

1. LÄKEMEDELST NAMN

Tracleer 62,5 mg filmdragerade tabletter

Tracleer 125 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tracleer 62,5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 62,5 mg bosentan (i form av monohydrat).

Tracleer 125 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 125 mg bosentan (i form av monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tabletter):

Tracleer 62,5 mg filmdragerade tabletter

Orange-vita, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med "62,5" på ena sidan.

Tracleer 125 mg filmdragerade tabletter

Orange-vita, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med "125" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) för att förbättra ansträngningskapacitet och symptom hos patienter med WHO funktionsklass III. Effekt har påvisats vid:

- Primär (idiopatisk och ärftlig) pulmonell arteriell hypertension
- Pulmonell arteriell hypertension sekundär till sklerodermi utan signifikant interstitiell lungsjukdom
- Pulmonell arteriell hypertension associerad med kongenital systemisk till pulmonell shunt och Eisenmengers fysiologi

Vissa förbättringar har också visats hos patienter med pulmonell arteriell hypertension WHO funktionsklass II (se avsnitt 5.1).

Tracleer är också indicerat för att minska antalet nya digitala sår hos patienter med systemisk skleros och pågående sjukdom med digitala sår (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Tabletterna skall tas oralt morgon och kväll med eller utan mat. De filmdragerade tabletterna skall sväljas tillsammans med vatten.

Patienterna ska uppmanas att se till att inte svälja torkmedlet som finns i de vita flaskorna av högdensitetspolyeten.

Dosering

Pulmonell arteriell hypertension

Behandling skall endast inledas och monitoreras av läkare med erfarenhet av att behandla PAH. Ett patientkort med viktig säkerhetsinformation som patienterna behöver känna till före och under behandling med Tracleer finns i förpackningen.

Vuxna

Till vuxna patienter skall behandlingen med Tracleer inledas med en dos på 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor och sedan ökas till underhållsdosen 125 mg två gånger dagligen. Samma rekommendation gäller även för återinsättning av Tracleer efter behandlingsuppehåll (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data hos barn har visat att plasmakoncentrationerna av bosentan hos barn med PAH från 1 till 15 års ålder i genomsnitt var lägre än hos vuxna patienter och ökade inte när dosen av Tracleer ökades till över 2 mg/kg kroppsvikt eller genom att öka doseringsfrekvensen från två gånger dagligen till tre gånger dagligen (se avsnitt 5.2). Att öka dosen eller doseringsfrekvensen kommer troligen inte att ge någon ytterligare klinisk effekt.

Baserat på dessa farmakokinetiska resultat är den rekommenderade start- och underhållsdosen 2 mg/kg morgon och kväll till barn 1 år och äldre som har PAH.

Hos nyfödda med ihållande pulmonell hypertension hos nyfödda (PPHN) har nyttan med bosentan inte visats med standardbehandling. Inga doseringsrekommendationer kan därför ges (se avsnitt 5.1 och 5.2).

I händelse av klinisk försämring av PAH

I händelse av klinisk försämring (t.ex. minskning i 6-minuters gångtest med minst 10 % jämfört med mätning före behandling) trots Tracleer-behandling i minst 8 veckor (måldos i minst 4 veckor), skall alternativa terapier övervägas. Vissa patienter som inte visat terapisvar efter 8 veckors behandling med Tracleer kan dock svara gynnsamt efter ytterligare 4 till 8 veckors behandling.

I händelse av sen klinisk försämring trots behandling med Tracleer (dvs. efter flera månaders behandling), skall ny bedömning av insatt behandling göras. Vissa patienter som inte svarar bra på Tracleer 125 mg två gånger dagligen kan förbättra sin ansträngningskapacitet något när dosen ökas till 250 mg två gånger dagligen. En noggrann bedömning av förhållandet nytta/risk skall göras, där man också beaktar att levertoxiciteten är dosberoende (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Avbrytande av behandling

Erfarenhet av abrupt utsättande av behandling med Tracleer för patienter med PAH är begränsad. Inga tecken på akuta rebound effekter har observerats. För att undvika uppkomst av en eventuellt skadlig klinisk försämring på grund av potentiell rebound effekt, skall en gradvis minskning av dosen (halvering av dosen under 3 till 7 dagar) övervägas. Intensifierade kontroller under utsättningsperioden rekommenderas.

Om man fattar beslutet att sätta ut Tracleer, skall detta ske gradvis samtidigt som alternativ behandling sätts in.

