

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tracleer 62,5 mg filmomhulde tabletten

Tracleer 125 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tracleer 62,5 mg filmomhulde tabletten

Elk filmomhulde tablet bevat 62,5 mg bosentan (als monohydraat).

Tracleer 125 mg filmomhulde tabletten

Elk filmomhulde tablet bevat 125 mg bosentan (als monohydraat).

Hulpstof met bekend effect

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tabletten):

Tracleer 62,5 mg filmomhulde tabletten

Oranjewitte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten, met aan één zijde reliëfopdruk "62,5".

Tracleer 125 mg filmomhulde tabletten

Oranjewitte, ovale, biconvexe, filmomhulde tabletten, met aan één zijde reliëfopdruk "125".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) om de inspanningscapaciteit en de symptomen te verbeteren bij patiënten met WHO functionele klasse III. Werkzaamheid is aangetoond bij:

- Primaire (idiopathische en erfelijke) pulmonale arteriële hypertensie
- Pulmonale arteriële hypertensie secundair aan systemische sclerose zonder significante interstitiële longziekte
- Pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met aangeboren systemische-naar-pulmonale shunts en Eisenmenger-fysiologie.

Ook bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II zijn verscheidene verbeteringen geconstateerd (zie rubriek 5.1).

Tracleer is ook geïndiceerd voor de vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera en vermindering van aanhoudende digitale ulcera bij patiënten met systemische sclerose (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

De tabletten dienen 's ochtends en 's avonds oraal te worden ingenomen, met of zonder voedsel. De filmomhulde tabletten dienen te worden ingenomen met water.

Patiënten moeten worden geadviseerd dat ze het droogmiddel, dat zich in de witte flessen van polyethyleen met hoge dichtheid bevindt, niet mogen inslikken.

Dosering

Pulmonale arteriële hypertensie

De behandeling mag alleen gestart en gecontroleerd worden door een arts ervaren in de behandeling van PAH.

In de verpakking is een Patiëntenwaarschuwingskaart bijgesloten met belangrijke veiligheidsinformatie waarvan patiënten zich voor en tijdens de behandeling met Tracleer bewust moeten zijn.

Volwassenen

Bij het begin van de behandeling met Tracleer is voor volwassen patiënten de dosis 62,5 mg tweemaal daags gedurende 4 weken, die vervolgens wordt verhoogd tot de onderhoudsdosis van 125 mg tweemaal daags. Dezelfde doseringsaanbevelingen zijn van toepassing bij het hervatten van de behandeling met Tracleer na onderbreking van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische gegevens afkomstig van onderzoek bij kinderen hebben aangetoond dat de plasmaconcentraties van bosentan bij kinderen met PAH van 1 tot 15 jaar oud gemiddeld lager waren dan bij volwassen patiënten en niet werden verhoogd door de dosis Tracleer verder te verhogen dan 2 mg/kg lichaamsgewicht of door de doseringsfrequentie te verhogen van tweemaal daags naar driemaal daags (zie rubriek 5.2). Het is niet waarschijnlijk dat verhoging van de dosis of van de doseringsfrequentie zal resulteren in aanvullende klinische voordelen.

Op basis van deze farmacokinetische resultaten is de aanbevolen aanvangs- en onderhoudsdosis van Tracleer bij kinderen met PAH in de leeftijd van 1 jaar en ouder 2 mg/kg 's ochtends en 's avonds.

Bij pasgeboren kinderen met persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) is het voordeel van bosentan niet aangetoond in de standaardbehandeling. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Behandeling in geval van klinische verslechtering van PAH

In het geval van klinische verslechtering (bijv. een afname met minimaal 10% van de afstand die tijdens de 6-minuten looptest is afgelegd ten opzichte van de afstand die voor de start van de behandeling werd afgelegd) ondanks behandeling met Tracleer gedurende minimaal 8 weken (onderhoudsdosis gedurende minimaal 4 weken), moeten andere behandelingen in overweging worden genomen. Sommige patiënten die na 8 weken behandeling met Tracleer niet reageren, kunnen echter positief reageren indien de behandeling nog 4 tot 8 weken wordt voortgezet.

In geval van een late klinische verslechtering ondanks behandeling met Tracleer (d.w.z. na verschillende maanden behandeling), moet de behandeling opnieuw worden beoordeeld. Bij sommige patiënten die niet goed reageren op Tracleer 125 mg tweemaal daags, kan de inspanningscapaciteit licht verbeteren indien de dosering wordt verhoogd tot 250 mg tweemaal daags. De voordelen en risico's moeten zorgvuldig worden afgewogen, rekening houdend met het feit dat de levertoxiciteit dosisafhankelijk is (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Beëindiging van de behandeling

Er is weinig ervaring met het plotseling beëindigen van de behandeling met Tracleer bij patiënten met PAH. Er is geen bewijs voor een acute 'rebound' gevonden. Echter, om eventuele schadelijke klinische

verslechtering door een mogelijk rebound-effect te voorkomen, dient overwogen te worden de dosis geleidelijk af te bouwen (halvering van de dosis gedurende 3 tot 7 dagen). Een intensieve controle wordt aangeraden tijdens de afbouwperiode.

Indien wordt besloten om de behandeling met Tracleer te beëindigen, dan moet dit geleidelijk gebeuren terwijl een andere behandeling wordt geïntroduceerd.

Systemische sclerose met aanhoudende digitale ulcera

De behandeling mag alleen gestart en gecontroleerd worden door een arts ervaren in de behandeling van systemische sclerose.

In de verpakking is een Patiëntenwaarschuwingskaart bijgesloten met belangrijke veiligheidsinformatie waarvan patiënten zich voor en tijdens de behandeling met Tracleer bewust moeten zijn.

Volwassenen

Bij het begin van de behandeling met Tracleer is de dosis 62,5 mg tweemaal daags gedurende 4 weken, die vervolgens wordt verhoogd tot de onderhoudsdosis van 125 mg tweemaal daags. Dezelfde doseringsaanbevelingen zijn van toepassing bij het hervatten van de behandeling met Tracleer na onderbreking van de behandeling (zie rubriek 4.4).

De ervaring in gecontroleerde klinische onderzoeken in deze indicatie is beperkt tot 6 maanden (zie rubriek 5.1).

De respons van de patiënt op de behandeling en de noodzaak om de behandeling voort te zetten dienen op regelmatige basis te worden geëvalueerd. Er dient een zorgvuldige afweging te worden gemaakt van de voordelen en risico's van de behandeling, waarbij rekening moet worden gehouden met de levertoxiciteit van bosentan (zie rubrieken 4.4. en 4.8).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens betreffende veiligheid en effectiviteit bij patiënten jonger dan 18 jaar. Er zijn geen farmacokinetische gegevens voor Tracleer bij jonge kinderen met deze ziekte.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornissen

Matige tot ernstige leverfunctiestoornissen zijn contra-indicaties voor het gebruik van Tracleer (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2). Aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (d.w.z. Child-Pugh klasse A) (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornissen

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten ouder dan 65 jaar.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Matige tot ernstige leverfunctiestoornis, d.w.z. Child-Pugh klasse B of C (zie rubriek 5.2)
- Uitgangswaarden van leveraminotransferasen, d.w.z. aspartaataminotransferase (AST) en/of alanineaminotransferase (ALT), hoger dan $3 \times$ de bovengrens van normaal (ULN; zie rubriek 4.4)
- Gelijktijdig gebruik van ciclosporine A (zie rubriek 4.5)
- Zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)

- Vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid van Tracleer is niet vastgesteld bij patiënten met ernstige PAH. Als de klinische situatie verslechtert, dient te worden overwogen tot een andere behandeling over te gaan die aanbevolen is in het ernstige stadium van de ziekte (bijv. epoprostenol) (zie rubriek 4.2).

De verhouding tussen de voordelen en risico's van bosentan is niet vastgesteld bij patiënten met een WHO-klasse I functionele status van PAH.

Behandeling met Tracleer mag alleen worden gestart als de systemische systolische bloeddruk hoger is dan 85 mmHg.

Van Tracleer is niet aangetoond dat het een gunstig effect heeft op de genezing van bestaande digitale ulcera.

Leverfunctie

Verhogingen van leveraminotransferasen, d.w.z. aspartaat- en alanineaminotransferase (AST en/of ALT) geassocieerd met bosentan zijn dosisafhankelijk. Veranderingen van leverenzymen doen zich meestal voor binnen de eerste 26 weken van behandeling, maar kunnen ook later tijdens de behandeling optreden (zie rubriek 4.8). Deze verhogingen kunnen gedeeltelijk te wijten zijn aan competitieve remming van de uitscheiding van galzouten uit hepatocyten, maar andere mechanismen, die niet duidelijk zijn vastgesteld, zijn waarschijnlijk ook betrokken bij het ontstaan van een leverfunctiestoornis. Ophoping van bosentan in hepatocyten leidend tot celdood en een mogelijke ernstige beschadiging van de lever of een immunologisch mechanisme, kan niet worden uitgesloten. Het risico op een leverfunctiestoornis kan ook toenemen bij gelijktijdige toediening van bosentan met geneesmiddelen die de pomp betrokken bij het uitscheiden van galzouten remmen, bijv. rifampicine, glibenclamide en ciclosporine A (zie rubriek 4.3 en 4.5), maar hierover zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar.

Leveraminotransferasewaarden moeten worden gemeten vóór het begin van de behandeling en vervolgens elke maand gedurende de behandeling met Tracleer. Bovendien moeten de leveraminotransferasewaarden 2 weken na elke dosisverhoging worden gemeten.

Aanbevelingen in geval van ALT/AST-verhogingen

ALT/AST-waarden	Aanbevelingen voor behandeling en controle
> 3 en ≤ 5 × ULN	De waarde dient te worden bevestigd door een tweede leverfunctietest; indien de waarde is bevestigd, dient per geval te worden besloten tot voortzetting van Tracleer, eventueel met een lagere dosis, of tot beëindiging van het gebruik van Tracleer (zie rubriek 4.2). De aminotransferasewaarden dienen minstens elke 2 weken gecontroleerd te blijven worden. Als de aminotransferasewaarden terugkeren naar het niveau voorafgaand aan de behandeling dient te worden overwogen de behandeling met Tracleer voort te zetten of te hervatten onder de hieronder beschreven voorwaarden.
> 5 en ≤ 8 × ULN	De waarde dient te worden bevestigd door een tweede levertest; indien de waarde is bevestigd, dient de behandeling te worden beëindigd en dienen de aminotransferasewaarden minstens elke 2 weken te worden gecontroleerd. Als de aminotransferasewaarden terugkeren naar het niveau voorafgaand aan de behandeling dient te worden overwogen de behandeling met Tracleer te hervatten onder de hieronder beschreven voorwaarden.
> 8 × ULN	De behandeling met Tracleer moet worden beëindigd en deze mag niet worden hervat.

In het geval van klinische symptomen van leverschade, d.w.z. misselijkheid, overgeven, koorts, buikpijn, geelzucht, ongebruikelijke slaperigheid of moeheid, griepig gevoel (gewrichtspijn, spierpijn, koorts), moet de behandeling met Tracleer worden beëindigd en deze mag niet worden hervat.

Hervatten van de behandeling

Hervatting van de behandeling met Tracleer mag alleen worden overwogen indien de mogelijke voordelen van de behandeling met Tracleer opwegen tegen de mogelijke risico's en wanneer de leveraminotransferasewaarden binnen de niveaus voorafgaand aan de behandeling liggen. Het inwinnen van het advies van een hepatoloog wordt aangeraden. Bij de hervatting moeten de richtlijnen uit rubriek 4.2 worden gevolgd. **Aminotransferasewaarden moeten binnen 3 dagen na de hervatting worden gecontroleerd, vervolgens na 2 weken en daarna overeenkomstig bovengenoemde aanbevelingen.**

ULN = upper limit of normal (bovengrens van normaal)

Hemoglobinegehalte

Behandeling met bosentan wordt geassocieerd met een dosisafhankelijke afname van het hemoglobinegehalte (zie rubriek 4.8). De aan bosentan gerelateerde verlagingen van het hemoglobinegehalte in placebogecontroleerde onderzoeken waren niet progressief en stabiliseerden zich na de eerste 4–12 weken van de behandeling. Er wordt aanbevolen het hemoglobinegehalte te controleren voorafgaand aan de behandeling, elke maand gedurende de eerste vier maanden en daarna elke drie maanden. Als zich een klinisch relevante daling in het hemoglobinegehalte voordoet, dan dient er verdere evaluatie en onderzoek plaats te vinden om de oorzaak en de noodzaak van een specifieke behandeling vast te stellen. In de postmarketingperiode zijn gevallen gerapporteerd van anemie, waarvoor transfusie van rode bloedcellen nodig was (zie rubriek 4.8).

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Aangezien Tracleer hormonale anticonceptie ineffectief kan maken, en rekening houdend met het risico op verergering van pulmonale hypertensie door zwangerschap en de teratogene effecten die zijn waargenomen bij dieren geldt het volgende:

- Bij vrouwen die zwanger kunnen worden mag geen behandeling met Tracleer worden gestart, tenzij zij een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken en het resultaat van de zwangerschapstest vóór de behandeling negatief is
- Tijdens de behandeling met Tracleer kan niet worden volstaan met hormonale anticonceptie als de enige anticonceptiemethode
- Aanbevolen wordt om maandelijks zwangerschapstesten uit te voeren om zwangerschap vroegtijdig te kunnen vaststellen.

Voor aanvullende informatie zie rubrieken 4.5 en 4.6.

Pulmonale veno-occlusieve aandoeningen

Er zijn gevallen gerapporteerd van longoedeem bij gebruik van vaatverwijders (met name prostacyclines) bij patiënten met pulmonale veno-occlusieve aandoeningen. Daarom dient de mogelijkheid van een veno-occlusieve aandoening in aanmerking te worden genomen wanneer symptomen van longoedeem optreden bij patiënten met PAH die worden behandeld met Tracleer. In de postmarketingperiode is in zeldzame gevallen longoedeem gerapporteerd bij met Tracleer behandelde patiënten met een voorlopige diagnose van een pulmonale veno-occlusieve aandoening.

Patiënten met pulmonale arteriële hypertensie en gelijktijdig linkerventrikelfalen

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd bij patiënten met pulmonale hypertensie en gelijktijdige linkerventrikeldisfunctie. Echter, 1 611 patiënten (804 met bosentan en 807 met placebo behandelde patiënten) met ernstig chronisch hartfalen (CHF) werden gedurende gemiddeld 1,5 jaar behandeld in een

placebogecontroleerd onderzoek (onderzoek AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). In dit onderzoek werd gedurende de eerste 4–8 weken van de behandeling met bosentan een verhoogd aantal ziekenhuisopnames als gevolg van CHF waargenomen, mogelijk veroorzaakt door vochtretentie. In dit onderzoek uitte vochtretentie zich als een vroege toename van het lichaamsgewicht, een verlaagd hemoglobinegehalte en het vaker optreden van oedeem in de benen. Aan het einde van dit onderzoek was er geen verschil in het totaal aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van hartfalen, noch in mortaliteit, tussen met bosentan en met placebo behandelde patiënten. Dientengevolge wordt aanbevolen om patiënten te controleren op tekenen van vochtretentie (bijv. gewichtstoename), vooral bij patiënten met een gelijktijdige ernstige systolische disfunctie. Indien deze tekenen zich voordoen, wordt aanbevolen een behandeling met diuretica te starten of de dosering van een bestaande behandeling met diuretica te verhogen. Voordat een behandeling met Tracleer wordt gestart, dient bij patiënten met tekenen van vochtretentie een behandeling met diuretica in overweging te worden genomen.

Pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met een HIV-infectie

Er zijn weinig gegevens uit klinische onderzoeken beschikbaar over het gebruik van Tracleer bij patiënten met PAH geassocieerd met een HIV-infectie die zijn behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 5.1). Een interactieonderzoek tussen bosentan en lopinavir+ritonavir bij gezonde mensen toonde verhoogde plasmaconcentraties van bosentan, met de maximum spiegel gedurende de eerste 4 dagen van behandeling (zie rubriek 4.5). Wanneer een behandeling met Tracleer wordt gestart in patiënten die ritonavir-versterkte proteaseremmers nodig hebben, dient de verdraagbaarheid van de patiënt voor Tracleer nauwgezet te worden gecontroleerd met speciale aandacht, aan het begin van de startfase, voor het risico op hypotensie en voor leverfunctietesten. Een toegenomen langetermijnrisico op hepatotoxiciteit en hematologische bijwerkingen kan niet worden uitgesloten wanneer bosentan wordt gebruikt in combinatie met antiretrovirale geneesmiddelen. Gezien de mogelijkheid van interacties die zijn gerelateerd aan het inducerende effect van bosentan op CYP450 (zie rubriek 4.5), waardoor de werkzaamheid van de antiretrovirale therapie kan worden aangetast, moeten deze patiënten ook zorgvuldig worden gecontroleerd op hun HIV-infectie.

Pulmonale hypertensie secundair aan chronisch obstructief longlijden (COPD)

De veiligheid en verdraagbaarheid van bosentan zijn onderzocht in een verkennend, niet-gecontroleerd onderzoek van 12 weken bij 11 patiënten met pulmonale hypertensie secundair aan ernstige COPD (stadium III van GOLD-classificatie). Daarbij werden een toename van minuutventilatie en een afname van zuurstofverzadiging waargenomen, en de meest voorkomende ongewenste bijwerking was dyspneu, die verdween bij stopzetting van het gebruik van bosentan.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van Tracleer en ciclosporine A is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van Tracleer en glibenclamide, fluconazol en rifampicine wordt niet aanbevolen. Voor aanvullende informatie zie rubriek 4.5.

Het gelijktijdig gebruik van zowel een CYP3A4-remmer als een CYP2C9-remmer met Tracleer moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bosentan induceert de cytochroom P450 (CYP)-iso-enzymen CYP2C9 en CYP3A4. *In vitro*-gegevens suggereren ook een inductie van CYP2C19. Daarom zullen de plasmaconcentraties van stoffen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd, afnemen bij gelijktijdige toediening van Tracleer. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijk veranderde werkzaamheid van geneesmiddelen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd. De dosering van deze geneesmiddelen dient wellicht te worden aangepast bij de start, dosisaanpassing of beëindiging van de gelijktijdige behandeling met Tracleer.

Bosentan wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 en CYP3A4. Remming van deze iso-enzymen kan de plasmaconcentratie van bosentan verhogen (zie ketoconazol). De invloed van CYP2C9-remmers op de bosentan-concentratie is niet onderzocht. De combinatie dient voorzichtig te worden gebruikt.

Fluconazol en andere remmers van zowel CYP2C9 als CYP3A4: Gelijktijdige toediening van fluconazol, dat vooral CYP2C9 maar tot op zekere hoogte ook CYP3A4 remt, kan tot sterk verhoogde plasmaconcentraties van bosentan leiden. De combinatie wordt niet aanbevolen. Om dezelfde reden wordt de gelijktijdige toediening van Tracleer met zowel een sterke CYP3A4-remmer (zoals ketoconazol, itraconazol of ritonavir) als een CYP2C9-remmer (zoals voriconazol) niet aanbevolen.

Ciclosporine A: Gelijktijdige toediening van Tracleer en ciclosporine A (een calcineurine-remmer) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Na gelijktijdige toediening waren de aanvankelijke dalspiegels van bosentan ongeveer 30 keer hoger dan na toediening van alleen bosentan. In de plateau fase waren de plasmaconcentraties 3 tot 4 maal hoger dan na toediening van alleen bosentan. Het mechanisme van deze interactie is zeer waarschijnlijk inhibitie van transporteiwit-gemedieerde opname van bosentan in hepatocyten door ciclosporine. De bloedconcentraties van ciclosporine A (een CYP3A4-substraat) waren met ongeveer 50% gedaald. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van CYP3A4 door bosentan.

Tacrolimus, sirolimus: Er is bij mensen geen onderzoek verricht naar gelijktijdige toediening van tacrolimus of sirolimus en Tracleer, maar gelijktijdig gebruik van tacrolimus of sirolimus en Tracleer kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van bosentan, naar analogie van gelijktijdige toediening met ciclosporine A. Gelijktijdig gebruik van Tracleer kan de plasmaconcentraties van tacrolimus en sirolimus verlagen. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van Tracleer en tacrolimus of sirolimus niet aangeraden. Patiënten waarbij de combinatie noodzakelijk is, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op bijwerkingen geassocieerd met Tracleer en op de concentratie van tacrolimus en sirolimus in het bloed.

