gøres gradvist, mens en alternativ behandling indledes.

Systemisk sklerose med eksisterende fingersår

Behandling bør kun initieres 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 "Zentiva".

*Voksne*

Bosentan "Zentiva" behandling bør initieres med en dosis på 62,5 mg 2 gange dagligt i 4 uger og derefter øges til vedligeholdelsesdosis på 125 mg 2 gange dagligt. De samme anbefalinger gør sig gældende ved reintroduktion af Bosentan "Zentiva" 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 bosentan.

Særlige populationer

*Nedsat leverfunktion*

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

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter, der er i dialysebehandling (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Der kræves ingen dosisjustering til patienter over 65 år.

**Administration**

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

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Moderat til stærkt nedsat leverfunktion, dvs. Child-Pugh klasse B eller C (se pkt. 5.2)
* Baseline-værdierfor leveraminotransferaser, dvs. aspartataminotransferase (ASAT) og/eller alaninaminotransferase (ALAT), der er over 3 × den normale øvre grænse (ULN; se pkt. 4.4)
* Samtidig brug af ciclosporin (se pkt. 4.5)
* Graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6)
* Kvinder i den fertile alder, 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.

Bosentan "Zentiva" bør kun påbegyndes, hvis det systemiske systoliske blodtryk er over 85 mmHg.

Der er ikke påvist en fordelagtig virkning af bosentan 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 potentiel alvorlig leverskade eller en immunologisk mekanisme, kan ikke udelukkes. Risikoen for leverdysfunktion 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 begrænsede data er tilgængelige.

|  |
| --- |
| **Leveraminotransferaseniveauer skal måles inden behandlingens start og derefter med månedlige intervaller under hele behandlingsforløbet med Bosentan "Zentiva". 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 bekræftet, skal der tages en beslutning på individuel basis om at fortsætte med Bosentan "Zentiva", eventuelt med reduceret dosis, eller seponere Bosentan "Zentiva" (se pkt. 4.2). Monitorering af aminotransferaseniveauer skal fortsættes mindst hver anden uge. Hvis aminotransferaseniveauer retableres til de samme niveauer som inden behandlingen, skal det overvejes at fortsætte eller reintroducere Bosentan "Zentiva" i henhold til nedenstående betingelser.  > 5 og ≤ 8 × ULN Resultatet skal bekræftes med en ekstra leverfunktionstest; hvis bekræftet, skal behandling afbrydes og aminotransferaseniveauer monitoreres mindst hver anden uge. Hvis aminotransferaseniveauer retableres til de samme niveauer som inden behandlingen, skal det overvejes at reintroducere Bosentan "Zentiva" i henhold til nedenstående betingelser.  > 8 × ULN Behandlingen skal afbrydes, og det skal ikke overvejes at reintroducere  Bosentan "Zentiva".  **I tilfældet af associerede kliniske symptomer på leverskader,** dvs. kvalme, opkastning, feber, mavesmerter, gulsot, usædvanlig apati eller træthed, influenza-lignende syndrom (artralgi, myalgi, feber), **skal behandlingen afbrydes, og en reintroduktion af Bosentan "Zentiva" skal ikke overvejes.**  *Reintroduktion af behandlingen*  Reintroduktion af behandling med Bosentan "Zentiva" bør kun overvejes, hvis de potentielle fordele ved behandling med Bosentan "Zentiva" 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 grænse for normalt område)

Hæmoglobinkoncentration

Behandling med bosentan har været forbundet med dosisrelateret fald i hæmoglobin­koncentrationen (se pkt. 4.8). I placebo-kontrollerede studier var bosentan-relaterede fald i hæmoglobinkoncentrationen ikke progressive og stabiliseredes efter de første 4–12 ugers behandling. Det anbefales, at hæmoglobinkoncentrationer 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 undersøgelser bør iværksættes 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).