Systemisk skleros och pågående sjukdom med digitala sår

Behandling skall endast inledas och monitoreras av läkare med erfarenhet av att behandla systemisk skleros.

Ett patientkort med viktig säkerhetsinformation som patienterna behöver känna till före och under behandling med Tracleer finns i förpackningen.

Vuxna

Tracleer-behandling skall inledas med en dos på 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor och sedan ökas till underhållsdosen på 125 mg två gånger dagligen. Samma rekommendation gäller även för återinsättning av Tracleer efter behandlingsuppehåll (se avsnitt 4.4).

Erfarenhet gällande denna indikation från kontrollerade kliniska prövningar är begränsad till 6 månader (se avsnitt 5.1).

Patientens svar på behandlingen och behovet av fortsatt terapi skall omprövas regelbundet. En noggrann bedömning av nytta/risk skall göras där bosentans levertoxicitet skall övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Pediatrisk population

Erfarenhet saknas beträffande effekt och säkerhet hos patienter under 18 år. Farmakokinetiska data finns inte tillgängliga för små barn med denna sjukdom.

Speciella grupper

Nedsatt leverfunktion

Tracleer är kontraindicerat för patienter med måttlig till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2). Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (dvs. Child-Pugh klass A) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion. Ingen dosjustering krävs för patienter som genomgår dialys (se avsnitt 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter som är äldre än 65 år.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Måttlig till svårt nedsatt leverfunktion, dvs. Child-Pugh klass B eller C (se avsnitt 5.2)
- Utgångsvärden för leveraminotransferaser, dvs. aspartataminotransferas (ASAT) och/eller alaninaminotransferas (ALAT), som överstiger $3 \times$ den övre normalgränsen (ULN; se avsnitt 4.4)
- Samtidig användning av ciklosporin A (se avsnitt 4.5)
- Graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Kvinnor i fertil ålder, som inte använder säkra preventivmetoder (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Effekten av Tracleer har inte fastställts hos patienter med svår PAH. Övergång till en terapi som rekommenderas i sjukdomens mest allvarliga stadium (t.ex. epoprostenol) skall övervägas om det kliniska tillståndet försämras (se avsnitt 4.2).

Balansen risk/nytta har inte fastställts för bosentan när det gäller patienter med en funktionell status för PAH enligt WHO klass I.

Tracleer skall endast sättas in om det systemiska systoliska blodtrycket är högre än 85 mmHg.

Tracleer har inte visats ha en gynnsam effekt på läkningen av existerande digitala sår.

Leverfunktion

Förhöjningar av leveraminotransferaser, dvs. aspartat- och alaninaminotransferas (ASAT och/eller ALAT) som förknippas med bosentan är dosberoende. Leverenzymförändringar inträffar typiskt inom de första 26 veckorna av behandlingen, men kan också uppträda sent i behandlingen (se avsnitt 4.8). Dessa öknings beror förmodligen delvis på kompetitiv hämning av elimineringen av gallsalter från hepatocyter men andra mekanismer som ännu ej helt fastställts, är troligen också involverade i uppkomsten av leverdysfunktion. Ansamling av bosentan i hepatocyter vilket leder till cytolys med potentiellt allvarlig leverskada, eller en immunologisk mekanism, kan ej uteslutas. Risker för leverdysfunktion kan även ökas när läkemedel som hämmar gallsaltutförslöspumpen, t.ex. rifampicin, glibenklamid och ciklosporin A (se avsnitt 4.3 och 4.5) administreras samtidigt med bosentan, men endast begränsade data finns tillgängliga.

Leveraminotransferaser måste kontrolleras innan behandlingen påbörjas och därefter varje månad så länge som behandling med Tracleer pågår. Dessutom måste leveraminotransferasnivån mätas 2 veckor efter en dosökning.

Rekommendation vid ALAT/ASAT-ökningar

ALAT/ASAT-nivåer	Behandlings- och kontrollrekommendationer
-------------------------	--

> 3 och ≤ 5 × ULN	Resultaten ska bekräftas med ett andra leverfunktionstest; om resultaten bekräftas bör beslut fattas för den enskilda patienten om huruvida Tracleer-behandlingen ska fortsätta, eventuellt med reducerad dos, eller om behandlingen med Tracleer ska avbrytas (se avsnitt 4.2). Kontroll av aminotransferasnivåerna bör fortsätta minst varannan vecka. Om aminotransferasnivåerna återgår till de utgångsvärden de hade innan behandlingen överväg att fortsätta behandlingen eller återinsätta behandlingen med Tracleer enligt beskrivningen nedan.
> 5 och ≤ 8 × ULN	Resultaten ska bekräftas med ett andra leverfunktionstest. Om resultaten bekräftas ska behandlingen avbrytas och aminotransferasnivåer kontrolleras minst varannan vecka. Om aminotransferasnivåerna återgår till de utgångsvärden de hade innan behandlingen överväg att återinsätta behandlingen med Tracleer enligt beskrivningen nedan.
> 8 × ULN	Behandlingen måste avslutas och Tracleer bör inte återinsättas.