Glibenclamide: Gelijktijdige toediening van bosentan 125 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen verminderde de plasmaconcentraties van glibenclamide (een CYP3A4-substraat) met 40%, met een mogelijke significante afname van het bloedglucoseverlagend effect. De plasmaconcentraties van bosentan daalden ook, met 29%. Bovendien is een toegenomen incidentie van verhoogde aminotransferasen waargenomen bij patiënten die gelijktijdig met beide geneesmiddelen werden behandeld. Zowel glibenclamide als bosentan remmen de pomp die betrokken is bij het uitscheiden van galzouten en dit zou de verhoogde aminotransferasen kunnen verklaren. Deze combinatie dient niet te worden gebruikt. Er zijn geen gegevens beschikbaar over interacties met andere sulfonylureum-derivaten.

Rifampicine: Bij 9 gezonde vrijwilligers resulteerde de gelijktijdige toediening gedurende 7 dagen van bosentan 125 mg tweemaal daags met rifampicine, een krachtige inductor van CYP2C9 en CYP3A4, in een verlaging van de plasmaconcentraties van bosentan met 58%, en deze daling bedroeg in een enkel geval bijna 90%. Een significant verminderd effect van bosentan wordt daarom verwacht indien het middel gelijktijdig met rifampicine wordt toegediend. Gelijktijdig gebruik van Tracleer en rifampicine wordt niet aanbevolen. Gegevens over andere CYP3A4-inductoren (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en sint-janskruid) ontbreken, maar naar verwachting zal gelijktijdige toediening leiden tot een lagere systemische blootstelling aan bosentan. Een klinisch significante afname van de werkzaamheid kan niet worden uitgesloten.

Lopinavir+ritonavir (en andere met ritonavir versterkte proteaseremmers): Gelijktijdige toediening van bosentan 125 mg tweemaal daags en lopinavir+ritonavir 400+100 mg tweemaal daags gedurende 9,5 dag bij gezonde vrijwilligers resulteerde in aanvankelijke plasmadalspiegels van bosentan ongeveer 48 maal hoger dan na toediening van alleen bosentan. Op dag 9 waren de bosentanplasmaconcentraties ongeveer 5 maal hoger dan na toediening van alleen bosentan. Inhibitie door ritonavir van transporteiwit-gemedieerde opname in hepatocyten en van CYP3A4, waardoor de klaring van bosentan wordt verminderd, is waarschijnlijk de oorzaak van deze interactie. Bij gelijktijdige toediening met

lopinavir+ritonavir of andere ritonavir-versterkte proteaseremmers dient de verdraagbaarheid van de patiënt voor Tracleer te worden gecontroleerd.

Gelijktijdige toediening van bosentan gedurende 9,5 dag verminderde de plasmablootstelling aan lopinavir en ritonavir in een klinisch niet-significante mate (met respectievelijk ongeveer 14% en 17%). Echter, het is mogelijk dat de inductie door bosentan niet volledig was, waardoor een verdere afname van proteaseremmers niet kan worden uitgesloten. Passende controle van de HIV-behandeling wordt aanbevolen. Vergelijkbare effecten kunnen worden verwacht bij andere ritonavir-versterkte proteaseremmers (zie rubriek 4.4).

Andere antiretrovirale middelen: Specifieke aanbevelingen voor andere beschikbare antiretrovirale middelen kunnen niet worden gedaan vanwege gebrek aan gegevens. Vanwege de duidelijke hepatotoxiciteit van nevirapine, welke kan accumuleren met de levertoxiciteit van bosentan, wordt deze combinatie niet aanbevolen.

Hormonale anticonceptiva: Gelijktijdige toediening van bosentan 125 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen met een enkelvoudige dosis van een oraal anticonceptiemiddel dat norethisteron 1 mg + ethinylestradiol 35 microgram bevatte, verminderde de AUC van norethisteron en ethinylestradiol met respectievelijk 14% en 31%. Echter, bij individuele vrijwilligers nam de blootstelling af tot respectievelijk 56% en 66%. Daarom wordt hormonale anticonceptie alleen, onafhankelijk van de toedieningsroute (oraal, injectie, transdermaal of implantaat), niet beschouwd als een betrouwbare anticonceptiemethode (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Warfarine: Gelijktijdige toediening van bosentan 500 mg tweemaal daags gedurende zes dagen verminderde de plasmaconcentraties van S-warfarine (een CYP2C9-substraat) en van R-warfarine (een CYP3A4-substraat) met respectievelijk 29% en 38%. Klinische ervaring met gelijktijdige toediening van bosentan en warfarine bij patiënten met PAH had geen klinisch relevante veranderingen tot gevolg voor de *International Normalised Ratio* (INR) of de warfarine-dosering (uitgangswaarde versus einde van de klinische onderzoeken). Bovendien was het aantal keren dat de dosering van warfarine tijdens het onderzoek werd aangepast vanwege INR-veranderingen of bijwerkingen gelijk bij patiënten die met bosentan of placebo werden behandeld. Een dosisaanpassing van warfarine en gelijksoortige orale bloedverdunningsmiddelen bij de start van de behandeling met bosentan is niet noodzakelijk, maar een intensievere controle van de INR wordt aanbevolen, met name bij aanvang van de behandeling en na de verhoging tot de onderhoudsdosis.

Simvastatine: Gelijktijdige toediening van bosentan 125 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen verminderde de plasmaconcentraties van simvastatine (een CYP3A4-substraat) en zijn actieve metaboliet simvastatinezuur (een bèta-hydroxyverbinding) met respectievelijk 34% en 46%. De plasmaconcentraties van bosentan werden niet beïnvloed door de gelijktijdige toediening van simvastatine. Controle van de cholesterolspiegels en daarna een dosisaanpassing dienen te worden overwogen.

Ketoconazol: Gelijktijdige toediening gedurende 6 dagen van bosentan 62,5 mg tweemaal daags met ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer, veroorzaakte ongeveer een verdubbeling van de plasmaconcentraties van bosentan. Een aanpassing van de dosis Tracleer wordt niet noodzakelijk geacht. Hoewel niet aangetoond in *in-vivo*-onderzoeken, kunnen vergelijkbare verhogingen in de plasmaconcentraties van bosentan worden verwacht bij andere sterke CYP3A4-remmers (zoals itraconazol of ritonavir). Bij patiënten die trage CYP2C9-metaboliseerders zijn, kan de gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer echter leiden tot een sterkere toename van de bosentan-concentraties, hetgeen mogelijk schadelijke bijwerkingen tot gevolg heeft.

Epoprostenol: Er is een beperkte hoeveelheid gegevens verkregen tijdens een onderzoek (AC-052-356 [BREATHE-3]) waarin 10 pediatrische patiënten een combinatie van bosentan en epoprostenol kregen toegediend. Deze gegevens lijken aan te tonen dat na zowel enkelvoudige als meervoudige toediening, de C_{max}- en AUC-waarden van bosentan gelijk zijn bij patiënten met of zonder continue infusie van epoprostenol (zie rubriek 5.1).

Sildenafil: Gelijktijdige toediening gedurende 6 dagen van bosentan 125 mg tweemaal daags (steady state) en sildenafil 80 mg driemaal daags (in steady state) bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een verlaging van de AUC van sildenafil met 63% en in een verhoging van de AUC van bosentan met 50%. Bij gelijktijdige toediening is voorzichtigheid geboden.

Tadalafil: Bosentan (125 mg tweemaal daags) verlaagde de systemische blootstelling aan tadalafil (40 mg eenmaal daags) met 42% en C_{max} met 27% na gelijktijdige toediening van meerdere doses. Tadalafil had geen invloed op de blootstelling (AUC en C_{max}) van bosentan of de metabolieten ervan.

Digoxine: Gelijktijdige toediening gedurende 7 dagen van bosentan 500 mg tweemaal daags met digoxine verminderde de AUC, C_{max} en C_{min} van digoxine met respectievelijk 12%, 9% en 23%. Inductie van P-glycoproteïne is mogelijkere wijs het mechanisme voor deze interactie. Het is onwaarschijnlijk dat deze interactie een klinische relevantie heeft.

Pediatri sche patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (teratogeniciteit, embryotoxiciteit; zie rubriek 5.3). Er zijn geen betrouwbare gegevens over het gebruik van Tracleer bij zwangere vrouwen. Het potentiële risico voor de mens is nog niet bekend. Tracleer is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Voordat met Tracleer wordt gestart bij vrouwen die zwanger kunnen worden dient te worden vastgesteld dat er geen sprake is van zwangerschap, dient adequate voorlichting te worden gegeven over betrouwbare anticonceptiemethoden en dient betrouwbare anticonceptie te worden gestart. Patiënten en voorschrijvers dienen zich te realiseren dat Tracleer, vanwege mogelijke farmacokinetische interacties, hormonale anticonceptiva ineffectief kan maken (zie rubriek 4.5). Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden hormonale anticonceptiva (waaronder orale, injecteerbare, transdermale of implanteerbare anticonceptiva) niet als enige anticonceptiemethode gebruiken, maar moeten zij een aanvullende of alternatieve betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken. Bij enige twijfel over het te geven anticonceptieadvies aan de individuele patiënt wordt aangeraden een gynaecoloog te raadplegen. Vanwege het risico op falen van hormonale anticonceptie bij behandeling met Tracleer en vanwege het risico op ernstige verergering van de pulmonale hypertensie door zwangerschap wordt aangeraden maandelijks zwangerschapstesten uit te voeren om zwangerschap vroegtijdig te kunnen vaststellen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of bosentan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Borstvoeding wordt niet aangeraden gedurende de behandeling met Tracleer.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoeken toonden effecten op de testes (zie rubriek 5.3). In een klinisch onderzoek naar de effecten van bosentan op het functioneren van de testikels bij mannelijke PAH-patiënten vertoonden 6 van de 24 patiënten (25%) een verminderde spermaconcentratie van minstens 50% na 6 maanden behandeling met bosentan ten opzichte van de uitgangswaarde. Op grond van deze bevindingen en preklinische gegevens kan niet worden uitgesloten dat bosentan een nadelig effect op de spermatogenese bij mannen kan hebben. Bij mannelijke kinderen kan een langetermijneffect op de vruchtbaarheid na behandeling met bosentan niet worden uitgesloten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen specifieke onderzoeken verricht om het directe effect van Tracleer op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen vast te stellen. Tracleer kan echter hypotensie veroorzaken, met symptomen van duizeligheid, wazig zien of syncope die van invloed kunnen zijn op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In 20 placebogecontroleerde onderzoeken, voor uiteenlopende therapeutische indicaties, werden in totaal 2 486 patiënten behandeld met bosentan in dagelijkse doseringen van 100 mg tot 2 000 mg, en 1 838 patiënten met placebo. De gemiddelde duur van de behandeling was 45 weken. Bijwerkingen werden gedefinieerd als voorvallen die bij ten minste 1% van de patiënten met bosentan voorkwamen en met een frequentie van ten minste 0,5% meer dan bij placebo. De meest frequente bijwerkingen zijn hoofdpijn (11,5%), oedeem/vochtretentie (13,2%), abnormale leverfunctietest (10,9%) en anemie/afname van hemoglobine (9,9%).

Behandeling met bosentan wordt geassocieerd met dosisafhankelijke verhogingen van leveraminotransferasen en dalingen in het hemoglobinegehalte (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen die zijn waargenomen in 20 placebogecontroleerde onderzoeken en tijdens ervaring opgedaan in de postmarketingperiode met bosentan zijn gerangschikt naar frequentie, waarbij gebruik wordt gemaakt van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Er zijn geen klinisch relevante verschillen in bijwerkingen waargenomen tussen de algehele dataset en de goedgekeurde indicaties.

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Anemie, hemoglobine verlaagd (zie rubriek 4.4)
	Niet bekend	Anemie of hemoglobine verlaagd waarbij transfusie van rode bloedcellen nodig is ¹
	Soms	Trombocytopenie ¹
	Soms	Neutropenie, leukopenie ¹
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheidsreacties (waaronder dermatitis, pruritus en rash) ²
	Zelden	Anafylaxie en/of angio-oedeem ¹
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn ³
	Vaak	Syncope ^{1, 4}
Oogaandoeningen	Niet bekend	Wazig zien ¹
Hartaandoeningen	Vaak	Palpataties ^{1, 4}
Bloedvataandoeningen	Vaak	Overmatig blozen
	Vaak	Hypotensie ^{1, 4}
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Neusverstopping
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Gastro-oesofageale refluxziekte

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
		Diarree
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Abnormale leverfunctietest (zie rubriek 4.4)
	Soms	Verhoogde aminotransferasen geassocieerd met hepatitis (met inbegrip van mogelijke exacerbatie van onderliggende hepatitis) en/of geelzucht ¹ (zie rubriek 4.4)
	Zelden	Levercirrose, leverfalen ¹
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Erytheem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Oedeem, vochtretentie ⁵

¹ Gegevens uit ervaring opgedaan tijdens de postmarketingperiode, frequenties zijn gebaseerd op statistische modellen aan de hand van gegevens uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

² Overgevoeligheidsreacties werden gemeld bij 9,9% van de patiënten die werden behandeld met bosentan en bij 9,1% van de patiënten die werden behandeld met placebo.

³ Hoofdpijn werd gemeld bij 11,5% van de patiënten die werden behandeld met bosentan en bij 9,8% van de patiënten die werden behandeld met placebo.

⁴ Deze soorten reacties kunnen tevens verband houden met de onderliggende ziekte.

⁵ Oedeem of vochtretentie werd gemeld bij 13,2% van de patiënten die werden behandeld met bosentan en bij 10,9% van de patiënten die werden behandeld met placebo.

In de postmarketingperiode werden zeldzame gevallen van onverklaarde levercirrose gerapporteerd na een langdurige behandeling met Tracleer bij patiënten met meerdere comorbiditeiten en behandelingen met geneesmiddelen. Er zijn tevens zeldzame meldingen van leverfalen geweest. Deze gevallen benadrukken het belang van een strikte naleving van de maandelijkse controle van de leverfunctie gedurende de behandeling met Tracleer (zie rubriek 4.4).

Pediatrie patiënten

Niet-gecontroleerde klinische onderzoeken bij pediatrie patiënten

Het veiligheidsprofiel in het eerste niet-gecontroleerde onderzoek bij pediatrie patiënten dat was uitgevoerd met de filmomhulde tablet (BREATHE-3: n = 19, mediane leeftijd 10 jaar [bereik 3-15 jaar], open-label, bosentan 2 mg/kg tweemaal daags; behandelingsduur 12 weken) was ongeveer gelijk aan het profiel dat werd waargenomen in de hoofdonderzoeken bij volwassen patiënten met PAH. In BREATHE-3 waren de vaakst voorkomende bijwerkingen overmatig blozen (21%), hoofdpijn en abnormale leverfunctietest (beide 16%).

Een samengevoegde analyse van niet-gecontroleerde onderzoeken bij pediatrie patiënten met PAH met de dispergeerbare tabletformulering van 32 mg bosentan (FUTURE 1/2, FUTURE 3/extensie) omvatte in totaal 100 kinderen die werden behandeld met bosentan 2 mg/kg tweemaal daags (n = 33), 2 mg/kg driemaal daags (n = 31), of 4 mg/kg tweemaal daags (n = 36). Bij opname in de onderzoeken waren zes patiënten tussen de 3 maanden en 1 jaar oud, 15 kinderen tussen de 1 en minder dan 2 jaar oud, en 79 tussen de 2 en 12 jaar oud. De mediane duur van de behandeling was 71,8 weken (bereik 0,4-258 weken).

Het veiligheidsprofiel in deze samengevoegde analyse van niet-gecontroleerde onderzoeken bij pediatrie patiënten was ongeveer gelijk aan het profiel dat werd waargenomen in de hoofdonderzoeken bij volwassen patiënten met PAH, behalve voor infecties, die vaker werden gemeld dan bij volwassenen (69,0% versus 41,3%). Dit verschil in frequentie van infectie kan gedeeltelijk te wijten zijn aan de langere mediane blootstelling aan de behandeling in de pediatrie groep (mediaan 71,8 weken) in vergelijking met de groep volwassenen (mediaan 17,4 weken). De meest frequente

bijwerkingen waren bovenste luchtweginfecties (25%), pulmonale (arteriële) hypertensie (20%), nasofaryngitis (17%), pyrexie (15%), braken (13%), bronchitis (10%), abdominale pijn (10%) en diarree (10%). Er was geen relevant verschil in frequenties van bijwerkingen tussen patiënten boven en onder de leeftijd van 2 jaar; dit is echter gebaseerd op slechts 21 kinderen jonger dan 2 jaar, waarvan 6 patiënten tussen 3 maanden tot 1 jaar oud. De bijwerkingen leverafwijkingen en bloedarmoede/verlaagd hemoglobine traden op in respectievelijk 9% en 5% van de patiënten.

In een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij PPHN patiënten (FUTURE 4) werden in totaal 13 pasgeborenen behandeld met een dosering van 2 mg/kg tweemaal daags van de dispergeerbare tabletformulering van bosentan (8 patiënten kregen placebo). De mediane behandelingsduur met bosentan en placebo was respectievelijk 4,5 dagen (bereik 0,5-10,0 dagen) en 4,0 dagen (bereik 2,5-6,5 dagen). De meest voorkomende bijwerkingen bij de met bosentan en met placebo behandelde patiënten waren anemie of verlaagd hemoglobine (respectievelijk 7 en 2 patiënten), gegeneraliseerd oedeem (respectievelijk 3 en 0 patiënten), en braken (respectievelijk 2 en 0 patiënten).

Laboratoriumafwijkingen

Afwijkingen bij leverfunctieonderzoek

Dosisafhankelijke verhogingen in leveraminotransferasen deden zich tijdens het klinische programma in het algemeen voor gedurende de eerste 26 weken van de behandeling, ontwikkelden zich meestal geleidelijk en waren meestal zonder symptomen. In de postmarketingperiode zijn zeldzame gevallen van levercirrose en leverfalen gerapporteerd.

Het mechanisme van deze bijwerking is onduidelijk. Deze verhogingen in aminotransferasen kunnen spontaan verdwijnen bij voortzetting van de behandeling met de onderhoudsdosis van Tracleer of na een dosisverlaging, maar onderbreking of beëindiging van de behandeling kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).

In de 20 geïntegreerde placebogecontroleerde onderzoeken werden verhogingen in leveraminotransferasen $\geq 3 \times \text{ULN}$ waargenomen bij 11,2% van de met bosentan behandelde patiënten vergeleken met 2,4% van de met placebo behandelde patiënten. Verhogingen tot $\geq 8 \times \text{ULN}$ werden waargenomen bij 3,6% van de met bosentan behandelde patiënten en bij 0,4% van de met placebo behandelde patiënten. Verhoogde aminotransferasen werden geassocieerd met een verhoging van het bilirubinegehalte ($\geq 2 \times \text{ULN}$) zonder tekenen van galwegobstructie bij 0,2% (5 patiënten) die werden behandeld met bosentan en bij 0,3% (6 patiënten) die werden behandeld met placebo.

In de samengevoegde analyse van 100 kinderen met PAH uit de niet-gecontroleerde onderzoeken bij pediatrie patiënten FUTURE 1/2 en FUTURE 3/extensie werden bij 2% van de patiënten verhogingen van leveraminotransferasen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ waargenomen.

In het FUTURE 4 onderzoek met 13 pasgeborenen met PPHN die werden behandeld met 2 mg/kg bosentan tweemaal daags gedurende minder dan 10 dagen (bereik 0,5-10,0 dagen) waren er tijdens de behandeling geen gevallen van leveraminotransferasen $\geq 3 \times \text{ULN}$, maar één geval van hepatitis trad op 3 dagen na het einde van behandeling met bosentan.

Hemoglobine

In de placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassenen werd een afname van het hemoglobinegehalte tot minder dan 10 g/dl (6,25 mmol/l) ten opzichte van de uitgangswaarde gemeld voor 8,0% van de met bosentan behandelde patiënten en 3,9% van de met placebo behandelde patiënten (zie rubriek 4.4).

In de samengevoegde analyse van 100 kinderen met PAH uit de niet-gecontroleerde onderzoeken bij pediatrie patiënten FUTURE 1/2 en FUTURE 3/extensie werd een afname van het

hemoglobinegehalte tot minder dan 10 g/dl (6,25 mmol/l) ten opzichte van de uitgangswaarde gemeld voor 10,0% van de patiënten. Er was geen afname tot minder dan 8 g/dl (5 mmol/l).

In het FUTURE 4 onderzoek ondervonden 6 van de 13 met bosentan behandelde pasgeborenen met PPHN een afname van het hemoglobinegehalte van binnen de referentiewaarden in de uitgangssituatie tot beneden de ondergrens van normaal tijdens de behandeling.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie
Postbus 97

1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Bosentan is als enkelvoudige dosis tot 2 400 mg toegediend aan gezonde vrijwilligers en tot 2 000 mg/dag gedurende 2 maanden bij patiënten met een andere ziekte dan pulmonale arteriële hypertensie. De meest voorkomende bijwerking was lichte tot matige hoofdpijn.