Kvinder i fertil alder

Idet bosentan 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:

* Bosentan "Zentiva"-behandling 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 behandlingen med Bosentan "Zentiva"
* Det anbefales at udføre månedlige graviditetsprøver med henblik på tidlig konstatering af graviditet.

For yderligere oplysninger se pkt. 4.5 og 4.6.

Pulmonal veno-okklusiv sygdom

Tilfælde af pulmonært ødem har været rapporteret i forbindelse med vasodilatatorer (især prostacykliner), når de anvendes til patienter med pulmonær veno-okklusiv sygdom. Skulle der forekomme tegn på pulmonært ødem, 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 pulmonært ødem hos patienter i behandling med bosentan, og som havde pulmonær 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 1 611 patienter (hvoraf 804 fik bosentan og 807 placebo) med alvorlig kronisk hjerteinsufficiens (CHF) behandlet i gennemsnitligt 1½ år i en placebo-kontrolleret 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 behandling 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 "Zentiva".

Pulmonal arteriel hypertension associeret med hiv-infektion

Der er begrænset erfaring fra kliniske studier med anvendelse af Bosentan "Zentiva" hos patienter med PAH associeret med hiv-infektion behandlet 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 "Zentiva" initieres hos patienter, som kræver ritonavir-boostede proteaseinhibitorer, bør patientens tolerabilitet over for Bosentan "Zentiva" nøje monitoreres i begyndelsen af initieringsfasen med særlig opmærksomhed på risikoen for hypotension 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 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; den hyppigste bivirkning var dyspnø, som forsvandt efter seponering af bosentan.

Samtidig anvendelse med andre lægemidler

Samtidig anvendelse af Bosentan "Zentiva" og ciclosporin A er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig anvendelse af Bosentan "Zentiva" 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 "Zentiva" bør undgås (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

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

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

Bosentan har en stimulerende virkning på CYP-isoenzymerne CYP2C9 og CYP3A4. *In vitro-*data tyder endvidere på en induktion af CYP2C19. Derfor vil plasmakoncentrationer af stoffer, som omsættes af disse isoenzymer, nedsættes ved samtidig indgift af Bosentan "Zentiva". 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 Bosentan "Zentiva" behandling.

Bosentan metaboliseres ved hjælp af CYP2C9 og CYP3A4. Hæmning af disse isoenzymer kan forøge plasmakoncentrationen af bosentan (se ketoconazol). CYP2C9-inhibitorers 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 (som f.eks. ketoconazol, itraconazol eller ritonavir) og en CYP2C9-inhibitor (som f.eks. voriconazol) sammen med Bosentan "Zentiva" ikke anbefales.

Ciclosporin A

Samtidig administration af Bosentan "Zentiva" og ciclosporin A (en calcineurinhæmmer) er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Ved samtidig administration var de initiale dalkoncentrationer af bosentan cirka 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 sandsynlig ciclosporins hæmning af transportprotein-medieret optagelse af bosentan i hepatocytter. Plasmakoncentrationen af ciclosporin A (et CYP3A4-substrat) faldt med cirka 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. Bosentan kan nedsætte plasmakoncentrationen af tacrolimus og sirolimus ved samtidig anvendelse. Derfor er samtidig anvendelse af Bosentan "Zentiva" 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 plasmakoncentrationer af tacrolimus og sirolimus.

Glibenclamid

Samtidig administration af bosentan 125 mg to gange dagligt 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 galdesalt-eksportpumpen, hvilket kunne forklare de forhøjede aminotransferaser. Denne kombination bør ikke bruges. Der foreligger ingen lægemiddelinteraktionsdata for de andre sulfonylurinstoffer.

Rifampicin

Samtidig administration af bosentan 125 mg 2 gange dagligt og rifampicin, en potent inducer af CYP2C9 og CYP3A4, til 9 raske forsøgspersoner i 7 dage reducerede plasmakoncentrationen af bosentan med 58 %; 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 "Zentiva" frarådes. 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 i plasma, 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 transportprotein-medieret 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 forstærke bosentans hepatotoksicitet, frarådes denne kombination.