Om det föreligger associerade kliniska symtom på leverskada, dvs. illamående, kräkning, feber, buksmärta, gulsot, onormal letargi eller trötthet, influensaliknande syndrom (artralgi, myalgi, feber), måste behandlingen avslutas och Tracleer ska inte återinsättas.

Återinsättande av behandlingen

Återinsättande av behandlingen med Tracleer skall bara övervägas om de potentiella fördelarna med behandlingen med Tracleer överväger de potentiella riskerna och när leveraminotransferasnivåerna ligger inom de värden de hade innan behandlingen. Diskussion med hepatolog rekommenderas. Ett återinsättande måste följa de riktlinjer som anges i avsnitt 4.2. **Aminotransferasnivåerna måste kontrolleras inom 3 dagar efter återinsättande av behandlingen, därefter efter ytterligare 2 veckor och sedan i enlighet med rekommendationerna ovan.**

ULN = upper limit of normal (övre normalgränsen)

Hemoglobinkoncentration

Behandling med bosentan har associerats med dosrelaterade minskningar av hemoglobinkoncentrationen (se avsnitt 4.8). I placebokontrollerade studier var bosentanrelaterade minskningar av hemoglobinkoncentrationen inte progressiva utan stabiliserades efter de första 4-12 veckornas behandling. Kontroller av hemoglobinkoncentrationerna rekommenderas innan behandlingen inleds, varje månad under de första 4 månaderna och därefter kvartalsvis. Om en kliniskt relevant minskning av hemoglobinkoncentrationen förekommer, bör ytterligare utvärderingar och undersökningar genomföras för att fastställa orsaken och behovet av en specifik behandling. Under tidsperioden efter marknadsföringsgodkännandet har fall av anemi som krävt transfusion av röda blodkroppar rapporterats (se avsnitt 4.8).

Kvinnor i fertil ålder

Då Tracleer kan göra hormonella preventivmedel verkningslösa och med tanke på risken att pulmonell arteriell hypertension försämras vid graviditet samt de teratogena effekterna som observerats hos djur:

- Skall behandling med Tracleer inte påbörjas hos kvinnor i fertil ålder såvida de inte använder tillförlitligt preventivmedel och ett negativt graviditetstest erhållits
- Hormonella preventivmedel får inte användas som den enda preventivmetoden under behandling med Tracleer
- Månatliga graviditetstest rekommenderas under behandlingen för att möjliggöra tidig upptäckt av graviditet

För ytterligare information se avsnitt 4.5 och 4.6.

Pulmonell veno-ocklusiv sjukdom

Fall av lungödem har rapporterats i samband med vasodilaterande läkemedel (fr.a. prostacykliner) när dessa använts hos patienter med pulmonell veno-ocklusiv sjukdom. Om tecken på lungödem uppkommer när Tracleer ges till patienter med PAH, skall följaktligen möjlig associerad veno-ocklusiv sjukdom övervägas. Under tidsperioden efter marknadsföringsgodkännandet har det förekommit sällsynta rapporter av lungödem hos patienter som behandlats med Tracleer, vilka haft en misstänkt diagnos av pulmonell veno-ocklusiv sjukdom.