Een zeer grote overdosering kan resulteren in duidelijke hypotensie waarvoor actieve cardiovasculaire ondersteuning nodig is. In de postmarketingperiode is één casus gerapporteerd van een mannelijke adolescent met een overdosis van 10 000 mg Tracleer. Hij had symptomen van misselijkheid, braken, hypotensie, duizeligheid, zweten en wazig zien. Met bloeddruk-ondersteunende maatregelen herstelde hij volledig binnen 24 uur. NB: bosentan wordt niet verwijderd door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antihypertensiva, ATC-code: C02KX01

Werkingsmechanisme

Bosentan is een dubbele endotheline-receptorantagonist (ERA) met affiniteit voor zowel endotheline A- als B- (ET_A- en ET_B-) receptoren. Bosentan vermindert zowel de pulmonale als de systemische vaatweerstand en dit resulteert in een verhoogd hartminuutvolume zonder de hartslag te versnellen.

Het neurohormoon endotheline-1 (ET-1) is een van de krachtigste bekende vasoconstrictoren en kan fibrose, celproliferatie, hypertrofie en remodelering van het hart bevorderen en is pro-inflammatoir. Deze effecten worden gemedieerd door de binding van endotheline aan ET_A- en ET_B-receptoren die zich bevinden in het endotheel en vasculaire gladde spiercellen. ET-1-concentraties in weefsels en plasma zijn verhoogd in een aantal aandoeningen van het hart en vaatstelsel en aandoeningen van het bindweefsel, waaronder PAH, systemische sclerose, acuut en chronisch hartfalen, myocardiale ischemie, systemische hypertensie en atherosclerose. Dit suggereert een rol van ET-1 in de pathologie van deze aandoeningen. Bij PAH en hartfalen, in de afwezigheid van blokkade van

endothelinereceptoren, zijn verhoogde ET-1-concentraties sterk gecorreleerd met de ernst en prognose van deze ziekten.

Bosentan is competitief met het binden van ET-1- en andere ET-peptiden aan zowel ET_A- als ET_B-receptoren, met een iets hogere affiniteit voor ET_A-receptoren ($K_i = 4,1\text{--}43$ nanomolair) dan voor ET_B-receptoren ($K_i = 38\text{--}730$ nanomolair). Bosentan blokkeert specifiek ET-receptoren en bindt niet aan andere receptoren.

Werkzaamheid

Diermodellen

In diermodellen van pulmonale hypertensie werd door chronische orale toediening van bosentan de pulmonale vasculaire weerstand verminderd en de hypertrofie van de longvaten en het rechterhartventrikel tegengegaan. In een diermodel van longfibrose verminderde bosentan de afzetting van collageen in de longen.

Werkzaamheid bij volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie

Twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebogecontroleerde onderzoeken zijn uitgevoerd bij 32 (onderzoek AC-052-351) en 213 (onderzoek AC-052-352 [BREATHE-1]) volwassen patiënten met ernstige (WHO functionele klasse III–IV) PAH (primaire pulmonale hypertensie of pulmonale hypertensie secundair aan voornamelijk systemische sclerose). Na 4 weken behandeling met bosentan 62,5 mg tweemaal daags waren de onderzochte onderhoudsdoses in deze onderzoeken 125 mg tweemaal daags in AC-052-351, en 125 mg tweemaal daags en 250 mg tweemaal daags in AC-052-352.

Bosentan werd toegevoegd aan de behandeling die patiënten op dat moment ontvingen, welke kon bestaan uit een combinatie van anticoagulantia, vaatverwijders (bijv. calciumantagonisten), diuretica, zuurstof en digoxine, maar niet epoprostenol. De controle was placebo plus de behandeling op dat moment.

Het primaire eindpunt voor elk onderzoek was de verandering in de gelopen afstand in 6 minuten na 12 weken in het eerste onderzoek en na 16 weken in het tweede onderzoek. In beide onderzoeken resulteerde de behandeling met bosentan in een significante toename van de inspanningscapaciteit. De placebocorrigeerde toename van de gelopen afstand vergeleken met de uitgangswaarde bedroeg respectievelijk 76 meter ($p = 0,02$; t-test) en 44 meter ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U-test) bij het primaire eindpunt van elk onderzoek. De verschillen tussen de groepen die 125 mg tweemaal daags en 250 mg tweemaal daags ontvingen, waren niet statistisch significant, maar er was een trend zichtbaar dat de inspanningscapaciteit in de groep behandeld met 250 mg tweemaal daags verbeterde.

De verbetering in gelopen afstand werd zichtbaar na 4 weken behandeling, was duidelijk aantoonbaar na 8 weken behandeling en bleef behouden gedurende 28 weken dubbelblinde behandeling in een subpopulatie van patiënten.

In een retrospectieve responderanalyse op basis van verandering in de gelopen afstand, WHO functionele klasse en kortademigheid van de 95 patiënten gerandomiseerd op bosentan 125 mg tweemaal daags in de placebogecontroleerde onderzoeken, bleek na 8 weken dat 66 patiënten verbeterd waren, 22 stabiel waren en 7 verslechterd waren. Ten opzichte van de uitgangswaarde waren 6 van de 22 patiënten die na 8 weken stabiel waren, na 12/16 weken verbeterd en 4 verslechterd. Ten opzichte van de uitgangswaarde verbeterden na 12/16 weken 3 van de 7 patiënten die verslechterd waren na 8 weken, en 4 verslechterden.

Invasieve hemodynamische parameters werden alleen in het eerste onderzoek gemeten. Behandeling met bosentan leidde tot een significante toename van de cardiale index, geassocieerd met een significante afname van de longslagaderdruk, pulmonale vaatweerstand en gemiddelde rechterkamerdruk.

Een vermindering van symptomen van PAH werd waargenomen na behandeling met bosentan. Meting van kortademigheid tijdens looptesten liet een verbetering zien bij patiënten die met bosentan werden behandeld. In het AC-052-352-onderzoek werd 92% van de 213 patiënten voorafgaand aan de behandeling geïnclassificeerd als WHO functionele klasse III en 8% als klasse IV. Behandeling met bosentan leidde in 42,4% van de patiënten (placebo 30,4%) tot een verbetering in de WHO functionele klasse. De totale verandering in de WHO functionele klasse tijdens beide onderzoeken was significant beter voor patiënten die met bosentan werden behandeld dan voor patiënten die met de placebo werden behandeld. De behandeling met bosentan liet na 28 weken een significante vermindering in het percentage van de klinische achteruitgang zien ten opzichte van placebo (respectievelijk 10,7% en 37,1%; $p = 0,0015$).

In een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, placebogecontroleerd onderzoek (AC-052-364 [EARLY]) kregen 185 patiënten met PAH WHO functionele klasse II (gemiddelde afgelegde afstand bij de 6-minutenlooptest was 435 meter in de uitgangssituatie) gedurende 4 weken bosentan 62,5 mg tweemaal daags gevolgd door 6 maanden bosentan 125 mg tweemaal daags ($n = 93$) of placebo ($n = 92$). De deelnemende patiënten waren ofwel nog niet eerder voor PAH behandeld ($n = 156$) ofwel volgden een behandeling met een stabiele dosis sildenafil ($n = 29$). De co-primaire eindpunten waren de procentuele verandering in de pulmonale vaatweerstand (PVR) ten opzichte van de uitgangssituatie en de verandering in de afgelegde afstand bij de 6-minutenlooptest van de uitgangssituatie tot maand 6 ten opzichte van placebo. In de onderstaande tabel zijn de vooraf gespecificeerde protocolanalyses weergegeven.

	PVR (dyn.sec/cm ⁵)		Afgelegde afstand bij 6-minutenlooptest (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Uitgangssituatie; gemiddelde (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Veranderingen ten opzichte van de uitgangssituatie; gemiddelde (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Effecten van de behandeling	-22,6%		19	
95% BL	-34, -10		-4, 42	
p-waarde	< 0,0001		0,0758	

BL = betrouwbaarheidslimiet; PVR = pulmonale vaatweerstand; SD = standaarddeviatie.

Behandeling met bosentan ging gepaard met een mindere mate van klinische verslechtering, gedefinieerd als samenstel van symptomatische progressie, ziekenhuisopname voor PAH en overlijden, ten opzichte van de placebogroep (proportionele risicoverlaging 77%, 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 20-94%, $p = 0,0114$). Het effect van de behandeling kwam voort uit een verbetering in de component symptomatische progressie. In de bosentan-groep moest één patiënt in het ziekenhuis worden opgenomen gerelateerd aan verslechtering van PAH en in de placebogroep drie patiënten. In elke behandelgroep overleed slechts één patiënt tijdens de 6 maanden durende, dubbelblinde onderzoeksperiode en daarom kunnen er geen conclusies worden getrokken met betrekking tot de overleving.

Langetermijngegevens zijn verkregen van alle 173 patiënten die met bosentan waren behandeld in de gecontroleerde fase en/of waren overgegaan van placebo naar bosentan in de open-label extensiefase van het EARLY onderzoek. De gemiddelde duur van de blootstelling aan de behandeling met bosentan was $3,6 \pm 1,8$ jaar (maximum 6,1 jaar), waarbij 73% van de patiënten gedurende ten minste 3 jaar werd behandeld en 62% gedurende ten minste 4 jaar. In de open-label extensie konden de patiënten zo nodig aanvullende PAH behandeling krijgen. Bij de meerderheid van de patiënten (61%) werd de diagnose idiopathische of erfelijke PAH gesteld. Over het geheel genomen bleef 78% van de patiënten in WHO functionele klasse II. Kaplan-Meier-schattingen van overleving waren 3 en 4 jaar na het begin van de behandeling respectievelijk 90% en 85%. Op dezelfde tijdstippen bleven 88% en 79% van de patiënten

gevrijwaard van verslechtering van PAH (gedefinieerd als dood wegens welke oorzaak dan ook, longtransplantatie, atrium septostomie of het beginnen met behandeling met intraveneus of subcutaan prostanoiden). De relatieve bijdragen van voorafgaande behandeling met placebo in de dubbelblinde fase en van andere geneesmiddelen waarmee werd begonnen tijdens de open-label extensiefase zijn onbekend.

In een prospectief, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (AC-052-405 [BREATHE-5]) kregen patiënten met PAH WHO functionele klasse III en Eisenmenger-fysiologie geassocieerd met een aangeboren hartafwijking gedurende 4 weken tweemaal daags 62,5 mg bosentan toegediend, gevolgd door tweemaal daags 125 mg gedurende 12 weken (n = 37, van wie er 31 een voornamelijk rechts-linkse, bidirectionele shunt hadden). Het primaire doel was om aan te tonen dat bosentan niet leidde tot verergering van hypoxemie. Na 16 weken was de gemiddelde zuurstofsaturatie in de bosentan-groep gestegen met 1,0% (95% BI -0,7%–2,8%) ten opzichte van de placebogroep (n = 17), waarmee werd aangetoond dat bosentan niet leidde tot verergering van hypoxemie. De gemiddelde pulmonale vaatweerstand was in de bosentan-groep significant afgenomen (waarbij met name een effect werd waargenomen bij de subgroep van patiënten met een bidirectionele intracardiale shunt). Na 16 weken bedroeg de gemiddelde placebocorrigeerde toename van de tijdens de 6-minuten looptest afgelegde afstand 53 meter (p = 0,0079), hetgeen de verbetering van de inspanningscapaciteit weergeeft. In de 24 weken durende open-label extensiefase (AC-052-409) van het BREATHE-5 onderzoek bleven 26 patiënten bosentan gebruiken (gemiddelde duur van de behandeling = 24,4 ± 2,0 weken) waarbij in het algemeen de werkzaamheid aanhield.

Een open-label, niet-vergelijkend onderzoek (AC-052-362 [BREATHE-4]) is uitgevoerd bij 16 patiënten met PAH WHO functionele klasse III geassocieerd met een HIV-infectie. Deze patiënten werden gedurende vier weken behandeld met bosentan 62,5 mg tweemaal daags gevolgd door 125 mg tweemaal daags gedurende 12 weken. Na 16 weken behandeling waren er ten opzichte van de Ausgangssituatie significante verbeteringen opgetreden in de inspanningscapaciteit: de gemiddelde toename van de in 6 minuten afgelegde loopafstand bedroeg 91,4 meter ten opzichte van gemiddeld 332,6 meter in de Ausgangssituatie (p < 0,001). Er kan geen formele conclusie worden getrokken ten aanzien van de effecten van bosentan op de werkzaamheid van antiretrovirale geneesmiddelen (zie ook rubriek 4.4).

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om gunstige effecten op overleving bij behandeling met Tracleer aan te tonen. De gezondheidstoestand op de lange termijn werd echter wel geregistreerd voor alle 235 patiënten die werden behandeld met bosentan in de twee placebogecontroleerde hoofdonderzoeken (AC-052-351 en AC-052-352) en/of hun twee niet-gecontroleerde, open-label extensies. De gemiddelde duur van de blootstelling aan bosentan was 1,9 jaar ± 0,7 jaar (min: 0,1 jaar; max: 3,3 jaar) en de patiënten werden gedurende een gemiddelde periode van 2,0 ± 0,6 jaar geobserveerd. De meerderheid van de patiënten werd gediagnosticeerd met primaire pulmonale hypertensie (72%) en was ingedeeld in WHO functionele klasse III (84%). In deze totale populatie waren de Kaplan-Meier-schattingen van overleving respectievelijk 93% en 84% 1 en 2 jaar na start van de behandeling met bosentan. De overlevingsschatting was lager in de subgroep van patiënten met PAH secundair aan systemische sclerose. Deze schatting zou kunnen zijn beïnvloed door de start met een epoprostenol-behandeling bij 43 van de 235 patiënten.

Onderzoeken bij kinderen met pulmonale arteriële hypertensie

BREATHE 3 (AC-052-356)

Bosentan filmomhulde tabletten zijn geëvalueerd tijdens een niet-gecontroleerd open-label onderzoek bij 19 kinderen met PAH in de leeftijd van 3 tot 15 jaar. Dit onderzoek werd primair opgezet als farmacokinetisch onderzoek (zie rubriek 5.2). Patiënten hadden primaire pulmonale hypertensie (10 patiënten) of PAH gerelateerd aan aangeboren hartafwijkingen (9 patiënten) en werden bij aanvang van het onderzoek beoordeeld als WHO functionele klasse II (n = 15, 79%) of klasse III (n = 4, 21%). Patiënten werden naar lichaamsgewicht verdeeld over drie groepen en werden gedurende 12 weken behandeld met ongeveer 2 mg/kg bosentan tweemaal daags. De helft van de patiënten in iedere groep

werd al behandeld met intraveneus epoprostenol; de epoprostenol-dosering werd constant gehouden gedurende het onderzoek.

Hemodynamische gegevens werden verzameld van 17 patiënten. De gemiddelde toename van de cardiale index ten opzichte van de uitgangswaarde bedroeg 0,5 l/min/m², de gemiddelde daling van de gemiddelde longslagaderdruk bedroeg 8 mmHg en de gemiddelde daling van de PVR bedroeg 389 dyn·sec·cm⁻⁵. Deze hemodynamische verbeteringen ten opzichte van de uitgangswaarden waren gelijk in de groepen met of zonder gelijktijdig gebruik van epoprostenol. De veranderingen van de parameters van de inspanningstests 12 weken na de uitgangsmetingen waren zeer variabel en niet significant.

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

FUTURE 1 was een open-label, niet-gecontroleerd onderzoek dat werd uitgevoerd met de dispergeerbare tabletformulering van bosentan die werd toegediend aan 36 patiënten van 2 tot 11 jaar in een onderhoudsdosis van 4 mg/kg tweemaal daags. Het onderzoek werd primair opgezet als farmacokinetisch onderzoek (zie rubriek 5.2). Bij aanvang hadden patiënten idiopathische (31 patiënten [86%]) of familiale (5 patiënten [14%]) PAH, en werden zij beoordeeld als WHO functionele klasse II (n = 23, 64%) of klasse III (n = 13, 36%). In het FUTURE 1 onderzoek was de mediane blootstelling aan de onderzoeksbehandeling 13,1 weken (bereik: 8,4-21,1). Bij 33 van deze patiënten werd de behandeling voortgezet in de FUTURE 2 niet-gecontroleerde extensiefase met dispergeerbare bosentantabletten in een dosering van 4 mg/kg tweemaal daags. De mediane totale behandelingsduur was 2,3 jaar (bereik: 0,2 tot 5,0 jaar). Bij aanvang in het FUTURE 1 onderzoek gebruikten 9 patiënten epoprostenol. Bij 9 patiënten werd tijdens het onderzoek voor het eerst begonnen met PAH-specifieke medicatie. De Kaplan-Meier voorvalvrije schatting voor verslechtering van PAH (overlijden, longtransplantatie of ziekenhuisopname voor verslechtering van PAH) na 2 jaar was 78,9%. De Kaplan-Meier schatting van de totale overleving na 2 jaar was 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

In dit gerandomiseerde open-label onderzoek met de dispergeerbare tabletformulering van 32 mg bosentan werden 64 kinderen met stabiele PAH in de leeftijd van 3 maanden tot 11 jaar gerandomiseerd naar een behandeling van 24 weken met 2 mg/kg bosentan tweemaal daags (n = 33) of 2 mg/kg driemaal daags (n = 31). Van deze kinderen waren er 43 (67,2%) ≥ 2 jaar tot 11 jaar oud, 15 (23,4%) waren tussen de 1 en 2 jaar oud, en 6 (9,4%) waren tussen de 3 maanden en 1 jaar oud. Het onderzoek werd primair opgezet als farmacokinetisch onderzoek (zie rubriek 5.2) en de eindpunten voor de werkzaamheid waren slechts verkennend. De etiologie van PAH, volgens de Dana Point indeling, omvatte idiopathische PAH (46%), erfelijke PAH (3%), geassocieerde PAH na correctieve hartchirurgie (38%) en PAH gerelateerd aan aangeboren hartafwijking geassocieerd met systemische-naar-pulmonale shunts, inclusief Eisenmenger syndroom (13%). Bij aanvang van de onderzoeksbehandeling werden de patiënten beoordeeld als WHO functionele klasse I (n = 19, 29%), II (n = 27, 42%) of III (n = 18, 28%). Bij opname in het onderzoek waren de patiënten onder behandeling met PAH medicatie (meestal fosfodiësterase type-5-remmer [sildenafil] alleen [35,9%], bosentan alleen [10,9%], en een combinatie van bosentan, iloprost en sildenafil [10,9%]) en tijdens het onderzoek werd hun PAH behandeling voortgezet.

Bij aanvang van het onderzoek was minder dan de helft van de geïncludeerde patiënten (45,3% [29/64]) onder behandeling met alleen bosentan, niet in combinatie met andere PAH-medicatie. Gedurende de 24 weken behandeling tijdens het onderzoek bleef 40,6% (26/64) op bosentan monotherapie zonder verslechtering van PAH te ervaren. De analyse van de totale geïncludeerde populatie (64 patiënten) liet zien dat de meerderheid minstens stabiel gebleven was (d.w.z. zonder verslechtering) op basis van niet-pediatriesch-specifieke WHO functionele klasse beoordeling (97% tweemaal daags, 100% driemaal daags) en globale klinische indruk van de arts (94% tweemaal daags, 93% driemaal daags) gedurende de behandelingsperiode. De Kaplan-Meier voorvalvrije schatting voor verslechtering van PAH (overlijden, longtransplantatie of ziekenhuisopname voor verslechtering van PAH) na 24 weken was respectievelijk 96,9% en 96,7% in de tweemaaldaags- en driemaaldaagsgroepen.

Er was geen bewijs van enig klinisch voordeel bij 2 mg/kg driemaal daags ten opzichte van 2 mg/kg tweemaal daags.

Onderzoek bij kinderen met persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN)

FUTURE 4 (AC-052-391)

Dit was een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij premature of voldragen pasgeborenen (zwangerschapsduur 36-42 weken) met PPHN. Patiënten met suboptimale respons op geïnhaled stikstofmonoxide (iNO) ondanks minimaal 4 uur ononderbroken behandeling werden behandeld met dispergeerbare bosentan-tabletten in een dosering van 2 mg/kg tweemaal daags (n = 13) of placebo (n = 8) via een maagsonde, als toegevoegde behandeling bovenop iNO tot volledige afbouw van iNO of tot falen van de behandeling (gedefinieerd als noodzaak voor extracorporale membraanoxygenatie [ECMO] of start van een alternatieve pulmonale vasodilator), en gedurende maximaal 14 dagen.