Hormonelle præventionsmidler

Samtidig administration af bosentan 125 mg to gange dagligt 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

Ved samtidig administration af bosentan 500 mg to gange dagligt i 6 dage faldt 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 (baselineversus afslutning på de kliniske undersøgelser). Den hyppighed, med hvilken warfarindoser 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 placebo-behandlede patienter.

Der kræves ingen dosisjustering for warfarin og tilsvarende orale antikoagulantia ved initiering af bosentan, men der anbefales en øget monitorering af INR, især i starten og i optitreringsperioden.

Simvastatin

Samtidig administration af bosentan 125 mg to gange dagligt 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 dagligt og ketoconazol, der er en stærk CYP3A4-inhibitor, medførte en stigning i plasmakoncentrationen af bosentan til ca. det dobbelte. En justering af Bosentan "Zentiva"-dosis anses ikke for at være nødvendig. Skønt det ikke er blevet påvist ved *in vivo* undersøgelser, forventes lignende forhøjede plasmakoncentrationer af bosentan med de 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 gentaget dosering var Cmax og AUC-værdierne for bosentan af samme størrelsesorden hos patienter med eller uden kontinuerlig infusion af epoprostenol (se pkt. 5.1).

Sildenafil

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

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 eller dets metabolitter.

Digoxin

Samtidig administration i 7 dage af bosentan 500 mg to gange dagligt 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.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dyrestudier 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 "Zentiva" er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Kvinder i den fertile alder

Graviditet skal udelukkes, før der indledes behandling med Bosentan "Zentiva" hos kvinder i den fertile alder, og der skal gives passende rådgivning om pålidelige præventionsmetoder, samt 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 de hormonale præventionsmetoder ineffektive (se pkt. 4.5). Kvinder i den fertile alder må derfor ikke anvende hormonale præventions­metoder (inklusive orale, injicerbare, transkutane eller implantable former) som den eneste form for prævention, men skal anvende en supplerende eller en 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 "Zentiva", og også på grund af risikoen for at pulmonal hypertension forværres alvorligt under graviditet, anbefales det, at der udføres månedlige graviditetsprøver under Bosentan "Zentiva" behandlingen for at opdage en graviditet tidligst muligt.

Amning

Data fra en case-rapport beskriver tilstedeværelsen af bosentan i human mælk i en lav koncentration. Der foreligger utilstrækkelige data om virkningen af bosentan på det ammede barn. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning frarådes under behandling med Bosentan "Zentiva".

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 baselineefter 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 er en indvirkning på fertiliteten efter behandling med bosentan.

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

Mærkning

Der er ikke udført specifikke studier af Bosentan "Zentiva"s direkte virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dog kan Bosentan "Zentiva" 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 placebo-kontrollerede 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 associeret med dosisafhængig stigning i leveraminotransferaser og fald i hæmoglobinkoncentration (se pkt. 4.4.).

Bivirkninger 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 tilgængelige data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne rangeret 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 almindelig | Trombocytopeni1  Neutropeni, leukopeni1 |
| Ikke kendt | Anæmi eller nedsat hæmoglobin, der kræver transfusion af røde blodlegemer1 |
| Immunsystemet | Almindelig | Overfølsomhedsreaktioner (herunder dermatitis, pruritus og udslæt)2 |
| Sjælden | Anafylaksi og/eller angioødem1 |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Hovedpine3 |
| Almindelig | Synkope1,4 |
| Øjne | Ikke kendt | Tågesyn1 |
| Hjerte | Almindelig | Palpitationer1,4 |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Rødme |
| Almindelig | Hypotension1,4 |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Almindelig | Tilstoppet næse1 |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Gastroøsofageal reflukssygdom  Diarré |
| Lever og galdeveje | Meget almindelig | Unormal leverfunktionstest (se pkt. 4.4) |
| Ikke almindelig | Forhøjede aminotransferaser i forbindelse med hepatitis (herunder mulig forværring af underliggende hepatitis) og/eller gulsot1 (se pkt. 4.4) |
| Sjælden | Levercirrose, leversvigt1 |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Erythem |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget almindelig | Ødem, væskeretention5 |

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

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

3 Hovedpine blev rapporteret hos 11,5 % af patienterne behandlet med bosentan og 9,8 % af patienterne behandlet med placebo.