Patienter med pulmonell arteriell hypertension och samtidig vänsterkammarsvikt

Ingen specifik studie har gjorts på patienter med pulmonell hypertension och samtidig vänsterkammardysfunktion. Dock har 1 611 patienter (804 bosentan- resp. 807 placebobehandlade patienter) med uttalad kronisk hjärtsvikt behandlats med en genomsnittlig behandlingstid på 1,5 år i en placebokontrollerad studie (studie AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). I denna studie sågs en ökad incidens av sjukhusvård orsakad av kronisk hjärtsvikt under de första 4-8 veckorna av behandling med bosentan, vilket kunde vara resultat av vätskeretention. I denna studie visade sig vätskeretention som tidig viktuppgång, minskad hemoglobinkoncentration samt ökad incidens av benödem. I slutet av denna studie fanns ingen skillnad i behov av sjukhusvård orsakad av hjärtsvikt, och inte heller någon skillnad i mortalitet mellan bosentan- och placebo-behandlade patienter. Följaktligen rekommenderas att patienter skall övervakas avseende tecken på vätskeretention (dvs. viktuppgång), speciellt om de samtidigt lider av allvarlig systolisk dysfunktion. Om detta inträffar, rekommenderas påbörjande av diuretikabehandling eller att dosen av redan insatta diuretika ökas. Behandling med diuretika skall övervägas hos patienter med tecken på vätskeretention före påbörjande av behandling med Tracleer.

Pulmonell arteriell hypertension relaterad till HIV-infektion

Det finns begränsad erfarenhet från kliniska studier vid användande av Tracleer hos patienter med PAH relaterad till HIV-infektion, som behandlas med antiretrovirala mediciner (se avsnitt 5.1). En interaktionsstudie mellan bosentan och lopinavir+ritonavir visade, hos friska försökspersoner, ökad plasmakoncentration av bosentan med maximal nivå under de första 4 dagarnas behandling (se avsnitt 4.5). När behandling med Tracleer initieras hos patienter som behöver ritonavirförstärkta

proteashämmare bör patientens tolerabilitet avseende Tracleer monitoreras noggrant med särskild uppmärksamhet i början av behandlingen avseende risken för hypotoni och leverfunktions prover. En ökad långsiktig risk för hepatotoxicitet och hematologiska biverkningar kan inte uteslutas när bosentan används i kombination med antiretrovirala läkemedel. På grund av potentialen för interaktioner, relaterat till den inducerande effekten av bosentan på CYP450 (se avsnitt 4.5), vilken kan påverka effekten av den antiretrovirala behandlingen, ska dessa patienter också följas noggrant avseende deras HIV-infektion.

Sekundär pulmonell hypertension i samband med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Säkerheten och toleransen för bosentan undersöktes i en explorativ, okontrollerad 12-veckorsstudie hos 11 patienter med sekundär pulmonell hypertension vid allvarlig KOL (nivå III i GOLD-klassificeringen). Ökad ventilation per minut och minskad syremättnad observerades och den vanligaste biverkningen var dyspné, som upphörde vid utsättande av bosentan.

Samtidig användning med andra läkemedel

Samtidig användning av Tracleer med ciklosporin A är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig användning av Tracleer med glibenklamid, flukonazol och rifampicin rekommenderas inte. För ytterligare information se avsnitt 4.5.

Samtidig administrering av både en CYP3A4-hämmare och en CYP2C9-hämmare med Tracleer bör undvikas (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Bosentan är en inducerare av cytokrom P450-systemets (CYP) isoenzymer CYP2C9 och CYP3A4. *In vitro*-data tyder även på en induktion av CYP2C19. Följaktligen minskas plasmakoncentrationerna av substanser som metaboliseras av dessa isoenzymer när Tracleer ges samtidigt. Risken för förändrade effekter av läkemedel som metaboliseras av dessa isoenzymer skall beaktas. Doseringen av dessa läkemedel kan behöva justeras efter insättning, doseringsförändring eller utsättning av samtidig Tracleer-behandling.

Bosentan metaboliseras av CYP2C9 och CYP3A4. En hämning av dessa isoenzymer kan öka plasmakoncentrationen av bosentan (se ketokonazol). Påverkan av CYP2C9-hämmare på bosentankoncentrationen har inte studerats. Denna kombination ska användas med försiktighet.

Flukonazol och andra hämmare av både CYP2C9 och CYP3A4: Samtidig administrering med flukonazol, som huvudsakligen hämmar CYP2C9, men i viss utsträckning även CYP3A4, skulle kunna leda till stora ökningar i plasmakoncentrationen av bosentan. Kombinationen rekommenderas inte. Av samma skäl rekommenderas inte samtidig administrering av både en potent CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol eller ritonavir) och en CYP2C9-hämmare (t.ex. vorikonazol) med Tracleer.