De mediane blootstelling aan de onderzoeksbehandeling was 4,5 (bereik: 0,5-10,0) dagen in de bosentan-groep en 4,0 (bereik: 2,5-6,5) dagen in de placebogroep.

De resultaten wezen niet op een extra voordeel van bosentan in deze populatie:

- De mediane tijd tot volledige afbouw van iNO was 3,7 dagen (95% betrouwbaarheidslimieten [BL] 1,17 - 6,95) met bosentan en 2,9 dagen (95% BL 1,26 - 4,23) in de placebogroep (p = 0,34).
- De mediane tijd tot volledige afbouw van kunstmatige beademing was 10,8 dagen (95% BL 3,21 - 12,21 dagen) met bosentan en 8,6 dagen (95% BL 3,71 - 9,66 dagen) in de placebogroep (p = 0,24).
- Bij één patiënt in de bosentan-groep faalde de behandeling (noodzaak voor ECMO, zoals in het protocol gedefinieerd), hetgeen werd bepaald op basis van toename van de oxygenatie-indexwaarden binnen 8 uur na de eerste dosis onderzoeksmedicatie. Deze patiënt herstelde binnen de follow-upperiode van 60 dagen.

Combinatie met epoprostenol

De combinatie van bosentan en epoprostenol is onderzocht in twee onderzoeken: AC-052-355 (BREATHE-2) en AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek in parallelle groepen met bosentan versus placebo bij 33 patiënten met ernstige PAH die gelijktijdig werden behandeld met epoprostenol. AC-052-356 was een open-label, niet-gecontroleerd onderzoek; 10 van de 19 kinderen gebruikten tegelijkertijd bosentan en epoprostenol gedurende het 12 weken durende onderzoek. Het veiligheidsprofiel van deze combinatie was niet anders dan verwacht voor elke component afzonderlijk en de combinatiebehandeling werd goed verdragen door kinderen én volwassenen. Het klinisch voordeel van de combinatie werd niet aangetoond.

Systemische sclerose met digitale ulcera

Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd in 122 (onderzoek AC-052-401 [RAPIDS-1]) en 190 (onderzoek AC-052-331 [RAPIDS-2]) volwassen patiënten met systemische sclerose en digitale ulcera (hetzij aanhoudende digitale ulcera hetzij een voorgeschiedenis van digitale ulcera in het voorafgaande jaar). In onderzoek AC-052-331 moesten patiënten minimaal één recent opgetreden digitaal ulcus hebben, en in de twee onderzoeken samen had 85% van de patiënten aanhoudende digitale ulcera bij de start van het onderzoek. Na vier weken behandeling met bosentan 62,5 mg tweemaal daags was de onderzochte onderhoudsdosering in beide onderzoeken 125 mg tweemaal daags. De dubbelblinde behandelingsduur was 16 weken in onderzoek AC-052-401 en 24 weken in onderzoek AC-052-331.

Ondersteunende behandeling voor systemische sclerose en voor digitale ulcera was toegestaan als deze constant bleef gedurende minimaal één maand voor de start van de behandeling en gedurende de dubbelblinde onderzoeksperiode.

Het aantal nieuwe digitale ulcera, waarbij de uitgangswaarde werd vergeleken met het eindpunt van het onderzoek, was een primair eindpunt in beide onderzoeken. Behandeling met bosentan resulteerde in een vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera gedurende de behandelingsperiode, vergeleken met placebo. In onderzoek AC-052-401 ontwikkelden, gedurende de 16 weken dubbelblinde behandeling, patiënten in de bosentangroep gemiddeld 1,4 nieuwe digitale ulcera versus 2,7 nieuwe digitale ulcera in de placebogroep ($p = 0,0042$). In onderzoek AC-052-331, gedurende de 24 weken dubbelblinde behandeling, waren de vergelijkbare getallen respectievelijk 1,9 versus 2,7 nieuwe digitale ulcera ($p = 0,0351$). In beide onderzoeken hadden met bosentan behandelde patiënten minder de neiging om meerdere nieuwe digitale ulcera te ontwikkelen gedurende het onderzoek en bij hen duurde het ook langer voor ieder nieuw digitaal ulcus om te ontwikkelen dan bij patiënten met placebo. Het effect van bosentan op de vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera was meer uitgesproken in patiënten met meerdere digitale ulcera.

In geen van beide onderzoeken werd een effect van bosentan waargenomen op de tijd tot genezing van digitale ulcera.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van bosentan is met name onderzocht bij gezonde vrijwilligers. Beperkte gegevens afkomstig van patiënten laten zien dat de blootstelling aan bosentan bij volwassen patiënten met PAH ongeveer tweemaal groter is dan bij gezonde volwassen vrijwilligers.

Bij gezonde vrijwilligers vertoont bosentan een dosis- en tijdsafhankelijke farmacokinetiek. Klaring en distributievolume verminderen naarmate de intraveneuze doses toenemen en stijgen met het verstrijken van de tijd. Na orale toediening is de systemische blootstelling tot 500 mg evenredig met de dosis. Bij hogere orale doses stijgen de C_{max} en AUC minder dan evenredig met de dosis.

Absorptie

Bij gezonde vrijwilligers is de absolute biologische beschikbaarheid van bosentan ongeveer 50% en deze wordt niet beïnvloed door voedsel. De piekplasmawaarden worden binnen 3–5 uur bereikt.

Distributie

Bosentan is sterk gebonden (> 98%) aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine. Bosentan wordt niet door erythrocyten opgenomen.

Het distributievolume (V_{ss}) van ongeveer 18 liter werd bepaald na een intraveneuze dosis van 250 mg.

Biotransformatie en eliminatie

Na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 250 mg was de klaring 8,2 l/uur. De terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is 5,4 uur.

Bij meervoudige toediening nemen plasmaconcentraties van bosentan geleidelijk af tot 50–65% van de waarden na toediening van een enkelvoudige dosis. Deze afname wordt waarschijnlijk veroorzaakt door auto-inductie van metaboliserende leverenzymen. Na 3-5 dagen wordt een evenwichtssituatie bereikt.

Bosentan wordt geëlimineerd via uitscheiding in de gal na metabolisering in de lever door de cytochrom P450-iso-enzymen CYP2C9 en CYP3A4. Minder dan 3% van een toegediende orale dosis wordt teruggevonden in de urine.

Bosentan wordt omgezet in drie metabolieten en slechts één daarvan is farmacologisch actief. Deze metaboliet wordt voornamelijk onveranderd via de gal uitgescheiden. Bij volwassen patiënten is de

blootstelling aan de actieve metaboliet groter dan bij gezonde vrijwilligers. Bij patiënten met bewezen cholestasis kan de blootstelling aan de actieve metaboliet verhoogd zijn.

Bosentan induceert CYP2C9 en CYP3A4 en mogelijk ook CYP2C19 en P-glycoproteïne. *In vitro* in levercelculturen remt bosentan de pomp die betrokken is bij het uitscheiden van galzouten.

In vitro had bosentan geen relevante remmende invloed op de geteste CYP-iso-enzymen (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 en 3A4). Daarom wordt niet verwacht dat bosentan de plasmaconcentraties verhoogt van geneesmiddelen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd.

Farmacokinetische parameters in bijzondere populaties

Gebaseerd op het onderzochte bereik van elke variabele is niet te verwachten dat de farmacokinetiek van bosentan in enig relevant opzicht beïnvloed wordt door geslacht, lichaamsgewicht, ras of leeftijd in de volwassen populatie.

Kinderen

De farmacokinetiek werd onderzocht bij pediatrische patiënten in 4 klinische onderzoeken (BREATHE 3, FUTURE 1, FUTURE 3 en FUTURE 4; zie rubriek 5.1). Vanwege beperkte gegevens bij kinderen jonger dan 2 jaar is de farmacokinetiek nog niet goed gekarakteriseerd in deze leeftijdscategorie.

De farmacokinetiek van enkelvoudige en meervoudige orale toedieningen van de filmomhulde tabletformulering van bosentan werd in onderzoek AC-052-356 (BREATHE 3) bestudeerd bij 19 kinderen in de leeftijd van 3 tot 15 jaar met PAH met doseringen op basis van hun lichaamsgewicht met 2 mg/kg tweemaal daags. In dit onderzoek verminderde de blootstelling aan bosentan in de tijd op een manier die consistent is met de van bosentan bekende autoinductie. De gemiddelde AUC (CV%)-waarden van bosentan bij kinderen behandeld met 31,25, 62,5 of 125 mg tweemaal daags waren respectievelijk 3 496 (49), 5 428 (79) en 6 124 (27) ng·u/ml en waren lager dan de waarde van 8 149 (47) ng·u/ml die werd gezien bij volwassen patiënten met PAH die tweemaal daags 125 mg gebruikten. In de evenwichtssituatie bedroeg de systemische blootstelling van kinderen van 10–20 kg, 20–40 kg en > 40 kg respectievelijk 43%, 67% en 75% van de systemische blootstelling bij volwassenen.

In onderzoek AC-052-365 (FUTURE 1) werden dispergeerbare tabletten toegediend aan 36 kinderen met PAH in de leeftijd van 2 tot 11 jaar. Er werd geen evenredige dosisafhankelijkheid waargenomen aangezien de plasmaconcentraties van bosentan en de AUC's in de plateau fase ongeveer gelijk waren bij orale doses van 2 en 4 mg/kg (AUC_τ: 3 577 ng·u/ml en 3 371 ng·u/ml bij respectievelijk 2 mg/kg tweemaal daags en 4 mg/kg tweemaal daags). De gemiddelde blootstelling aan bosentan bedroeg bij deze pediatrische patiënten ongeveer de helft van die bij volwassen patiënten bij de onderhoudsdosis van 125 mg tweemaal daags, maar vertoonde grote overlap met de blootstellingen bij volwassenen.

In onderzoek AC-052-373 (FUTURE 3) met dispergeerbare tabletten was de blootstelling aan bosentan bij de patiënten behandeld met 2 mg/kg tweemaal daags vergelijkbaar met die in het FUTURE 1 onderzoek. In de totale populatie (n = 31) resulteerde tweemaal daags 2 mg/kg in een dagelijkse blootstelling van 8 535 ng·u/ml; AUC_τ was 4 268 ng·u/ml (CV: 61%). Bij patiënten tussen de 3 maanden en 2 jaar was de dagelijkse blootstelling 7 879 ng·u/ml; AUC_τ was 3 939 ng·u/ml (CV: 72%). Bij patiënten tussen 3 maanden en 1 jaar (n = 2) was de AUC_τ 5 914 ng·u/ml (CV: 85%), en bij patiënten tussen 1 en 2 jaar (n = 7) was de AUC_τ 3 507 ng·u/ml (CV: 70%). Bij de patiënten boven de 2 jaar (n = 22) was de dagelijkse blootstelling 8 820 ng·u/ml; AUC_τ was 4 410 ng·u/ml (CV: 58%). Dosereren van bosentan met 2 mg/kg driemaal daags leidde niet tot een toegenomen blootstelling; de dagelijkse blootstelling was 7 275 ng·u/ml (CV: 83%, n = 27).

Op basis van de bevindingen in de onderzoeken BREATHE 3, FUTURE 1 en FUTURE 3 blijkt dat bij pediatrische patiënten de blootstelling aan bosentan bij lagere doses een plateau bereikt dan bij

volwassenen, en dat doses hoger dan 2 mg/kg tweemaal daags (4 mg/kg tweemaal daags of 2 mg/kg driemaal daags) bij pediatrie patiënten niet leiden tot een hogere blootstelling aan bosentan.

In onderzoek AC-052-391 (FUTURE 4) dat werd uitgevoerd bij pasgeborenen namen de bosentanconcentraties langzaam en continu toe in het eerste doseringsinterval, wat resulteerde in een lage blootstelling (AUC_{0-12} in volbloed: 164 ng·u/ml, n = 11). In de plateau fase was AUC_{τ} 6165 ng·u/ml (CV: 133%, n = 7), wat vergelijkbaar is met de waargenomen blootstelling bij volwassen PAH patiënten die 125 mg tweemaal daags kregen en rekening houdend met een bloed/plasma distributieratio van 0,6.

De gevolgen van deze bevindingen met betrekking tot hepatotoxiciteit zijn onbekend. Geslacht en gelijktijdig gebruik van intraveneus toegediend epoprostenol hadden geen significant effect op de farmacokinetiek van bosentan.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A) zijn geen relevante veranderingen in de farmacokinetiek waargenomen. Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis waren de AUC van bosentan in de evenwichtssituatie en de AUC van de actieve metaboliet (Ro 48-5033) respectievelijk 9% en 33% hoger dan bij gezonde vrijwilligers.

De invloed van een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse B) op de farmacokinetiek van bosentan en zijn primaire metaboliet Ro 48-5033 is onderzocht in een onderzoek met 5 patiënten met pulmonale hypertensie geassocieerd met portale hypertensie en Child-Pugh klasse B leverfunctiestoornis, en 3 patiënten met PAH met andere oorzaken en een normale leverfunctie. Bij de patiënten met Child-Pugh klasse B leverfunctiestoornis was de gemiddelde (95% BI) steady-state AUC van bosentan 360 (212 -613) ng·u/ml, d.w.z. 4,7 keer hoger, en de gemiddelde (95% BI) AUC van de actieve metaboliet Ro 48-5033 was 106 (58,4-192) ng·u/ml, d.w.z. 12,4 keer hoger dan bij de patiënten met een normale leverfunctie (bosentan: gemiddelde [95% BI] AUC: 76,1 [9,07-638] ng·u/ml; Ro 48-5033: gemiddelde [95% BI] AUC: 8,57 [1,28-57,2] ng·u/ml). Hoewel het aantal geïnccludeerde patiënten beperkt was en ze een hoge variabiliteit vertoonden, wijzen deze gegevens op een duidelijke stijging van de blootstelling aan bosentan en zijn primaire metaboliet Ro 48-5033 bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse B).

De farmacokinetiek van bosentan is niet onderzocht bij patiënten met Child-Pugh klasse C leverfunctiestoornis. Tracleer is gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis, d.w.z. Child-Pugh klasse B of C (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 15–30 ml/min) namen de plasmaconcentraties van bosentan met ongeveer 10% af. De plasmaconcentraties van de metabolieten van bosentan verdubbelden ongeveer bij deze patiënten vergeleken met vrijwilligers met een normale nierfunctie. Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk voor patiënten met nierfunctiestoornissen. Er is geen specifieke klinische ervaring met patiënten die dialyse ondergaan. Gezien de fysisch-chemische eigenschappen en de hoge mate van eiwitbinding wordt niet verwacht dat bosentan door dialyse in significante hoeveelheden uit de bloedsomloop wordt verwijderd (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een twee jaar durend onderzoek naar carcinogeniciteit in muizen werd een verhoogde gecombineerde incidentie waargenomen van hepatocellulaire adenomen en carcinomen in mannetjes, maar niet in vrouwtjes, bij plasmaconcentraties die ongeveer twee- tot viermaal hoger waren dan die bereikt worden bij de therapeutische dosering bij mensen. Bij ratten leidde de orale toediening van bosentan gedurende twee jaar tot een kleine, significante toename van de gecombineerde incidentie van folliculaire celadenomen en -carcinomen in de schildklier bij mannetjes, maar niet bij vrouwtjes, bij

plasmaconcentraties die ongeveer negen- tot veertienmaal hoger waren dan die bereikt worden bij de therapeutische dosering bij mensen. Bosentan testte negatief in tests voor genotoxiciteit. Bij ratten werd een licht verstoorde schildklierhormoonbalans waargenomen, die werd veroorzaakt door bosentan. Er zijn echter geen gegevens die aantonen dat bosentan de schildklierfunctie (thyroxine, TSH) van mensen beïnvloedt.

Het effect van bosentan op de mitochondriale functie is onbekend.

Er is aangetoond dat bosentan teratogeen is in ratten bij plasmaconcentraties die 1,5 keer hoger waren dan die bereikt worden bij de therapeutische dosering bij mensen. De teratogene effecten, waaronder misvorming van het hoofd, het gezicht en de belangrijke bloedvaten, waren dosisafhankelijk. De gelijksoortigheid van het patroon van misvormingen dat is waargenomen bij andere ET-receptorantagonisten en bij ET-knock-out-muizen wijst op een klasseneffect. Adequate voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen voor vrouwen die zwanger kunnen worden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.6).

Ontwikkeling van testiculaire tubulaire atrofie en verminderde vruchtbaarheid wordt geassocieerd met chronische toediening van endotheline-receptorantagonisten bij knaagdieren.

In vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke ratten werden geen effecten waargenomen op het aantal, de motiliteit en de levensvatbaarheid van spermatozoïden of op het paargedrag en de vruchtbaarheid bij blootstellingen die respectievelijk 21 en 43 keer hoger waren dan de verwachte therapeutische concentratie bij mensen. Evenmin was er een ongunstig effect op de ontwikkeling van het embryo voorafgaand aan de innesteling of op de innesteling.

Een licht toegenomen incidentie van atrofie van de zaadbuisjes (in de testikels) werd waargenomen bij ratten die gedurende twee jaar oraal bosentan kregen in lage doseringen tot 125 mg/kg/dag (ongeveer 4 maal de maximaal aanbevolen humane dosis [MRHD] en de laagste onderzochte doseringen), maar niet bij hoge doseringen tot 1 500 mg/kg/dag (ongeveer 50 maal de MRHD) gedurende 6 maanden. In een toxiciteitsonderzoek bij jonge ratten, waarin ratten werden behandeld vanaf dag 4 post partum tot volwassenheid, verminderde het absolute gewicht van testikels en epididymides, en vermindering van het aantal zaadcellen in de epididymides werd waargenomen na het spenen. De NOAEL was respectievelijk 21 maal (op dag 21 post partum) en 2,3 maal (dag 69 post partum) de humane therapeutische blootstelling.

Er zijn echter geen effecten op de algemene ontwikkeling, groei, sensorisch of cognitief functioneren en op reproductieve prestaties waargenomen bij 7 (mannetjes) en 19 (vrouwtjes) maal de humane therapeutische blootstelling op dag 21 post partum. Op volwassen leeftijd (dag 69 post partum) werden geen effecten van bosentan waargenomen bij 1,3 (mannetjes) en 2,6 (vrouwtjes) maal de therapeutische blootstelling bij kinderen met PAH.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Maïszetmeel
Voorverstijfseld zetmeel
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Povidon
Glyceroldibehenaat
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose

Glyceroltriacetaat
Talk
Titaniumdioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Ethylcellulose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Voor witte flessen van polyethyleen met hoge dichtheid: gebruiken binnen 30 dagen na eerste opening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakkingen:
Bewaren beneden 25°C.

Voor witte flessen van polyethyleen met hoge dichtheid:
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tracleer 62,5 mg filmomhulde tabletten

PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakkingen met 14 filmomhulde tabletten.
Dozen bevatten 14, 56 of 112 filmomhulde tabletten.

Witte flessen van polyethyleen met hoge dichtheid met een droogmiddel van silicagel met 56 filmomhulde tabletten.
Dozen bevatten 56 filmomhulde tabletten.

Tracleer 125 mg filmomhulde tabletten

PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakkingen met 14 filmomhulde tabletten.
Dozen bevatten 56 of 112 filmomhulde tabletten.

Witte flessen van polyethyleen met hoge dichtheid met een droogmiddel van silicagel met 56 filmomhulde tabletten.
Dozen bevatten 56 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Tracleer 62,5 mg filmomhulde tabletten

EU/1/02/220/001

EU/1/02/220/002

EU/1/02/220/003

EU/1/02/220/007

Tracleer 125 mg filmomhulde tabletten

EU/1/02/220/004

EU/1/02/220/005

EU/1/02/220/008

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 mei 2002

Datum van laatste verlenging: 20 april 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/02/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tracleer 32 mg dispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk dispergeerbare tablet bevat 32 mg bosentan (als monohydraat).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke dispergeerbare tablet bevat 3,7 mg aspartaam (E951).

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispergeerbare tablet:

Lichtgele tot gebroken witte, klavervormige tabletten, met aan één zijde een ingegroefd kruis en aan de andere zijde een reliëfopdruk met “32”. De dispergeerbare tablet kan in vier gelijke delen worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) om de inspanningscapaciteit en de symptomen te verbeteren bij patiënten met WHO functionele klasse III. Werkzaamheid is aangetoond bij:

- Primaire (idiopathische en erfelijke) pulmonale arteriële hypertensie
- Pulmonale arteriële hypertensie secundair aan systemische sclerose zonder significante interstitiële longziekte
- Pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met aangeboren systemische-naar-pulmonale shunts en Eisenmenger-fysiologie.