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

5 Ødem eller væskeretention blev rapporteret hos 13,2 % af patienterne behandlet med bosentan og 10,9 % af patienterne 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 levercirrose 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 "Zentiva" (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], open-label 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/Extension) 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 ved 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 asymptomatisk. I post-marketingperioden blev der rapporteret om sjældne tilfælde af levercirrose og leversvigt.

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

I de 20 integrerede placebokontrollerede undersøgelser blev der observeret stigninger i leveraminotransferaser > 3 × 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 x 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 x ULN) uden tegn på biliær obstruktion hos 0,2 % (5) af patienterne på bosentan og hos 0,3 % (6) af patienterne på placebo.

I den samlede analyse af 100 PAH-børn fra de ikke-kontrollerede pædiatriske studier FUTURE 1/2 og FUTURE 3/Extension 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/Extension blev der set et fald i hæmoglobinkoncentrationen fra *baseline* til under 10 g/dl hos 10,0 % af patienterne. Der var ingen 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 et niveau 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 2 400 mg hos raske frivillige og op til 2 000 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 "Zentiva", som blev taget af en ung mandlig patient. Han havde symptomer som kvalme, opkastning, hypotension, 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: C02KX01.

Virkningsmekanisme

Bosentan er en dobbelt endothelinreceptoragonist (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 endothelin receptorantagonisme 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 en dyremodel for 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 dagligt i 4 uger var vedligeholdelsesdoserne i disse studier på 125 mg to gange dagligt i AC-052-351 og 125 mg to gange dagligt og 250 mg to gange dagligt i AC-052-352.

Bosentan blev givet som supplement til patienternes aktuelle behandling, som kunne bestå af en kombination af antikoagulantia, vasodilatatorer (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 studier resulterede behandlingen med bosentan i en signifikant forbedring af arbejdskapaciteten. Den placebokorrigerede forøgelse i gangdistance i sammenligning med initialværdierne 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 dagligt og 250 mg to gange dagligt var ikke statistisk signifikante, men der var en tendens til forbedret arbejdskapacitet i den gruppe, der blev behandlet med 250 mg to gange dagligt.

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 udgangspunktet. Ud af de 7 patienter, som havde dårligere resultater i uge 8, havde 3 forbedrede resultater i uge 12/16, og 4 dårligere resultater sammenlignet med basalniveau.

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, pulmonal vaskulær modstand og gennemsnitligt tryk i højre atrium.

Bosentan behandlingen reducerede symptomerne på PAH. Dyspnømålinger under 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 initialværdier som WHO funktionsklasse III og 8 % som funktionsklasse IV. Behandlingen med bosentan forbedrede WHO funktionsklasse hos 42,4 % af patienterne (placebo 30,4 %). Den totale ændring i WHO funktionsklasser 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 % imod 37,1 %; p = 0,0015).