Ook bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II zijn verscheidene verbeteringen geconstateerd (zie rubriek 5.1).

Tracleer is ook geïndiceerd voor de vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera en vermindering van aanhoudende digitale ulcera bij patiënten met systemische sclerose (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

De tabletten dienen ‘s ochtends en ‘s avonds oraal te worden ingenomen, met of zonder voedsel.

De dispergeerbare tabletten moeten vóór het inslikken in wat water op een lepel worden gelegd en de vloeistof moet worden geroerd om het oplossen te bevorderen. Vervolgens moet er nog wat water op de lepel worden gedaan en de patiënt moet dit ook doorslikken, om te verzekeren dat al het geneesmiddel wordt toegediend. Indien mogelijk moet de patiënt daarna een glas water drinken om te verzekeren dat

al het geneesmiddel is ingenomen. Indien nodig kan de dispergeerbare tablet worden verdeeld door hem langs de groeven in het oppervlak te breken (zie rubriek 6.6).

De dispergeerbare tablet is alleen bij pediatrie patiënten onderzocht. Een directe vergelijking tussen de biobeschikbaarheid van dispergeerbare tabletten en filmomhulde tabletten, uitgevoerd bij volwassen proefpersonen, liet een lagere blootstelling aan bosentan zien met de dispergeerbare tablet (zie rubriek 5.2). Daarom dient het gebruik van dispergeerbare tabletten bij volwassenen te worden beperkt tot patiënten die de filmomhulde tabletten niet kunnen innemen.

Dosering

Pulmonale arteriële hypertensie

De behandeling mag alleen gestart en gecontroleerd worden door een arts ervaren in de behandeling van PAH.

In de verpakking is een Patiëntenwaarschuwingskaart bijgesloten met belangrijke veiligheidsinformatie waarvan patiënten zich voor en tijdens de behandeling met Tracleer bewust moeten zijn.

Volwassenen

Bij het begin van de behandeling met Tracleer is voor volwassen patiënten de dosis 62,5 mg tweemaal daags gedurende 4 weken, die vervolgens wordt verhoogd tot de onderhoudsdosis van 125 mg tweemaal daags. Dezelfde doseringsaanbevelingen zijn van toepassing bij het hervatten van de behandeling met Tracleer na onderbreking van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Pediatrie patiënten

Farmacokinetische gegevens afkomstig van onderzoek bij kinderen hebben aangetoond dat de plasmaconcentraties van bosentan bij kinderen met PAH van 1 tot 15 jaar oud gemiddeld lager waren dan bij volwassen patiënten en niet werden verhoogd door de dosis Tracleer verder te verhogen dan 2 mg/kg lichaamsgewicht of door de doseringsfrequentie te verhogen van tweemaal daags naar driemaal daags (zie rubriek 5.2). Het is niet waarschijnlijk dat verhoging van de dosis of van de doseringsfrequentie zal resulteren in aanvullende klinische voordelen.

Op basis van deze farmacokinetische resultaten is de aanbevolen aanvangs- en onderhoudsdosis van Tracleer bij kinderen met PAH in de leeftijd van 1 jaar en ouder 2 mg/kg 's ochtends en 's avonds.

Bij pasgeboren kinderen met persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) is het voordeel van bosentan niet aangetoond in de standaardbehandeling. Er kan geen doseringsadvies worden gegeven (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Behandeling in geval van klinische verslechtering van PAH

In het geval van klinische verslechtering (bijv. een afname met minimaal 10% van de afstand die tijdens de 6-minuten looptest is afgelegd ten opzichte van de afstand die voor de start van de behandeling werd afgelegd) ondanks behandeling met Tracleer gedurende minimaal 8 weken (onderhoudsdosis gedurende minimaal 4 weken), moeten andere behandelingen in overweging worden genomen. Sommige patiënten die na 8 weken behandeling met Tracleer niet reageren, kunnen echter positief reageren indien de behandeling nog 4 tot 8 weken wordt voortgezet.

In geval van een late klinische verslechtering ondanks behandeling met Tracleer (d.w.z. na verschillende maanden behandeling), moet de behandeling opnieuw worden beoordeeld. Bij sommige patiënten die niet goed reageren op Tracleer 125 mg tweemaal daags, kan de inspanningscapaciteit licht verbeteren indien de dosering wordt verhoogd tot 250 mg tweemaal daags. De voordelen en risico's moeten zorgvuldig worden afgewogen, rekening houdend met het feit dat de levertoxiciteit dosisafhankelijk is (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Beëindiging van de behandeling

Er is weinig ervaring met het plotseling beëindigen van de behandeling met Tracleer bij patiënten met PAH. Er is geen bewijs voor een acute ‘rebound’ gevonden. Echter, om eventuele schadelijke klinische verslechtering door een mogelijk rebound-effect te voorkomen, dient overwogen te worden de dosis geleidelijk af te bouwen (halvering van de dosis gedurende 3 tot 7 dagen). Een intensieve controle wordt aangeraden tijdens de afbouwperiode.

Indien wordt besloten om de behandeling met Tracleer te beëindigen, dan moet dit geleidelijk gebeuren terwijl een andere behandeling wordt geïntroduceerd.

Systemische sclerose met aanhoudende digitale ulcera

De behandeling mag alleen gestart en gecontroleerd worden door een arts ervaren in de behandeling van systemische sclerose.

In de verpakking is een Patiëntenwaarschuwingskaart bijgesloten met belangrijke veiligheidsinformatie waarvan patiënten zich voor en tijdens de behandeling met Tracleer bewust moeten zijn.

Volwassenen

Bij het begin van de behandeling met Tracleer is de dosis 62,5 mg tweemaal daags gedurende 4 weken, die vervolgens wordt verhoogd tot de onderhoudsdosis van 125 mg tweemaal daags. Dezelfde doseringsaanbevelingen zijn van toepassing bij het hervatten van de behandeling met Tracleer na onderbreking van de behandeling (zie rubriek 4.4).

De ervaring in gecontroleerde klinische onderzoeken in deze indicatie is beperkt tot 6 maanden (zie rubriek 5.1).

De respons van de patiënt op de behandeling en de noodzaak om de behandeling voort te zetten dienen op regelmatige basis te worden geëvalueerd. Er dient een zorgvuldige afweging te worden gemaakt van de voordelen en risico's van de behandeling, waarbij rekening moet worden gehouden met de levertoxiciteit van bosentan (zie rubrieken 4.4. en 4.8).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens betreffende veiligheid en effectiviteit bij patiënten jonger dan 18 jaar. Er zijn geen farmacokinetische gegevens voor Tracleer bij jonge kinderen met deze ziekte.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornissen

Matige tot ernstige leverfunctiestoornissen zijn contra-indicaties voor het gebruik van Tracleer (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2). Aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (d.w.z. Child-Pugh klasse A) (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornissen

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten ouder dan 65 jaar.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Matige tot ernstige leverfunctiestoornis, d.w.z. Child-Pugh klasse B of C (zie rubriek 5.2)

- Uitgangswaarden van leveraminotransferasen, d.w.z. aspartaataminotransferase (AST) en/of alanineaminotransferase (ALT), hoger dan $3 \times$ de bovengrens van normaal (ULN; zie rubriek 4.4)
- Gelijktijdig gebruik van ciclosporine A (zie rubriek 4.5)
- Zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid van Tracleer is niet vastgesteld bij patiënten met ernstige PAH. Als de klinische situatie verslechtert, dient te worden overwogen tot een andere behandeling over te gaan die aanbevolen is in het ernstige stadium van de ziekte (bijv. epoprostenol) (zie rubriek 4.2).

De verhouding tussen de voordelen en risico's van bosentan is niet vastgesteld bij patiënten met een WHO-klasse I functionele status van PAH.

Behandeling met Tracleer mag alleen worden gestart als de systemische systolische bloeddruk hoger is dan 85 mmHg.

Van Tracleer is niet aangetoond dat het een gunstig effect heeft op de genezing van bestaande digitale ulcera.

Leverfunctie

Verhogingen van leveraminotransferasen, d.w.z. aspartaat- en alanineaminotransferase (AST en/of ALT) geassocieerd met bosentan zijn dosisafhankelijk. Veranderingen van leverenzymen doen zich meestal voor binnen de eerste 26 weken van behandeling, maar kunnen ook later tijdens de behandeling optreden (zie rubriek 4.8). Deze verhogingen kunnen gedeeltelijk te wijten zijn aan competitieve remming van de uitscheiding van galzouten uit hepatocyten, maar andere mechanismen, die niet duidelijk zijn vastgesteld, zijn waarschijnlijk ook betrokken bij het ontstaan van een leverfunctiestoornis. Ophoping van bosentan in hepatocyten leidend tot celdood en een mogelijke ernstige beschadiging van de lever of een immunologisch mechanisme, kan niet worden uitgesloten. Het risico op een leverfunctiestoornis kan ook toenemen bij gelijktijdige toediening van bosentan met geneesmiddelen die de pomp betrokken bij het uitscheiden van galzouten remmen, bijv. rifampicine, glibenclamide en ciclosporine A (zie rubriek 4.3 en 4.5), maar hierover zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar.

Leveraminotransferasewaarden moeten worden gemeten vóór het begin van de behandeling en vervolgens elke maand gedurende de behandeling met Tracleer. Bovendien moeten de leveraminotransferasewaarden 2 weken na elke dosisverhoging worden gemeten.

Aanbevelingen in geval van ALT/AST-verhogingen

ALT/AST-waarden	Aanbevelingen voor behandeling en controle
> 3 en $\leq 5 \times$ ULN	De waarde dient te worden bevestigd door een tweede leverfunctietest; indien de waarde is bevestigd, dient per geval te worden besloten tot voortzetting van Tracleer, eventueel met een lagere dosis, of tot beëindiging van het gebruik van Tracleer (zie rubriek 4.2). De aminotransferasewaarden dienen minstens elke 2 weken gecontroleerd te blijven worden. Als de aminotransferasewaarden terugkeren naar het niveau voorafgaand aan de behandeling dient te worden overwogen de behandeling met Tracleer voort te zetten of te hervatten onder de hieronder beschreven voorwaarden.
> 5 en $\leq 8 \times$ ULN	De waarde dient te worden bevestigd door een tweede levertest; indien de waarde is bevestigd, dient de behandeling te worden beëindigd en dienen de aminotransferasewaarden minstens elke 2 weken te worden gecontroleerd. Als de aminotransferasewaarden terugkeren naar het niveau voorafgaand aan de

> 8 × ULN behandeling dient te worden overwogen de behandeling met Tracleer te hervatten onder de hieronder beschreven voorwaarden.
De behandeling met Tracleer moet worden beëindigd en deze mag niet worden hervat.

In het geval van klinische symptomen van leverschade, d.w.z. misselijkheid, overgeven, koorts, buikpijn, geelzucht, ongebruikelijke slaperigheid of moeheid, griepig gevoel (gewrichtspijn, spierpijn, koorts), moet de behandeling met Tracleer worden beëindigd en deze mag niet worden hervat.

Hervatten van de behandeling

Hervatting van de behandeling met Tracleer mag alleen worden overwogen indien de mogelijke voordelen van de behandeling met Tracleer opwegen tegen de mogelijke risico's en wanneer de leveraminotransferasewaarden binnen de niveaus voorafgaand aan de behandeling liggen. Het inwinnen van het advies van een hepatoloog wordt aangeraden. Bij de hervatting moeten de richtlijnen uit rubriek 4.2 worden gevolgd. **Aminotransferasewaarden moeten binnen 3 dagen na de hervatting worden gecontroleerd, vervolgens na 2 weken en daarna overeenkomstig bovengenoemde aanbevelingen.**

ULN = upper limit of normal (bovengrens van normaal)

Hemoglobinegehalte

Behandeling met bosentan wordt geassocieerd met een dosisafhankelijke afname van het hemoglobinegehalte (zie rubriek 4.8). De aan bosentan gerelateerde verlagingen van het hemoglobinegehalte in placebogecontroleerde onderzoeken waren niet progressief en stabiliseerden zich na de eerste 4–12 weken van de behandeling. Er wordt aanbevolen het hemoglobinegehalte te controleren voorafgaand aan de behandeling, elke maand gedurende de eerste vier maanden en daarna elke drie maanden. Als zich een klinisch relevante daling in het hemoglobinegehalte voordoet, dan dient er verdere evaluatie en onderzoek plaats te vinden om de oorzaak en de noodzaak van een specifieke behandeling vast te stellen. In de postmarketingperiode zijn gevallen gerapporteerd van anemie, waarvoor transfusie van rode bloedcellen nodig was (zie rubriek 4.8).

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Aangezien Tracleer hormonale anticonceptie ineffectief kan maken, en rekening houdend met het risico op verergering van pulmonale hypertensie door zwangerschap en de teratogene effecten die zijn waargenomen bij dieren geldt het volgende:

- Bij vrouwen die zwanger kunnen worden mag geen behandeling met Tracleer worden gestart, tenzij zij een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken en het resultaat van de zwangerschapstest vóór de behandeling negatief is
- Tijdens de behandeling met Tracleer kan niet worden volstaan met hormonale anticonceptie als de enige anticonceptiemethode
- Aanbevolen wordt om maandelijks zwangerschapstesten uit te voeren om zwangerschap vroegtijdig te kunnen vaststellen.

Voor aanvullende informatie zie rubrieken 4.5 en 4.6.

Pulmonale veno-occlusieve aandoeningen

Er zijn gevallen gerapporteerd van longoedeem bij gebruik van vaatverwijders (met name prostacyclines) bij patiënten met pulmonale veno-occlusieve aandoeningen. Daarom dient de mogelijkheid van een veno-occlusieve aandoening in aanmerking te worden genomen wanneer symptomen van longoedeem optreden bij patiënten met PAH die worden behandeld met Tracleer. In de postmarketingperiode is in zeldzame gevallen longoedeem gerapporteerd bij met Tracleer behandelde patiënten met een voorlopige diagnose van een pulmonale veno-occlusieve aandoening.

Patiënten met pulmonale arteriële hypertensie en gelijktijdig linkerventrikelfalen

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd bij patiënten met pulmonale hypertensie en gelijktijdige linkerventrikeldisfunctie. Echter, 1 611 patiënten (804 met bosentan en 807 met placebo behandelde patiënten) met ernstig chronisch hartfalen (CHF) werden gedurende gemiddeld 1,5 jaar behandeld in een placebogecontroleerd onderzoek (onderzoek AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). In dit onderzoek werd gedurende de eerste 4–8 weken van de behandeling met bosentan een verhoogd aantal ziekenhuisopnames als gevolg van CHF waargenomen, mogelijk veroorzaakt door vochtretentie. In dit onderzoek uitte vochtretentie zich als een vroege toename van het lichaamsgewicht, een verlaagd hemoglobinegehalte en het vaker optreden van oedeem in de benen. Aan het einde van dit onderzoek was er geen verschil in het totaal aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van hartfalen, noch in mortaliteit, tussen met bosentan en met placebo behandelde patiënten. Dientengevolge wordt aanbevolen om patiënten te controleren op tekenen van vochtretentie (bijv. gewichtstoename), vooral bij patiënten met een gelijktijdige ernstige systolische disfunctie. Indien deze tekenen zich voordoen, wordt aanbevolen een behandeling met diuretica te starten of de dosering van een bestaande behandeling met diuretica te verhogen. Voordat een behandeling met Tracleer wordt gestart, dient bij patiënten met tekenen van vochtretentie een behandeling met diuretica in overweging te worden genomen.

Pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met een HIV-infectie

Er zijn weinig gegevens uit klinische onderzoeken beschikbaar over het gebruik van Tracleer bij patiënten met PAH geassocieerd met een HIV-infectie die zijn behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 5.1). Een interactieonderzoek tussen bosentan en lopinavir+ritonavir bij gezonde mensen toonde verhoogde plasmaconcentraties van bosentan, met de maximum spiegel gedurende de eerste 4 dagen van behandeling (zie rubriek 4.5). Wanneer een behandeling met Tracleer wordt gestart in patiënten die ritonavir-versterkte proteaseremmers nodig hebben, dient de verdraagbaarheid van de patiënt voor Tracleer nauwgezet te worden gecontroleerd met speciale aandacht, aan het begin van de startfase, voor het risico op hypotensie en voor leverfunctietesten. Een toegenomen langetermijnrisico op hepatotoxiciteit en hematologische bijwerkingen kan niet worden uitgesloten wanneer bosentan wordt gebruikt in combinatie met antiretrovirale geneesmiddelen. Gezien de mogelijkheid van interacties die zijn gerelateerd aan het inducerende effect van bosentan op CYP450 (zie rubriek 4.5), waardoor de werkzaamheid van de antiretrovirale therapie kan worden aangetast, moeten deze patiënten ook zorgvuldig worden gecontroleerd op hun HIV-infectie.

Pulmonale hypertensie secundair aan chronisch obstructief longlijden (COPD)

De veiligheid en verdraagbaarheid van bosentan zijn onderzocht in een verkennend, niet-gecontroleerd onderzoek van 12 weken bij 11 patiënten met pulmonale hypertensie secundair aan ernstige COPD (stadium III van GOLD-classificatie). Daarbij werden een toename van minuutventilatie en een afname van zuurstofverzadiging waargenomen, en de meest voorkomende ongewenste bijwerking was dyspneu, die verdween bij stopzetting van het gebruik van bosentan.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van Tracleer en ciclosporine A is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van Tracleer en glibenclamide, fluconazol en rifampicine wordt niet aanbevolen. Voor aanvullende informatie zie rubriek 4.5.

Het gelijktijdig gebruik van zowel een CYP3A4-remmer als een CYP2C9-remmer met Tracleer moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Hulpstof

Tracleer 32 mg dispergeerbare tabletten bevatten een bron van fenylalanine (aspartaam – E951). Dit kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie. Er zijn geen non-klinische of klinische gegevens beschikbaar ter beoordeling van het gebruik van aspartaam bij zuigelingen jonger dan 12 weken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bosentan induceert de cytochroom P450 (CYP)-iso-enzymen CYP2C9 en CYP3A4. *In vitro*-gegevens suggereren ook een inductie van CYP2C19. Daarom zullen de plasmaconcentraties van stoffen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd, afnemen bij gelijktijdige toediening van Tracleer. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijk veranderde werkzaamheid van geneesmiddelen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd. De dosering van deze geneesmiddelen dient wellicht te worden aangepast bij de start, dosisaanpassing of beëindiging van de gelijktijdige behandeling met Tracleer.

Bosentan wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 en CYP3A4. Remming van deze iso-enzymen kan de plasmaconcentratie van bosentan verhogen (zie ketoconazol). De invloed van CYP2C9-remmers op de bosentan-concentratie is niet onderzocht. De combinatie dient voorzichtig te worden gebruikt.

Fluconazol en andere remmers van zowel CYP2C9 als CYP3A4: Gelijktijdige toediening van fluconazol, dat vooral CYP2C9 maar tot op zekere hoogte ook CYP3A4 remt, kan tot sterk verhoogde plasmaconcentraties van bosentan leiden. De combinatie wordt niet aanbevolen. Om dezelfde reden wordt de gelijktijdige toediening van Tracleer met zowel een sterke CYP3A4-remmer (zoals ketoconazol, itraconazol of ritonavir) als een CYP2C9-remmer (zoals voriconazol) niet aanbevolen.

Ciclosporine A: Gelijktijdige toediening van Tracleer en ciclosporine A (een calcineurine-remmer) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Na gelijktijdige toediening waren de aanvankelijke dalspiegels van bosentan ongeveer 30 keer hoger dan na toediening van alleen bosentan. In de plateau fase waren de plasmaconcentraties 3 tot 4 maal hoger dan na toediening van alleen bosentan. Het mechanisme van deze interactie is zeer waarschijnlijk inhibitie van transporteiwit-gemedieerde opname van bosentan in hepatocyten door ciclosporine. De bloedconcentraties van ciclosporine A (een CYP3A4-substraat) waren met ongeveer 50% gedaald. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van CYP3A4 door bosentan.

Tacrolimus, sirolimus: Er is bij mensen geen onderzoek verricht naar gelijktijdige toediening van tacrolimus of sirolimus en Tracleer, maar gelijktijdig gebruik van tacrolimus of sirolimus en Tracleer kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van bosentan, naar analogie van gelijktijdige toediening met ciclosporine A. Gelijktijdig gebruik van Tracleer kan de plasmaconcentraties van tacrolimus en sirolimus verlagen. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van Tracleer en tacrolimus of sirolimus niet aangeraden. Patiënten waarbij de combinatie noodzakelijk is, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op bijwerkingen geassocieerd met Tracleer en op de concentratie van tacrolimus en sirolimus in het bloed.

Glibenclamide: Gelijktijdige toediening van bosentan 125 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen verminderde de plasmaconcentraties van glibenclamide (een CYP3A4-substraat) met 40%, met een mogelijke significante afname van het bloedglucoseverlagend effect. De plasmaconcentraties van bosentan daalden ook, met 29%. Bovendien is een toegenomen incidentie van verhoogde aminotransferasen waargenomen bij patiënten die gelijktijdig met beide geneesmiddelen werden behandeld. Zowel glibenclamide als bosentan remmen de pomp betrokken bij het uitscheiden van galzouten en dit zou de verhoogde aminotransferasen kunnen verklaren. Deze combinatie dient niet te worden gebruikt. Er zijn geen gegevens beschikbaar over interacties met andere sulfonylureum-derivaten.

Rifampicine: Bij 9 gezonde vrijwilligers resulteerde de gelijktijdige toediening gedurende 7 dagen van bosentan 125 mg tweemaal daags met rifampicine, een krachtige inductor van CYP2C9 en CYP3A4, in een verlaging van de plasmaconcentraties van bosentan met 58%, en deze daling bedroeg in een enkel geval bijna 90%. Een significant verminderd effect van bosentan wordt daarom verwacht indien het middel gelijktijdig met rifampicine wordt toegediend. Gelijktijdig gebruik van Tracleer en rifampicine wordt niet aanbevolen. Gegevens over andere CYP3A4-inductoren (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en sint-janskruid) ontbreken, maar naar verwachting zal gelijktijdige toediening leiden tot een

lagere systemische blootstelling aan bosentan. Een klinisch significante afname van de werkzaamheid kan niet worden uitgesloten.

Lopinavir+ritonavir (en andere met ritonavir versterkte proteaseremmers): Gelijktijdige toediening van bosentan 125 mg tweemaal daags en lopinavir+ritonavir 400+100 mg tweemaal daags gedurende 9,5 dag bij gezonde vrijwilligers resulteerde in aanvankelijke plasmadalspiegels van bosentan ongeveer 48 maal hoger dan na toediening van alleen bosentan. Op dag 9 waren de bosentanplasmaconcentraties ongeveer 5 maal hoger dan na toediening van alleen bosentan. Inhibitie door ritonavir van transporteiwit-gemedieerde opname in hepatocyten en van CYP3A4, waardoor de klaring van bosentan wordt verminderd, is waarschijnlijk de oorzaak van deze interactie. Bij gelijktijdige toediening met lopinavir+ritonavir of andere ritonavir-versterkte proteaseremmers dient de verdraagbaarheid van de patiënt voor Tracleer te worden gecontroleerd.

Gelijktijdige toediening van bosentan gedurende 9,5 dag verminderde de plasmablootstelling aan lopinavir en ritonavir in een klinisch niet-significante mate (met respectievelijk ongeveer 14% en 17%). Echter, het is mogelijk dat de inductie door bosentan niet volledig was, waardoor een verdere afname van proteaseremmers niet kan worden uitgesloten. Passende controle van de HIV-behandeling wordt aanbevolen. Vergelijkbare effecten kunnen worden verwacht bij andere ritonavir-versterkte proteaseremmers (zie rubriek 4.4).

Andere antiretrovirale middelen: Specifieke aanbevelingen voor andere beschikbare antiretrovirale middelen kunnen niet worden gedaan vanwege gebrek aan gegevens. Vanwege de duidelijke hepatotoxiciteit van nevirapine, welke kan accumuleren met de levertoxiciteit van bosentan, wordt deze combinatie niet aanbevolen.

Hormonale anticonceptiva: Gelijktijdige toediening van bosentan 125 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen met een enkelvoudige dosis van een oraal anticonceptiemiddel dat norethisteron 1 mg + ethinylestradiol 35 microgram bevatte, verminderde de AUC van norethisteron en ethinylestradiol met respectievelijk 14% en 31%. Echter, bij individuele vrijwilligers nam de blootstelling af tot respectievelijk 56% en 66%. Daarom wordt hormonale anticonceptie alleen, onafhankelijk van de toedieningsroute (oraal, injectie, transdermaal of implantaat), niet beschouwd als een betrouwbare anticonceptiemethode (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Warfarine: Gelijktijdige toediening van bosentan 500 mg tweemaal daags gedurende zes dagen verminderde de plasmaconcentraties van S-warfarine (een CYP2C9-substraat) en van R-warfarine (een CYP3A4-substraat) met respectievelijk 29% en 38%. Klinische ervaring met gelijktijdige toediening van bosentan en warfarine bij patiënten met PAH had geen klinisch relevante veranderingen tot gevolg voor de 'International Normalised Ratio' (INR) of de warfarine-dosering (uitgangswaarde versus einde van de klinische onderzoeken). Bovendien was het aantal keren dat de dosering van warfarine tijdens het onderzoek werd aangepast vanwege INR-veranderingen of bijwerkingen gelijk bij patiënten die met bosentan of placebo werden behandeld. Een dosisaanpassing van warfarine en gelijksoortige orale bloedverdunningsmiddelen bij de start van de behandeling met bosentan is niet noodzakelijk, maar een intensievere controle van de INR wordt aanbevolen, met name bij aanvang van de behandeling en na de verhoging tot de onderhoudsdosis.

Simvastatine: Gelijktijdige toediening van bosentan 125 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen verminderde de plasmaconcentraties van simvastatine (een CYP3A4-substraat) en zijn actieve metaboliet simvastatinezuur (een bèta-hydroxyverbinding) met respectievelijk 34% en 46%. De plasmaconcentraties van bosentan werden niet beïnvloed door de gelijktijdige toediening van simvastatine. Controle van de cholesterolspiegels en daarna een dosisaanpassing dienen te worden overwogen.

Ketoconazol: Gelijktijdige toediening gedurende 6 dagen van bosentan 62,5 mg tweemaal daags met ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer, veroorzaakte ongeveer een verdubbeling van de plasmaconcentraties van bosentan. Een aanpassing van de dosis Tracleer wordt niet noodzakelijk geacht. Hoewel niet aangetoond in *in-vivo*-onderzoeken, kunnen vergelijkbare verhogingen in de

plasmaconcentraties van bosentan worden verwacht bij andere sterke CYP3A4-remmers (zoals itraconazol of ritonavir). Bij patiënten die trage CYP2C9-metaboliseerders zijn, kan de gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer echter leiden tot een sterkere toename van de bosentanconcentraties, hetgeen mogelijk schadelijke bijwerkingen tot gevolg heeft.

Epoprostenol: Er is een beperkte hoeveelheid gegevens verkregen tijdens een onderzoek (AC-052-356 [BREATHE-3]) waarin 10 pediatrie patiënten een combinatie van bosentan en epoprostenol kregen toegediend. Deze gegevens lijken aan te tonen dat na zowel enkelvoudige als meervoudige toediening, de C_{max} - en AUC-waarden van bosentan gelijk zijn bij patiënten met of zonder continue infusie van epoprostenol (zie rubriek 5.1).

Sildenafil: Gelijktijdige toediening gedurende 6 dagen van bosentan 125 mg tweemaal daags (steady state) en sildenafil 80 mg driemaal daags (in steady state) bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een verlaging van de AUC van sildenafil met 63% en in een verhoging van de AUC van bosentan met 50%. Bij gelijktijdige toediening is voorzichtigheid geboden.

Tadalafil: Bosentan (125 mg tweemaal daags) verlaagde de systemische blootstelling aan tadalafil (40 mg eenmaal daags) met 42% en C_{max} met 27% na gelijktijdige toediening van meerdere doses. Tadalafil had geen invloed op de blootstelling (AUC en C_{max}) van bosentan of de metabolieten ervan.

Digoxine: Gelijktijdige toediening gedurende 7 dagen van bosentan 500 mg tweemaal daags met digoxine verminderde de AUC, C_{max} en C_{min} van digoxine met respectievelijk 12%, 9% en 23%. Inductie van P-glycoproteïne is mogelijk het mechanisme voor deze interactie. Het is onwaarschijnlijk dat deze interactie een klinische relevantie heeft.

Pediatrie patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (teratogeniciteit, embryotoxiciteit; zie rubriek 5.3). Er zijn geen betrouwbare gegevens over het gebruik van Tracleer bij zwangere vrouwen. Het potentiële risico voor de mens is nog niet bekend. Tracleer is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Voordat met Tracleer wordt gestart bij vrouwen die zwanger kunnen worden dient te worden vastgesteld dat er geen sprake is van zwangerschap, dient adequate voorlichting te worden gegeven over betrouwbare anticonceptiemethoden en dient betrouwbare anticonceptie te worden gestart. Patiënten en voorschrijvers dienen zich te realiseren dat Tracleer, vanwege mogelijke farmacokinetische interacties, hormonale anticonceptiva ineffectief kan maken (zie rubriek 4.5). Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden hormonale anticonceptiva (waaronder orale, injecteerbare, transdermale of implanteerbare anticonceptiva) niet als enige anticonceptiemethode gebruiken, maar moeten zij een aanvullende of alternatieve betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken. Bij enige twijfel over het te geven anticonceptieadvies aan de individuele patiënt wordt aangeraden een gynaecoloog te raadplegen. Vanwege het risico op falen van hormonale anticonceptie bij behandeling met Tracleer en vanwege het risico op ernstige verergering van de pulmonale hypertensie door zwangerschap wordt aangeraden maandelijks zwangerschapstesten uit te voeren om zwangerschap vroegtijdig te kunnen vaststellen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of bosentan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Borstvoeding wordt niet aangeraden gedurende de behandeling met Tracleer.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoeken toonden effecten op de testes (zie rubriek 5.3). In een klinisch onderzoek naar de effecten van bosentan op het functioneren van de testikels bij mannelijke PAH-patiënten vertoonden 6 van de 24 patiënten (25%) een verminderde spermaconcentratie van minstens 50% na 6 maanden behandeling met bosentan ten opzichte van de uitgangswaarde. Op grond van deze bevindingen en preklinische gegevens kan niet worden uitgesloten dat bosentan een nadelig effect op de spermatogenese bij mannen kan hebben. Bij mannelijke kinderen kan een langetermijneffect op de vruchtbaarheid na behandeling met bosentan niet worden uitgesloten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen specifieke onderzoeken verricht om het directe effect van Tracleer op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen vast te stellen. Tracleer kan echter hypotensie veroorzaken, met symptomen van duizeligheid, wazig zien of syncope die van invloed kunnen zijn op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In 20 placebogecontroleerde onderzoeken, voor uiteenlopende therapeutische indicaties, werden in totaal 2 486 patiënten behandeld met bosentan in dagelijkse doseringen van 100 mg tot 2 000 mg, en 1 838 patiënten met placebo. De gemiddelde duur van de behandeling was 45 weken. Bijwerkingen werden gedefinieerd als voorvallen die bij ten minste 1% van de patiënten met bosentan voorkwamen en met een frequentie van ten minste 0,5% meer dan bij placebo. De meest frequente bijwerkingen zijn hoofdpijn (11,5%), oedeem/vochtretentie (13,2%), abnormale leverfunctietest (10,9%) en anemie/afname van hemoglobine (9,9%).

Behandeling met bosentan wordt geassocieerd met dosisafhankelijke verhogingen van leveraminotransferasen en dalingen in het hemoglobinegehalte (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen die zijn waargenomen in 20 placebogecontroleerde onderzoeken en tijdens ervaring opgedaan in de postmarketingperiode met bosentan zijn gerangschikt naar frequentie, waarbij gebruik wordt gemaakt van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1\ 000$); zeer zelden ($< 1/10\ 000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Er zijn geen klinisch relevante verschillen in bijwerkingen waargenomen tussen de algehele dataset en de goedgekeurde indicaties.

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Anemie, hemoglobine verlaagd (zie rubriek 4.4)
	Niet bekend	Anemie of hemoglobine verlaagd waarbij transfusie van rode bloedcellen nodig is ¹
	Soms	Trombocytopenie ¹
	Soms	Neutropenie, leukopenie ¹
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheidsreacties (waaronder dermatitis, pruritus en rash) ²

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
	Zelden	Anafylaxie en/of angio-oedeem ¹
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn ³
	Vaak	Syncope ^{1, 4}
Oogaandoeningen	Niet bekend	Wazig zien ¹
Hartaandoeningen	Vaak	Palpitaties ^{1, 4}
Bloedvataandoeningen	Vaak	Overmatig blozen
	Vaak	Hypotensie ^{1, 4}
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Neusverstopping
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Gastro-oesofageale refluxziekte Diarree
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Abnormale leverfunctietest (zie rubriek 4.4)
	Soms	Verhoogde aminotransferasen geassocieerd met hepatitis (met inbegrip van mogelijke exacerbatie van onderliggende hepatitis) en/of geelzucht ¹ (zie rubriek 4.4)
	Zelden	Levercirrose, leverfalen ¹
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Erytheem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Oedeem, vochtretentie ⁵

¹ Gegevens uit ervaring opgedaan tijdens de postmarketingperiode, frequenties zijn gebaseerd op statistische modellen aan de hand van gegevens uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

² Overgevoeligheidsreacties werden gemeld bij 9,9% van de patiënten die werden behandeld met bosentan en bij 9,1% van de patiënten die werden behandeld met placebo.

³ Hoofdpijn werd gemeld bij 11,5% van de patiënten die werden behandeld met bosentan en bij 9,8% van de patiënten die werden behandeld met placebo.

⁴ Deze soorten reacties kunnen tevens verband houden met de onderliggende ziekte.

⁵ Oedeem of vochtretentie werd gemeld bij 13,2% van de patiënten die werden behandeld met bosentan en bij 10,9% van de patiënten die werden behandeld met placebo.

In de postmarketingperiode werden zeldzame gevallen van onverklaarde levercirrose gerapporteerd na een langdurige behandeling met Tracleer bij patiënten met meerdere comorbiditeiten en behandelingen met geneesmiddelen. Er zijn tevens zeldzame meldingen van leverfalen geweest. Deze gevallen benadrukken het belang van een strikte naleving van de maandelijkse controle van de leverfunctie gedurende de behandeling met Tracleer (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Niet-gecontroleerde klinische onderzoeken bij pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel in het eerste niet-gecontroleerde onderzoek bij pediatrische patiënten dat was uitgevoerd met de filmomhulde tablet (BREATHE-3: n = 19, mediane leeftijd 10 jaar [bereik 3-15 jaar], open-label, bosentan 2 mg/kg tweemaal daags; behandelingsduur 12 weken) was ongeveer gelijk aan het profiel dat werd waargenomen in de hoofdonderzoeken bij volwassen patiënten met PAH. In BREATHE-3 waren de vaakst voorkomende bijwerkingen overmatig blozen (21%), hoofdpijn en abnormale leverfunctietest (beide 16%).

Een samengevoegde analyse van niet-gecontroleerde onderzoeken bij pediatrische patiënten met PAH met de disperseerbare tabletformulering van 32 mg bosentan (FUTURE 1/2, FUTURE 3/extensie)

omvatte in totaal 100 kinderen die werden behandeld met bosentan 2 mg/kg tweemaal daags (n = 33), 2 mg/kg driemaal daags (n = 31), of 4 mg/kg tweemaal daags (n = 36). Bij opname in de onderzoeken waren zes patiënten tussen de 3 maanden en 1 jaar oud, 15 kinderen tussen de 1 en minder dan 2 jaar oud, en 79 tussen de 2 en 12 jaar oud. De mediane duur van de behandeling was 71,8 weken (bereik 0,4-258 weken).

Het veiligheidsprofiel in deze samengevoegde analyse van niet-gecontroleerde onderzoeken bij pediatrie patiënten was ongeveer gelijk aan het profiel dat werd waargenomen in de hoofdonderzoeken bij volwassen patiënten met PAH, behalve voor infecties, die vaker werden gemeld dan bij volwassenen (69,0% versus 41,3%). Dit verschil in frequentie van infectie kan gedeeltelijk te wijten zijn aan de langere mediane blootstelling aan de behandeling in de pediatrie groep (mediaan 71,8 weken) in vergelijking met de groep volwassenen (mediaan 17,4 weken). De meest frequente bijwerkingen waren bovenste luchtweginfecties (25%), pulmonale (arteriële) hypertensie (20%), nasofaryngitis (17%), pyrexie (15%), braken (13%), bronchitis (10%), abdominale pijn (10%) en diarree (10%). Er was geen relevant verschil in frequenties van bijwerkingen tussen patiënten boven en onder de leeftijd van 2 jaar; dit is echter gebaseerd op slechts 21 kinderen jonger dan 2 jaar, waarvan 6 patiënten tussen 3 maanden tot 1 jaar oud. De bijwerkingen leverafwijkingen en bloedarmoede/verlaagd hemoglobine traden op in respectievelijk 9% en 5% van de patiënten.

In een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij PPHN patiënten (FUTURE 4) werden in totaal 13 pasgeborenen behandeld met een dosering van 2 mg/kg tweemaal daags van de dispergeerbare tabletformulering van bosentan (8 patiënten kregen placebo). De mediane behandelingsduur met bosentan en placebo was respectievelijk 4,5 dagen (bereik 0,5-10,0 dagen) en 4,0 dagen (bereik 2,5-6,5 dagen). De meest voorkomende bijwerkingen bij de met bosentan en met placebo behandelde patiënten waren anemie of verlaagd hemoglobine (respectievelijk 7 en 2 patiënten), gegeneraliseerd oedeem (respectievelijk 3 en 0 patiënten), en braken (respectievelijk 2 en 0 patiënten).

Laboratoriumafwijkingen

Afwijkingen bij leverfunctieonderzoek

Dosisafhankelijke verhogingen in leveraminotransferasen deden zich tijdens het klinische programma in het algemeen voor gedurende de eerste 26 weken van de behandeling, ontwikkelden zich meestal geleidelijk en waren meestal zonder symptomen. In de postmarketingperiode zijn zeldzame gevallen van levercirrose en leverfalen gerapporteerd.

Het mechanisme van deze bijwerking is onduidelijk. Deze verhogingen in aminotransferasen kunnen spontaan verdwijnen bij voortzetting van de behandeling met de onderhoudsdosis van Tracleer of na een dosisverlaging, maar onderbreking of beëindiging van de behandeling kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).

In de 20 geïntegreerde placebogecontroleerde onderzoeken werden verhogingen in leveraminotransferasen $\geq 3 \times \text{ULN}$ waargenomen bij 11,2% van de met bosentan behandelde patiënten vergeleken met 2,4% van de met placebo behandelde patiënten. Verhogingen tot $\geq 8 \times \text{ULN}$ werden waargenomen bij 3,6% van de met bosentan behandelde patiënten en bij 0,4% van de met placebo behandelde patiënten. Verhoogde aminotransferasen werden geassocieerd met een verhoging van het bilirubinegehalte ($\geq 2 \times \text{ULN}$) zonder tekenen van galwegobstructie bij 0,2% (5 patiënten) die werden behandeld met bosentan en bij 0,3% (6 patiënten) die werden behandeld met placebo.

In de samengevoegde analyse van 100 kinderen met PAH uit de niet-gecontroleerde onderzoeken bij pediatrie patiënten FUTURE 1/2 en FUTURE 3/extensie werden bij 2% van de patiënten verhogingen van leveraminotransferasen van $\geq 3 \times \text{ULN}$ waargenomen.

In het FUTURE 4 onderzoek met 13 pasgeborenen met PPHN die werden behandeld met 2 mg/kg bosentan tweemaal daags gedurende minder dan 10 dagen (bereik 0,5-10,0 dagen) waren er tijdens de

behandeling geen gevallen van leveraminotransferasen $\geq 3 \times \text{ULN}$, maar één geval van hepatitis trad op 3 dagen na het einde van behandeling met bosentan.

Hemoglobine

In de placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassenen werd een afname van het hemoglobinegehalte tot minder dan 10 g/dl (6,25 mmol/l) ten opzichte van de uitgangswaarde gemeld voor 8,0% van de met bosentan behandelde patiënten en 3,9% van de met placebo behandelde patiënten (zie rubriek 4.4).

In de samengevoegde analyse van 100 kinderen met PAH uit de niet-gecontroleerde onderzoeken bij pediatrie patiënten FUTURE 1/2 en FUTURE 3/extensie werd een afname van het hemoglobinegehalte tot minder dan 10 g/dl (6,25 mmol/l) ten opzichte van de uitgangswaarde gemeld voor 10,0% van de patiënten. Er was geen afname tot minder dan 8 g/dl (5 mmol/l).