I et randomiseret, dobbeltblindt, multi-center, placebokontrolleret studie (AC-052-364 [EARLY]), 185 PAH fik patienter i WHO funktionsklasse II (gennemsnitlig baseline435 meter i 6 minutters gangdistance) 62,5 mg bosentan to gange dagligt i 4 uger efterfulgt af 125 mg to gange dagligt (n = 93) eller placebo (n = 92) i 6 måneder. Inkluderede patienter var PAH-behandlingsnaive (n = 156) eller på en stabil dosis sildenafil (n = 29). De to primære endepunkter var den procentvise ændring fra *baseline* i pulmonal vaskulær modstand (PVR) og ændring fra baselineved tilbagelagt afstand i 6 minutters gangdistance i forhold til 6. måned versus placebo. Tabellen nedenfor viser den forud specificerede protokolanalyse.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **PVR (dyn∙sek/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) |
| Behandlingseffekter | - 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 drevet af en 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 forlængelsesfase af EARLY-studiet. Den gennemsnitlige eksponeringsvarighed for bosentan-behandling var 3,6 ± 1,8 år (op til 6,1 år), og 73 % af patienter blev behandlet i mindst 3 år og 62 % i mindst 4 år. Patienterne kunne om nødvendigt få supplerende PAH-behandling i det open-label 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 % 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, dobbelblindt, 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 dagligt i 4 uger, herefter 125 mg to gange dagligt 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 i bosentangruppen med 1,0 % (95 % CI; -0,7-2,8 %) sammenlignet med placebogruppen (n = 17), hvilke viste, at bosentan ikke forværrer hypoxæmi. Den gennemsnitlige pulmonale vaskulære modstand var signifikant reduceret i bosentangruppen (med en 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. Seksogtyve 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 dagligt i 4 uger efterfulgt af 125 mg to gange dagligt i yderligere 12 uger. Efter 16 ugers behandling var der signifikante forbedringer fra udgangsværdier for arbejdskapacitet: Den gennemsnitlige øgning i 6 minutters gangdistance +91,4 m fra 332,6 m i gennemsnit ved udgangsværdier (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 "Zentiva" på overlevelse. Vitalstatus over længere tid for alle 235 patienter, som blev behandlet med bosentan, blev imidlertid noteret, i de to pivotale placebo-kontrollerede studier (AC-052-351 og AC-052-352) og/eller deres to ukontrollerede, open-label forlængelser. Den gennemsnitlige varighed for eksponering for bosentan var 1,9 år ± 0,7 år; (min: 0,1 år; max: 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 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 epoprostenol behandling hos 43/235 patienter.

*Studier udført hos børn med pulmonal arteriel hypertension*

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan filmovertrukne tabletter blev evalueret i et åbent ikke-kontrolleret studie med 19 pædiatriske patienter med PAH i alderen 3 til 15 år. Dette studie var primært designet som et farmakokinetisk studie (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 basalniveau ved hjerteindeks var 0,5 l/min/m2, gennemsnitligt fald i gennemsnitligt pulmonalt arterielt tryk var 8 mmHg, og gennemsnitligt fald i PVR var 389 dyn·sec·cm-5. Disse hæmodynamiske forbedringer fra basalniveau 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, der blev administreret som en vedligeholdelsesdosis på 4 mg/kg to gange dagligt hos 36 patienter i alderen 2 til 11 år. Studiet var primært designet som et farmakokinetisk studie (se pkt. 5.2). Ved baselinehavde 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 bosentan dispergible tabletter i en dosis på 4 mg/kg to gange dagligt 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 dagligt (n=33) eller 2 mg/kg tre gange dagligt (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, 29 %), II (n=27, 42 %) eller III (n=18, 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 studiestarten fik under halvdelen af de inkluderede patienter (45,3 % [29/64]) behandling med bosentan alene uden anden PAH-medicin. 40,6 % (26/64) fortsatte med 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 dagligt, 100 % tre gange dagligt) og lægens samlede kliniske vurdering (94 % to gange dagligt, 93 % tre gange dagligt) 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 dagligt og tre gange dagligt.

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 udført hos præmature og fuldbårne nyfødte (gestationsalder 36-42 uger) med PPHN. Patienter med suboptimalt respons på inhaleret nitrogenmonoxid (iNO) til trods for mindst 4 timers kontinuerlig behandling blev behandlet med bosentan dispergible tabletter i en dosis på 2 mg/kg to gange dagligt (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 iht. 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 patienter have haft mindst et fingersår i nyligt udbrud, og i begge studier havde 85 % af patienterne akutte fingersår ved basalniveau. Efter 4 ugers behandling med bosentan 62,5 mg to gange dagligt var vedligeholdelsesdosis i begge studier 125 mg to gange dagligt. 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 bosentan-gruppen i løbet af de 16 uger dobbeltblind behandling gennemsnitligt 1,4 nye fingersår *vs*. 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 *vs*. 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 heling af fingersår.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Farmakokinetikken af bosentan er hovedsagelig 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 indgift 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 distributionsvolumen (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 (t½) 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-isoenzymer 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 hovedsagelig 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, som blev testet (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 og 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.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken er blevet 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 tilstrækkeligt klarlagt i denne alderskategori.