In het FUTURE 4 onderzoek ondervonden 6 van de 13 met bosentan behandelde pasgeborenen met PPHN een afname van het hemoglobinegehalte van binnen de referentiewaarden in de uitgangssituatie tot beneden de ondergrens van normaal tijdens de behandeling.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie
Postbus 97

1000 BRUSSEL Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Bosentan is als enkelvoudige dosis tot 2 400 mg toegediend aan gezonde vrijwilligers en tot 2 000 mg/dag gedurende 2 maanden bij patiënten met een andere ziekte dan pulmonale arteriële hypertensie. De meest voorkomende bijwerking was lichte tot matige hoofdpijn.

Een zeer grote overdosering kan resulteren in duidelijke hypotensie waarvoor actieve cardiovasculaire ondersteuning nodig is. In de postmarketingperiode is één casus gerapporteerd van een mannelijke adolescent met een overdosis van 10 000 mg Tracleer. Hij had symptomen van misselijkheid, braken, hypotensie, duizeligheid, zweten en wazig zien. Met bloeddruk-ondersteunende maatregelen herstelde hij volledig binnen 24 uur. NB: bosentan wordt niet verwijderd door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antihypertensiva, ATC-code: C02KX01

Werkingsmechanisme

Bosentan is een dubbele endotheline-receptorantagonist (ERA) met affiniteit voor zowel endotheline A- als B- (ET_A- en ET_B-) receptoren. Bosentan vermindert zowel de pulmonale als de systemische vaatweerstand en dit resulteert in een verhoogd hartminuutvolume zonder de hartslag te versnellen.

Het neurohormoon endotheline-1 (ET-1) is een van de krachtigste bekende vasoconstrictoren en kan fibrose, celproliferatie, hypertrofie en remodelering van het hart bevorderen en is pro-inflammatoir. Deze effecten worden gemedieerd door de binding van endotheline aan ET_A- en ET_B-receptoren die zich bevinden in het endotheel en vasculaire gladde spiercellen. ET-1-concentraties in weefsels en plasma zijn verhoogd in een aantal aandoeningen van het hart en vaatstelsel en aandoeningen van het bindweefsel, waaronder PAH, systemische sclerose, acuut en chronisch hartfalen, myocardiale ischemie, systemische hypertensie en atherosclerose. Dit suggereert een rol van ET-1 in de pathologie van deze aandoeningen. Bij PAH en hartfalen, in de afwezigheid van blokkade van endothelinereceptoren, zijn verhoogde ET-1-concentraties sterk gecorreleerd met de ernst en prognose van deze ziekten.

Bosentan is competitief met het binden van ET-1- en andere ET-peptiden aan zowel ET_A- als ET_B-receptoren, met een iets hogere affiniteit voor ET_A-receptoren ($K_i = 4,1\text{--}43$ nanomolair) dan voor ET_B-receptoren ($K_i = 38\text{--}730$ nanomolair). Bosentan blokkeert specifiek ET-receptoren en bindt niet aan andere receptoren.

Werkzaamheid

Diermodellen

In diermodellen van pulmonale hypertensie werd door chronische orale toediening van bosentan de pulmonale vasculaire weerstand verminderd en de hypertrofie van de longvaten en het rechterhartventrikel tegengegaan. In een diermodel van longfibrose verminderde bosentan de afzetting van collageen in de longen.

Werkzaamheid bij volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie

Twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebogecontroleerde onderzoeken zijn uitgevoerd bij 32 (onderzoek AC-052-351) en 213 (onderzoek AC-052-352 [BREATHE-1]) volwassen patiënten met ernstige (WHO functionele klasse III–IV) PAH (primaire pulmonale hypertensie of pulmonale hypertensie secundair aan voornamelijk systemische sclerose). Na 4 weken behandeling met bosentan 62,5 mg tweemaal daags waren de onderzochte onderhoudsdoses in deze onderzoeken 125 mg tweemaal daags in AC-052-351, en 125 mg tweemaal daags en 250 mg tweemaal daags in AC-052-352.

Bosentan werd toegevoegd aan de behandeling die patiënten op dat moment ontvingen, welke kon bestaan uit een combinatie van anticoagulantia, vaatverwijders (bijv. calciumantagonisten), diuretica, zuurstof en digoxine, maar niet epoprostenol. De controle was placebo plus de behandeling op dat moment.

Het primaire eindpunt voor elk onderzoek was de verandering in de gelopen afstand in 6 minuten na 12 weken in het eerste onderzoek en na 16 weken in het tweede onderzoek. In beide onderzoeken resulteerde de behandeling met bosentan in een significante toename van de inspanningscapaciteit. De placebocorrigeerde toename van de gelopen afstand vergeleken met de uitgangswaarde bedroeg respectievelijk 76 meter ($p = 0,02$; t-test) en 44 meter ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U-test) bij het primaire eindpunt van elk onderzoek. De verschillen tussen de groepen die 125 mg tweemaal daags en 250 mg tweemaal daags ontvingen, waren niet statistisch significant, maar er was een trend zichtbaar dat de inspanningscapaciteit in de groep behandeld met 250 mg tweemaal daags verbeterde.

De verbetering in gelopen afstand werd zichtbaar na 4 weken behandeling, was duidelijk aantoonbaar na 8 weken behandeling en bleef behouden gedurende 28 weken dubbelblinde behandeling in een subpopulatie van patiënten.

In een retrospectieve responderanalyse op basis van verandering in de gelopen afstand, WHO functionele klasse en kortademigheid van de 95 patiënten gerandomiseerd op bosentan 125 mg tweemaal daags in de placebogecontroleerde onderzoeken, bleek na 8 weken dat 66 patiënten verbeterd waren, 22 stabiel waren en 7 verslechterd waren. Ten opzichte van de uitgangswaarde waren 6 van de 22 patiënten die na 8 weken stabiel waren, na 12/16 weken verbeterd en 4 verslechterd. Ten opzichte van de uitgangswaarde verbeterden na 12/16 weken 3 van de 7 patiënten die verslechterd waren na 8 weken, en 4 verslechterden.

Invasieve hemodynamische parameters werden alleen in het eerste onderzoek gemeten. Behandeling met bosentan leidde tot een significante toename van de cardiale index, geassocieerd met een significante afname van de longslagaderdruk, pulmonale vaatweerstand en gemiddelde rechterkamerdruk.

Een vermindering van symptomen van PAH werd waargenomen na behandeling met bosentan. Meting van kortademigheid tijdens looptesten liet een verbetering zien bij patiënten die met bosentan werden behandeld. In het AC-052-352-onderzoek werd 92% van de 213 patiënten voorafgaand aan de behandeling geclassificeerd als WHO functionele klasse III en 8% als klasse IV. Behandeling met bosentan leidde in 42,4% van de patiënten (placebo 30,4%) tot een verbetering in de WHO functionele klasse. De totale verandering in de WHO functionele klasse tijdens beide onderzoeken was significant beter voor patiënten die met bosentan werden behandeld dan voor patiënten die met de placebo werden behandeld. De behandeling met bosentan liet na 28 weken een significante vermindering in het percentage van de klinische achteruitgang zien ten opzichte van placebo (respectievelijk 10,7% en 37,1%; $p = 0,0015$).

In een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, placebogecontroleerd onderzoek (AC-052-364 [EARLY]) kregen 185 patiënten met PAH WHO functionele klasse II (gemiddelde afgelegde afstand bij de 6-minutenlooptest was 435 meter in de uitgangssituatie) gedurende 4 weken bosentan 62,5 mg tweemaal daags gevolgd door 6 maanden bosentan 125 mg tweemaal daags ($n = 93$) of placebo ($n = 92$). De deelnemende patiënten waren ofwel nog niet eerder voor PAH behandeld ($n = 156$) ofwel volgden een behandeling met een stabiele dosis sildenafil ($n = 29$). De co-primaire eindpunten waren de procentuele verandering in de pulmonale vaatweerstand (PVR) ten opzichte van de uitgangssituatie en de verandering in de afgelegde afstand bij de 6-minutenlooptest van de uitgangssituatie tot maand 6 ten opzichte van placebo. In de onderstaande tabel zijn de vooraf gespecificeerde protocolanalyses weergegeven.

	PVR (dyn.sec/cm ⁵)		Afgelegde afstand bij 6-minutenlooptest (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Uitgangssituatie; gemiddelde (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Veranderingen ten opzichte van de uitgangssituatie; gemiddelde (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Effecten van de behandeling	-22,6%		19	
95% BL	-34, -10		-4, 42	
p-waarde	< 0,0001		0,0758	

BL = betrouwbaarheidslimiet; PVR = pulmonale vaatweerstand; SD = standaarddeviatie.

Behandeling met bosentan ging gepaard met een mindere mate van klinische verslechtering, gedefinieerd als samenstel van symptomatische progressie, ziekenhuisopname voor PAH en overlijden, ten opzichte van de placebogroep (proportionele risicoverlaging 77%, 95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 20-94%, $p = 0,0114$). Het effect van de behandeling kwam voort uit een verbetering in de component symptomatische progressie. In de bosentan-groep moest één patiënt in het ziekenhuis worden opgenomen gerelateerd aan verslechtering van PAH en in de placebogroep drie patiënten. In elke behandelgroep overleed slechts één patiënt tijdens de 6 maanden durende, dubbelblinde

onderzoeksperiode en daarom kunnen er geen conclusies worden getrokken met betrekking tot de overleving.

Langetermijngegevens zijn verkregen van alle 173 patiënten die met bosentan waren behandeld in de gecontroleerde fase en/of waren overgegaan van placebo naar bosentan in de open-label extensiefase van het EARLY onderzoek. De gemiddelde duur van de blootstelling aan de behandeling met bosentan was $3,6 \pm 1,8$ jaar (maximum 6,1 jaar), waarbij 73% van de patiënten gedurende ten minste 3 jaar werd behandeld en 62% gedurende ten minste 4 jaar. In de open-label extensie konden de patiënten zo nodig aanvullende PAH behandeling krijgen. Bij de meerderheid van de patiënten (61%) werd de diagnose idiopathische of erfelijke PAH gesteld. Over het geheel genomen bleef 78% van de patiënten in WHO functionele klasse II. Kaplan-Meier-schattingen van overleving waren 3 en 4 jaar na het begin van de behandeling respectievelijk 90% en 85%. Op dezelfde tijdstippen bleven 88% en 79% van de patiënten gevrijwaard van verslechtering van PAH (gedefinieerd als dood wegens welke oorzaak dan ook, longtransplantatie, atrium septostomie of het beginnen met behandeling met intraveneus of subcutaan prostanoiden). De relatieve bijdragen van voorafgaande behandeling met placebo in de dubbelblinde fase en van andere geneesmiddelen waarmee werd begonnen tijdens de open-label extensiefase zijn onbekend.

In een prospectief, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (AC-052-405 [BREATHE-5]) kregen patiënten met PAH WHO functionele klasse III en Eisenmenger-fysiologie geassocieerd met een aangeboren hartafwijking gedurende 4 weken tweemaal daags 62,5 mg bosentan toegediend, gevolgd door tweemaal daags 125 mg gedurende 12 weken ($n = 37$, van wie er 31 een voornamelijk rechts-linkse, bidirectionele shunt hadden). Het primaire doel was om aan te tonen dat bosentan niet leidde tot verergering van hypoxemie. Na 16 weken was de gemiddelde zuurstofsaturatie in de bosentan-groep gestegen met 1,0% (95% BI -0,7%–2,8%) ten opzichte van de placebogroep ($n = 17$), waarmee werd aangetoond dat bosentan niet leidde tot verergering van hypoxemie. De gemiddelde pulmonale vaatweerstand was in de bosentan-groep significant afgenomen (waarbij met name een effect werd waargenomen bij de subgroep van patiënten met een bidirectionele intracardiale shunt). Na 16 weken bedroeg de gemiddelde placebocorrigeerde toename van de tijdens de 6-minuten looptest afgelegde afstand 53 meter ($p = 0,0079$), hetgeen de verbetering van de inspanningscapaciteit weergeeft. In de 24 weken durende open-label extensiefase (AC-052-409) van het BREATHE-5 onderzoek bleven 26 patiënten bosentan gebruiken (gemiddelde duur van de behandeling = $24,4 \pm 2,0$ weken) waarbij in het algemeen de werkzaamheid aanhield.

Een open-label, niet-vergelijkend onderzoek (AC-052-362 [BREATHE-4]) is uitgevoerd bij 16 patiënten met PAH WHO functionele klasse III geassocieerd met een HIV-infectie. Deze patiënten werden gedurende vier weken behandeld met bosentan 62,5 mg tweemaal daags gevolgd door 125 mg tweemaal daags gedurende 12 weken. Na 16 weken behandeling waren er ten opzichte van de uitgangssituatie significante verbeteringen opgetreden in de inspanningscapaciteit: de gemiddelde toename van de in 6 minuten afgelegde loopafstand bedroeg 91,4 meter ten opzichte van gemiddeld 332,6 meter in de uitgangssituatie ($p < 0,001$). Er kan geen formele conclusie worden getrokken ten aanzien van de effecten van bosentan op de werkzaamheid van antiretrovirale geneesmiddelen (zie ook rubriek 4.4).

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om gunstige effecten op overleving bij behandeling met Tracleer aan te tonen. De gezondheidstoestand op de lange termijn werd echter wel geregistreerd voor alle 235 patiënten die werden behandeld met bosentan in de twee placebogecontroleerde hoofdonderzoeken (AC-052-351 en AC-052-352) en/of hun twee niet-gecontroleerde, open-label extensies. De gemiddelde duur van de blootstelling aan bosentan was $1,9$ jaar $\pm 0,7$ jaar (min: 0,1 jaar; max: 3,3 jaar) en de patiënten werden gedurende een gemiddelde periode van $2,0 \pm 0,6$ jaar geobserveerd. De meerderheid van de patiënten werd gediagnosticeerd met primaire pulmonale hypertensie (72%) en was ingedeeld in WHO functionele klasse III (84%). In deze totale populatie waren de Kaplan-Meier-schattingen van overleving respectievelijk 93% en 84% 1 en 2 jaar na start van de behandeling met bosentan. De overlevingsschatting was lager in de subgroep van patiënten met PAH secundair aan systemische sclerose. Deze schatting zou kunnen zijn beïnvloed door de start met een epoprostenol-behandeling bij 43 van de 235 patiënten.

Onderzoeken bij kinderen met pulmonale arteriële hypertensie

BREATHE 3 (AC-052-356)

Bosentan filmomhulde tabletten zijn geëvalueerd tijdens een niet-gecontroleerd open-label onderzoek bij 19 kinderen met PAH in de leeftijd van 3 tot 15 jaar. Dit onderzoek werd primair opgezet als farmacokinetisch onderzoek (zie rubriek 5.2). Patiënten hadden primaire pulmonale hypertensie (10 patiënten) of PAH gerelateerd aan aangeboren hartafwijkingen (9 patiënten) en werden bij aanvang van het onderzoek beoordeeld als WHO functionele klasse II (n = 15, 79%) of klasse III (n = 4, 21%). Patiënten werden naar lichaamsgewicht verdeeld over drie groepen en werden gedurende 12 weken behandeld met ongeveer 2 mg/kg bosentan tweemaal daags. De helft van de patiënten in iedere groep werd al behandeld met intraveneus epoprostenol; de epoprostenol-dosering werd constant gehouden gedurende het onderzoek.

Hemodynamische gegevens werden verzameld van 17 patiënten. De gemiddelde toename van de cardiale index ten opzichte van de uitgangswaarde bedroeg 0,5 l/min/m², de gemiddelde daling van de gemiddelde longslagaderdruk bedroeg 8 mmHg en de gemiddelde daling van de PVR bedroeg 389 dyn·sec·cm⁻⁵. Deze hemodynamische verbeteringen ten opzichte van de uitgangswaarden waren gelijk in de groepen met of zonder gelijktijdig gebruik van epoprostenol. De veranderingen van de parameters van de inspanningstests 12 weken na de uitgangsmetingen waren zeer variabel en niet significant.

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

FUTURE 1 was een open-label, niet-gecontroleerd onderzoek dat werd uitgevoerd met de dispergeerbare tabletformulering van bosentan die werd toegediend aan 36 patiënten van 2 tot 11 jaar in een onderhoudsdosis van 4 mg/kg tweemaal daags. Het onderzoek werd primair opgezet als farmacokinetisch onderzoek (zie rubriek 5.2). Bij aanvang hadden patiënten idiopathische (31 patiënten [86%]) of familiale (5 patiënten [14%]) PAH, en werden zij beoordeeld als WHO functionele klasse II (n = 23, 64%) of klasse III (n = 13, 36%). In het FUTURE 1 onderzoek was de mediane blootstelling aan de onderzoeksbehandeling 13,1 weken (bereik: 8,4-21,1). Bij 33 van deze patiënten werd de behandeling voortgezet in de FUTURE 2 niet-gecontroleerde extensiefase met dispergeerbare bosentantabletten in een dosering van 4 mg/kg tweemaal daags. De mediane totale behandelingsduur was 2,3 jaar (bereik: 0,2 tot 5,0 jaar). Bij aanvang in het FUTURE 1 onderzoek gebruikten 9 patiënten epoprostenol. Bij 9 patiënten werd tijdens het onderzoek voor het eerst begonnen met PAH-specifieke medicatie. De Kaplan-Meier voorvalvrije schatting voor verslechtering van PAH (overlijden, longtransplantatie of ziekenhuisopname voor verslechtering van PAH) na 2 jaar was 78,9%. De Kaplan-Meier schatting van de totale overleving na 2 jaar was 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

In dit gerandomiseerde open-label onderzoek met de dispergeerbare tabletformulering van 32 mg bosentan werden 64 kinderen met stabiele PAH in de leeftijd van 3 maanden tot 11 jaar gerandomiseerd naar een behandeling van 24 weken met 2 mg/kg bosentan tweemaal daags (n = 33) of 2 mg/kg driemaal daags (n = 31). Van deze kinderen waren er 43 (67,2%) ≥ 2 jaar tot 11 jaar oud, 15 (23,4%) waren tussen de 1 en 2 jaar oud, en 6 (9,4%) waren tussen de 3 maanden en 1 jaar oud. Het onderzoek werd primair opgezet als farmacokinetisch onderzoek (zie rubriek 5.2) en de eindpunten voor de werkzaamheid waren slechts verkennend. De etiologie van PAH, volgens de Dana Point indeling, omvatte idiopathische PAH (46%), erfelijke PAH (3%), geassocieerde PAH na correctieve hartchirurgie (38%) en PAH gerelateerd aan aangeboren hartafwijking geassocieerd met systemische-naar-pulmonale shunts, inclusief Eisenmenger syndroom (13%). Bij aanvang van de onderzoeksbehandeling werden de patiënten beoordeeld als WHO functionele klasse I (n = 19, 29%), II (n = 27, 42%) of III (n = 18, 28%). Bij opname in het onderzoek waren de patiënten onder behandeling met PAH medicatie (meestal fosfodiësterase type-5-remmer [sildenafil] alleen [35,9%], bosentan alleen [10,9%], en een combinatie van bosentan, iloprost en sildenafil [10,9%]) en tijdens het onderzoek werd hun PAH behandeling voortgezet.

Bij aanvang van het onderzoek was minder dan de helft van de geïncludeerde patiënten (45,3% [29/64]) onder behandeling met alleen bosentan, niet in combinatie met andere PAH-medicatie. Gedurende de 24 weken behandeling tijdens het onderzoek bleef 40,6% (26/64) op bosentan monotherapie zonder verslechtering van PAH te ervaren. De analyse van de totale geïncludeerde populatie (64 patiënten) liet zien dat de meerderheid minstens stabiel gebleven was (d.w.z. zonder verslechtering) op basis van niet-pediatriesch-specifieke WHO functionele klasse beoordeling (97% tweemaal daags, 100% driemaal daags) en globale klinische indruk van de arts (94% tweemaal daags, 93% driemaal daags) gedurende de behandelingsperiode. De Kaplan-Meier voorvalvrije schatting voor verslechtering van PAH (overlijden, longtransplantatie of ziekenhuisopname voor verslechtering van PAH) na 24 weken was respectievelijk 96,9% en 96,7% in de tweemaaldaags- en driemaaldaagsgroepen.

Er was geen bewijs van enig klinisch voordeel bij 2 mg/kg driemaal daags ten opzichte van 2 mg/kg tweemaal daags.

Onderzoek bij kinderen met persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN)

FUTURE 4 (AC-052-391)

Dit was een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij premature of voldragen pasgeborenen (zwangerschapsduur 36-42 weken) met PPHN. Patiënten met suboptimale respons op geïnhaled stikstofmonoxide (iNO) ondanks minimaal 4 uur ononderbroken behandeling werden behandeld met dispergeerbare bosentantabletten in een dosering van 2 mg/kg tweemaal daags (n = 13) of placebo (n = 8) via een maagsonde, als toegevoegde behandeling bovenop iNO tot volledige afbouw van iNO of tot falen van de behandeling (gedefinieerd als noodzaak voor extracorporale membraanoxygenatie [ECMO] of start van een alternatieve pulmonale vasodilator), en gedurende maximaal 14 dagen.