I studie AC-052-356 (BREATHE-3) blev farmakokinetikken af oral enkeltdosis og gentagne doser bosentan som filmovertrukne tabletter undersøgt hos 19 børn i alderen fra 3 til 15 år med PAH, som fik en vægtbaseret dosis på 2 mg/kg to gange dagligt. 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 behandlet med 31,25, 62,5 eller 125 mg to gange dagligt var henholdsvis 3 496 (49), 5 428 (79) og 6 124 (27) ng·t/ml, og var lavere end værdien 8 149 (47) ng·t/ml, der blev set hos voksne patienter med PAH, som blev behandlet med 125 mg to gange dagligt. 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. Der blev ikke set dosisproportionalitet, idet *steady-state*- plasmakoncentrationerne af bosentan og AUC’erne var ens ved orale doser på 2 og 4 mg/kg (AUCτ: 3 577 ng·t/ml og 3 371 ng·t/ml for hhv. 2 mg/kg to gange dagligt og 4 mg/kg to gange dagligt). Den gennemsnitlige eksponering for bosentan hos disse pædiatriske patienter var cirka det halve af eksponering hos voksne patienter ved 125 mg to gange dagligt som vedligeholdelsesdosis, men viste en betydelig overlapning med eksponeringerne hos voksne.

I studie AC-052-373 (FUTURE 3), hvor der blev anvendt dispergible tabletter, var eksponeringen for bosentan hos de patienter, der blev behandlet med 2 mg/kg to gange dagligt, sammenlignelig med den eksponering, der blev set i FUTURE 1-studiet. I den samlede population (n=31) resulterede 2 mg/kg to gange dagligt 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 dagligt 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 er det vist, at eksponering for bosentan når sit højeste niveau ved lavere doser hos pædiatriske patienter end hos voksne, og at højere doser end 2 mg/kg to gange dagligt (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, hvilket resulterede 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 dagligt, 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 voluntører.

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∙t/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∙t/ml, dvs. 12,4 gange højere end hos patienterne med normal leverfunktion (bosentan: gennemsnitligt [95 % CI] AUC: 76,1 [9,07-638] ng∙t/ml; Ro 48-5033: gennemsnitligt [95 % CI] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng∙t/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 Child-Pugh klasse C nedsat leverfunktion. Bosentan "Zentiva" 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 plasmakoncentrationer af bosentan med omkring 10 %. Plasmakoncentrationer af bosentanmetaboliter steg til omkring det dobbelte hos disse patienter i sammenligning med personer med normal nyrefunktion. Der kræves ingen dosisjustering 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 carcinomer 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 tests 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 forbundet 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, der fik oralt administreret bosentan 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

Povidon

Natriumstivelsesglycolat

Prægelatineret majsstivelse

Glyceroldibehenat

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol (E1203)

Titandioxid (E171)

Macrogol (E1521)

Talkum (E533b)

Jernoxid, gult (E172)

Jernoxid, rødt (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister (uigennemsigtig PVC/PE/PVDC/Aluminium folie), æske og indlægsseddel.

Alternativt pakkemateriale er OPA/Al/PVC/Aluminium folie.

Pakningsstørrelse:

Bosentan "Zentiva" 62,5 mg: 14, 56 eller 112 filmovertrukne tabletter

Bosentan "Zentiva" 125 mg: 14, 56, 112 eller 120 filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

Dolní Měcholupy

102 37 Prague 10

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffdingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62,5 mg: 69753

125 mg: 69755

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. maj 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. december 2024