De mediane blootstelling aan de onderzoeksbehandeling was 4,5 (bereik: 0,5-10,0) dagen in de bosentan-groep en 4,0 (bereik: 2,5-6,5) dagen in de placebogroep.

De resultaten wezen niet op een extra voordeel van bosentan in deze populatie:

- De mediane tijd tot volledige afbouw van iNO was 3,7 dagen (95% betrouwbaarheidslimieten [BL] 1,17 - 6,95) met bosentan en 2,9 dagen (95% BL 1,26 - 4,23) in de placebogroep (p = 0,34).
- De mediane tijd tot volledige afbouw van kunstmatige beademing was 10,8 dagen (95% BL 3,21 - 12,21 dagen) met bosentan en 8,6 dagen (95% BL 3,71 - 9,66 dagen) in de placebogroep (p = 0,24).
- Bij één patiënt in de bosentan-groep faalde de behandeling (noodzaak voor ECMO, zoals in het protocol gedefinieerd), hetgeen werd bepaald op basis van toename van de oxygenatie-indexwaarden binnen 8 uur na de eerste dosis onderzoeksmedicatie. Deze patiënt herstelde binnen de follow-upperiode van 60 dagen.

Combinatie met epoprostenol

De combinatie van bosentan en epoprostenol is onderzocht in twee onderzoeken: AC-052-355 (BREATHE-2) en AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 was een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek in parallelle groepen met bosentan versus placebo bij 33 patiënten met ernstige PAH die gelijktijdig werden behandeld met epoprostenol. AC-052-356 was een open-label, niet-gecontroleerd onderzoek; 10 van de 19 kinderen gebruikten tegelijkertijd bosentan en epoprostenol gedurende het 12 weken durende onderzoek. Het veiligheidsprofiel van deze combinatie was niet anders dan verwacht voor elke component afzonderlijk en de combinatiebehandeling werd goed verdragen door kinderen én volwassenen. Het klinisch voordeel van de combinatie werd niet aangetoond.

Systemische sclerose met digitale ulcera

Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd in 122 (onderzoek AC-052-401 [RAPIDS-1]) en 190 (onderzoek AC-052-331 [RAPIDS-2])

volwassen patiënten met systemische sclerose en digitale ulcera (hetzij aanhoudende digitale ulcera hetzij een voorgeschiedenis van digitale ulcera in het voorafgaande jaar). In onderzoek AC-052-331 moesten patiënten minimaal één recent opgetreden digitaal ulcus hebben, en in de twee onderzoeken samen had 85% van de patiënten aanhoudende digitale ulcera bij de start van het onderzoek. Na vier weken behandeling met bosentan 62,5 mg tweemaal daags was de onderzochte onderhoudsdosering in beide onderzoeken 125 mg tweemaal daags. De dubbelblinde behandelingsduur was 16 weken in onderzoek AC-052-401 en 24 weken in onderzoek AC-052-331.

Ondersteunende behandeling voor systemische sclerose en voor digitale ulcera was toegestaan als deze constant bleef gedurende minimaal één maand voor de start van de behandeling en gedurende de dubbelblinde onderzoeksperiode.

Het aantal nieuwe digitale ulcera, waarbij de uitgangswaarde werd vergeleken met het eindpunt van het onderzoek, was een primair eindpunt in beide onderzoeken. Behandeling met bosentan resulteerde in een vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera gedurende de behandelingsperiode, vergeleken met placebo. In onderzoek AC-052-401 ontwikkelden, gedurende de 16 weken dubbelblinde behandeling, patiënten in de bosentangroep gemiddeld 1,4 nieuwe digitale ulcera versus 2,7 nieuwe digitale ulcera in de placebogroep ($p = 0,0042$). In onderzoek AC-052-331, gedurende de 24 weken dubbelblinde behandeling, waren de vergelijkbare getallen respectievelijk 1,9 versus 2,7 nieuwe digitale ulcera ($p = 0,0351$). In beide onderzoeken hadden met bosentan behandelde patiënten minder de neiging om meerdere nieuwe digitale ulcera te ontwikkelen gedurende het onderzoek en bij hen duurde het ook langer voor ieder nieuw digitaal ulcus om te ontwikkelen dan bij patiënten met placebo. Het effect van bosentan op de vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera was meer uitgesproken in patiënten met meerdere digitale ulcera.

In geen van beide onderzoeken werd een effect van bosentan waargenomen op de tijd tot genezing van digitale ulcera.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van bosentan is met name onderzocht bij gezonde vrijwilligers. Beperkte gegevens afkomstig van patiënten laten zien dat de blootstelling aan bosentan bij volwassen patiënten met PAH ongeveer tweemaal groter is dan bij gezonde volwassen vrijwilligers.

Bij gezonde vrijwilligers vertoont bosentan een dosis- en tijdsafhankelijke farmacokinetiek. Klaring en distributievolume verminderen naarmate de intraveneuze doses toenemen en stijgen met het verstrijken van de tijd. Na orale toediening is de systemische blootstelling tot 500 mg evenredig met de dosis. Bij hogere orale doses stijgen de C_{max} en AUC minder dan evenredig met de dosis.

Absorptie

Bij gezonde vrijwilligers is de absolute biologische beschikbaarheid van bosentan ongeveer 50% en deze wordt niet beïnvloed door voedsel. De piekplasmawaarden worden binnen 3–5 uur bereikt.

Distributie

Bosentan is sterk gebonden (> 98%) aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine. Bosentan wordt niet door erythrocyten opgenomen.

Het distributievolume (V_{ss}) van ongeveer 18 liter werd bepaald na een intraveneuze dosis van 250 mg.

Biotransformatie en eliminatie

Na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 250 mg was de klaring 8,2 l/uur. De terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is 5,4 uur.

Bij meervoudige toediening nemen plasmaconcentraties van bosentan geleidelijk af tot 50–65% van de waarden na toediening van een enkelvoudige dosis. Deze afname wordt waarschijnlijk veroorzaakt door auto-inductie van metaboliserende leverenzymen. Na 3-5 dagen wordt een evenwichtssituatie bereikt.

Bosentan wordt geëlimineerd via uitscheiding in de gal na metabolisering in de lever door de cytochroom P450-iso-enzymen CYP2C9 en CYP3A4. Minder dan 3% van een toegediende orale dosis wordt teruggevonden via de urine.

Bosentan wordt omgezet in drie metabolieten en slechts één daarvan is farmacologisch actief. Deze metaboliet wordt voornamelijk onveranderd via de gal uitgescheiden. Bij volwassen patiënten is de blootstelling aan de actieve metaboliet groter dan bij gezonde vrijwilligers. Bij patiënten met bewezen cholestasis kan de blootstelling aan de actieve metaboliet verhoogd zijn.

Bosentan induceert CYP2C9 en CYP3A4 en mogelijk ook CYP2C19 en P-glycoproteïne. *In vitro* in levercelculturen remt bosentan de pomp betrokken bij het uitscheiden van galzouten.

In vitro had bosentan geen relevante remmende invloed op de geteste CYP-iso-enzymen (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 en 3A4). Daarom wordt niet verwacht dat bosentan de plasmaconcentraties verhoogt van geneesmiddelen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd.

Vergelijking tussen formuleringen

In een farmacokinetisch crossover onderzoek (AC-052-116) kregen 16 gezonde volwassen vrijwilligers 62,5 mg bosentan waarbij de filmomhulde tabletformulering van 62,5 mg werd gebruikt, of 64 mg bosentan waarbij de dispergeerbare tabletformulering van 32 mg werd gebruikt. Na behandeling met de dispergeerbare tablet was de blootstelling aan bosentan lager dan met de filmomhulde tablet (verhouding van de geometrische gemiddelden voor $AUC_{0-\infty}$ 0,87 [90% BI: 0,78 - 0,97]). T_{max} en $t_{1/2}$ van bosentan werden niet significant beïnvloed door de formulering.

Farmacokinetische parameters in bijzondere populaties

Gebaseerd op het onderzochte bereik van elke variabele is niet te verwachten dat de farmacokinetiek van bosentan in enig relevant opzicht beïnvloed wordt door geslacht, lichaamsgewicht, ras of leeftijd in de volwassen populatie.

Kinderen

De farmacokinetiek werd onderzocht bij pediatrie patiënten in 4 klinische onderzoeken (BREATHE 3, FUTURE 1, FUTURE 3 en FUTURE 4; zie rubriek 5.1). Vanwege beperkte gegevens bij kinderen jonger dan 2 jaar is de farmacokinetiek nog niet goed gekarakteriseerd in deze leeftijdscategorie.

De farmacokinetiek van enkelvoudige en meervoudige orale toedieningen van de filmomhulde tabletformulering van bosentan werd in onderzoek AC-052-356 (BREATHE 3) bestudeerd bij 19 kinderen in de leeftijd van 3 tot 15 jaar met PAH met doseringen op basis van hun lichaamsgewicht met 2 mg/kg tweemaal daags. In dit onderzoek verminderde de blootstelling aan bosentan in de tijd op een manier die consistent is met de van bosentan bekende autoinductie. De gemiddelde AUC (CV%)-waarden van bosentan bij kinderen behandeld met 31,25, 62,5 of 125 mg tweemaal daags waren respectievelijk 3 496 (49), 5 428 (79) en 6 124 (27) ng·u/ml en waren lager dan de waarde van 8 149 (47) ng·u/ml die werd gezien bij volwassen patiënten met PAH die tweemaal daags 125 mg gebruikten. In de evenwichtssituatie bedroeg de systemische blootstelling van kinderen van 10–20 kg, 20–40 kg en > 40 kg respectievelijk 43%, 67% en 75% van de systemische blootstelling bij volwassenen.

In onderzoek AC-052-365 (FUTURE 1) werden dispergeerbare tabletten toegediend aan 36 kinderen met PAH in de leeftijd van 2 tot 11 jaar. Er werd geen evenredige dosisafhankelijkheid waargenomen

aangezien de plasmaconcentraties van bosentan en de AUC's in de plateau fase ongeveer gelijk waren bij orale doses van 2 en 4 mg/kg (AUC_τ: 3 577 ng·u/ml en 3 371 ng·u/ml bij respectievelijk 2 mg/kg tweemaal daags en 4 mg/kg tweemaal daags). De gemiddelde blootstelling aan bosentan bedroeg bij deze pediatrische patiënten ongeveer de helft van die bij volwassen patiënten bij de onderhoudsdosis van 125 mg tweemaal daags, maar vertoonde grote overlap met de blootstellingen bij volwassenen.

In onderzoek AC-052-373 (FUTURE 3) met dispergeerbare tabletten was de blootstelling aan bosentan bij de patiënten behandeld met 2 mg/kg tweemaal daags vergelijkbaar met die in het FUTURE 1 onderzoek. In de totale populatie (n = 31) resulteerde tweemaal daags 2 mg/kg in een dagelijkse blootstelling van 8 535 ng·u/ml; AUC_τ was 4 268 ng·u/ml (CV: 61%). Bij patiënten tussen de 3 maanden en 2 jaar was de dagelijkse blootstelling 7 879 ng·u/ml; AUC_τ was 3 939 ng·u/ml (CV: 72%). Bij patiënten tussen 3 maanden en 1 jaar (n = 2) was de AUC_τ 5 914 ng·u/ml (CV: 85%), en bij patiënten tussen 1 en 2 jaar (n = 7) was de AUC_τ 3 507 ng·u/ml (CV: 70%). Bij de patiënten boven de 2 jaar (n = 22) was de dagelijkse blootstelling 8 820 ng·u/ml; AUC_τ was 4 410 ng·u/ml (CV: 58%). Doserende bosentan met 2 mg/kg driemaal daags leidde niet tot een toegenomen blootstelling; de dagelijkse blootstelling was 7 275 ng·u/ml (CV: 83%, n = 27).

Op basis van de bevindingen in de onderzoeken BREATHE 3, FUTURE 1 en FUTURE 3 blijkt dat bij pediatrische patiënten de blootstelling aan bosentan bij lagere doses een plateau bereikt dan bij volwassenen, en dat doses hoger dan 2 mg/kg tweemaal daags (4 mg/kg tweemaal daags of 2 mg/kg driemaal daags) bij pediatrische patiënten niet leiden tot een hogere blootstelling aan bosentan.

In onderzoek AC-052-391 (FUTURE 4) dat werd uitgevoerd bij pasgeborenen namen de bosentanconcentraties langzaam en continu toe in het eerste doseringsinterval, wat resulteerde in een lage blootstelling (AUC₀₋₁₂ in volbloed: 164 ng·u/ml, n = 11). In de plateau fase was AUC_τ 6 165 ng·u/ml (CV: 133%, n = 7), wat vergelijkbaar is met de waargenomen blootstelling bij volwassen PAH patiënten die 125 mg tweemaal daags kregen en rekening houdend met een bloed/plasma distributieratio van 0,6.

De gevolgen van deze bevindingen met betrekking tot hepatotoxiciteit zijn onbekend. Geslacht en gelijktijdig gebruik van intraveneus toegediend epoprostenol hadden geen significant effect op de farmacokinetiek van bosentan.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A) zijn geen relevante veranderingen in de farmacokinetiek waargenomen. Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis waren de AUC van bosentan in de evenwichtssituatie en de AUC van de actieve metaboliet (Ro 48-5033) respectievelijk 9% en 33% hoger dan bij gezonde vrijwilligers.

De invloed van een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse B) op de farmacokinetiek van bosentan en zijn primaire metaboliet Ro 48-5033 is onderzocht in een onderzoek met 5 patiënten met pulmonale hypertensie geassocieerd met portale hypertensie en Child-Pugh klasse B leverfunctiestoornis, en 3 patiënten met PAH met andere oorzaken en een normale leverfunctie. Bij de patiënten met Child-Pugh klasse B leverfunctiestoornis was de gemiddelde (95% BI) steady-state AUC van bosentan 360 (212 -613) ng·u/ml, d.w.z. 4,7 keer hoger, en de gemiddelde (95% BI) AUC van de actieve metaboliet Ro 48-5033 was 106 (58,4-192) ng·u/ml, d.w.z. 12,4 keer hoger dan bij de patiënten met een normale leverfunctie (bosentan: gemiddelde [95% BI] AUC: 76,1 [9,07-638] ng·u/ml; Ro 48-5033: gemiddelde [95% BI] AUC: 8,57 [1,28-57,2] ng·u/ml). Hoewel het aantal geïncludeerde patiënten beperkt was en ze een hoge variabiliteit vertoonden, wijzen deze gegevens op een duidelijke stijging van de blootstelling aan bosentan en zijn primaire metaboliet Ro 48-5033 bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse B).

De farmacokinetiek van bosentan is niet onderzocht bij patiënten met Child-Pugh klasse C leverfunctiestoornis. Tracleer is gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis, d.w.z. Child-Pugh klasse B of C (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 15–30 ml/min) namen de plasmaconcentraties van bosentan met ongeveer 10% af. De plasmaconcentraties van de metabolieten van bosentan verdubbelden ongeveer bij deze patiënten vergeleken met vrijwilligers met een normale nierfunctie. Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk voor patiënten met nierfunctiestoornissen. Er is geen specifieke klinische ervaring met patiënten die dialyse ondergaan. Gezien de fysisch-chemische eigenschappen en de hoge mate van eiwitbinding wordt niet verwacht dat bosentan door dialyse in significante hoeveelheden uit de bloedsomloop wordt verwijderd (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een twee jaar durend onderzoek naar carcinogeniciteit in muizen werd een verhoogde gecombineerde incidentie waargenomen van hepatocellulaire adenomen en carcinomen in mannetjes, maar niet in vrouwtjes, bij plasmaconcentraties die ongeveer twee- tot viermaal hoger waren dan die bereikt worden bij de therapeutische dosering bij mensen. Bij ratten leidde de orale toediening van bosentan gedurende twee jaar tot een kleine, significante toename van de gecombineerde incidentie van folliculaire celadenomen en -carcinomen in de schildklier bij mannetjes, maar niet bij vrouwtjes, bij plasmaconcentraties die ongeveer negen- tot veertienmaal hoger waren dan die bereikt worden bij de therapeutische dosering bij mensen. Bosentan testte negatief in tests voor genotoxiciteit. Bij ratten werd een licht verstoorde schildklierhormoonbalans waargenomen, die werd veroorzaakt door bosentan. Er zijn echter geen gegevens die aantonen dat bosentan de schildklierfunctie (thyroxine, TSH) van mensen beïnvloedt.

Het effect van bosentan op de mitochondriale functie is onbekend.

Er is aangetoond dat bosentan teratogeen is in ratten bij plasmaconcentraties die 1,5 keer hoger waren dan die bereikt worden bij de therapeutische dosering bij mensen. De teratogene effecten, waaronder misvorming van het hoofd, het gezicht en de belangrijke bloedvaten, waren dosisafhankelijk. De gelijksoortigheid van het patroon van misvormingen dat is waargenomen bij andere ET-receptorantagonisten en bij ET-knock-out-muizen wijst op een klasseneffect. Adequate voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen voor vrouwen die zwanger kunnen worden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.6).

Ontwikkeling van testiculaire tubulaire atrofie en verminderde vruchtbaarheid wordt geassocieerd met chronische toediening van endotheline-receptorantagonisten bij knaagdieren.

In vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke ratten werden geen effecten waargenomen op het aantal, de motiliteit en de levensvatbaarheid van spermatozoïden of op het paargedrag en de vruchtbaarheid bij blootstellingen die respectievelijk 21 en 43 keer hoger waren dan de verwachte therapeutische concentratie bij mensen. Evenmin was er een ongunstig effect op de ontwikkeling van het embryo voorafgaand aan de innesteling of op de innesteling.

Een licht toegenomen incidentie van atrofie in de zaadbuisjes (in de testikels) werd waargenomen bij ratten die gedurende twee jaar oraal bosentan kregen in lage doseringen tot 125 mg/kg/dag (ongeveer 4 maal de maximaal aanbevolen humane dosis [MRHD] en de laagste onderzochte doseringen), maar niet bij hoge doseringen tot 1 500 mg/kg/dag (ongeveer 50 maal de MRHD) gedurende 6 maanden. In een toxiciteitsonderzoek bij jonge ratten, waarin ratten werden behandeld vanaf dag 4 post partum tot volwassenheid, verminderde het absolute gewicht van testikels en epididymides, en vermindering van het aantal zaadcellen in de epididymides werd waargenomen na het spenen. De NOAEL was respectievelijk 21 maal (op dag 21 post partum) en 2,3 maal (dag 69 post partum) de humane therapeutische blootstelling.

Er zijn echter geen effecten op de algemene ontwikkeling, groei, sensorisch of cognitief functioneren en op reproductieve prestaties waargenomen bij 7 (mannetjes) en 19 (vrouwtjes) maal de humane therapeutische blootstelling op dag 21 post partum. Op volwassen leeftijd (dag 69 post partum) werden geen effecten van bosentan waargenomen bij 1,3 (mannetjes) en 2,6 (vrouwtjes) maal de therapeutische blootstelling bij kinderen met PAH.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cellulose, microkristallijn
Calciumwaterstoffosfaat, watervrij
Croscarmellose natrium
Siliciumdioxide, colloïdaal watervrij
Wijnsteenzuur
Smaakstof Tutti Frutti
Aspartaam (E951)
Acesulfaam-K
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

De overblijvende delen van een verdeelde dispergeerbare tablet kunnen bij kamertemperatuur worden bewaard en moeten binnen 7 dagen worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen met 14 dispergeerbare tabletten.
Dozen bevatten 56 dispergeerbare tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De dispergeerbare tablet is verpakt in een kinderveilige blisterverpakking.

Elke dispergeerbare tablet kan in water tot een vloeibaar geneesmiddel worden opgelost, door de tablet in wat water op een lepel te leggen, met voldoende water om de gehele tablet te bedekken. Wanneer de tablet volledig is opgelost wordt de vloeistof aan de patiënt toegediend.

Indien nodig kan de dispergeerbare tablet worden verdeeld door hem langs de breuklijnen in het oppervlak te breken. Houd de tablet aan beide zijden van een van de breuklijnen tussen duim en wijsvinger vast met de breuklijn aan de bovenzijde en breek de tablet langs de lijn (zie figuur hieronder).



De overblijvende delen van een verdeelde dispergeerbare tablet kunnen bij kamertemperatuur worden bewaard en moeten binnen 7 dagen worden gebruikt.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/02/220/006

9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 mei 2002

Datum van laatste verlenging: 20 april 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/02/2023

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.