Ciklosporin A: Samtidig administrering av Tracleer och ciklosporin A (en kalcineurinhämmare) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Vid samtidig administrering var de initiala låga koncentrationerna av bosentan cirka 30 gånger högre än de som mättes efter endast bosentan. Vid steady state var plasmakoncentrationerna av bosentan 3 till 4 gånger högre än med enbart bosentan. Mekanismen för denna interaktion är sannolikt en inhiberande effekt av ciklosporin på transportproteinmedierat upptag av bosentan in i hepatocyter. Plasmakoncentrationerna av ciklosporin A (ett CYP3A4-substrat) minskade med cirka 50 %. Detta är sannolikt beroende på en inducerande effekt av bosentan på CYP3A4.

Takrolimus, sirolimus: Samtidig administrering av takrolimus eller sirolimus och Tracleer har inte studerats hos människa men samtidig administrering av takrolimus eller sirolimus och Tracleer kan leda till ökad plasmakoncentration av bosentan i likhet med samtidig administrering av ciklosporin A.

Tracleer kan minska plasmakoncentrationen av takrolimus och sirolimus vid samtidig användning. På grund av detta rekommenderas inte samtidig användning av Tracleer och takrolimus. Patienter som behöver kombinationen skall kontrolleras noggrant avseende biverkningar relaterade till Tracleer och blodkoncentrationer av takrolimus och sirolimus.

Glibenklamid: Samtidig administrering med bosentan 125 mg två gånger dagligen i fem dagar minskade plasmakoncentrationerna av glibenklamid (ett CYP3A4-substrat) med 40 %, med potentiellt signifikant sänkning av den hypoglykemiska effekten. Även plasmakoncentrationerna av bosentan minskade med 29 %. Dessutom observerades en ökad incidens av höjda aminotransferaser hos patienter som fick samtidig behandling. Både glibenklamid och bosentan hämmar gallsaltutförselpumpen, vilket kan förklara de förhöjda aminotransferaserna. Denna kombination bör inte användas. Inga uppgifter om läkemedelsinteraktioner är tillgängliga för övriga sulfonureider.

Rifampicin: Samtidig administrering till 9 friska försökspersoner under 7 dagar av bosentan 125 mg två gånger dagligen och rifampicin, en potent inducerare av CYP2C9 och CYP3A4, minskade plasmakoncentrationerna av bosentan med 58 % och denna minskning kunde uppgå till nästan 90 % i enstaka fall. Detta resulterar i att en signifikant minskad effekt av bosentan kan förväntas efter samtidig administrering med rifampicin. Samtidig användning av rifampicin och Tracleer rekommenderas inte. Data gällande andra CYP3A4-inducerare t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin och Johannesört saknas, men samtidig administrering förväntas leda till minskad systemisk exponering av bosentan. En kliniskt signifikant minskning av effekten kan inte uteslutas.

Lopinavir+ritonavir (och andra ritonavir-boosttrade proteashämmare): Samtidig administrering av bosentan 125 mg två gånger dagligen och lopinavir+ritonavir 400+100 mg två gånger dagligen till friska försökspersoner under 9,5 dagar resulterade i initiala dalkoncentrationer av bosentan i plasma som var ungefär 48 gånger högre än de som uppmätts efter administrering av enbart bosentan. Vid dag 9 var plasmakoncentrationerna av bosentan ungefär 5 gånger högre än vid administrering av enbart bosentan. Den inhiberande effekten av ritonavir på transportproteinmedierat upptag in i hepatocyter och på CYP3A4, som därigenom leder till en minskning i clearance av bosentan, orsakar sannolikt denna interaktion. Vid samtidig administrering med lopinavir+ritonavir eller andra ritonavir-boosttrade proteashämmare ska patientens tolerabilitet av Tracleer följas.

Efter samtidig administrering av bosentan i 9,5 dagar minskade plasmaexponeringen för lopinavir och ritonavir till en kliniskt icke-signifikant nivå (med ungefär 14 % respektive 17 %). Dock kan full inducerande effekt av bosentan möjligen inte ha nåtts och ytterligare minskning av proteashämmare kan inte uteslutas. Lämplig uppföljning av HIV-behandlingen rekommenderas. Liknande effekter kan förväntas med andra ritonavir-boosttrade proteashämmare (se avsnitt 4.4).

Andra antiretrovirala läkemedel: På grund av brist på data kan inga specifika rekommendationer göras avseende andra tillgängliga antiretrovirala läkemedel. På grund av den påtaglig hepatotoxiciteten av nevirapin som kan adderas till bosentans levertoxicitet, rekommenderas inte denna kombination.

Hormonella preventivmedel: Samtidig administrering av bosentan 125 mg två gånger dagligen under 7 dagar tillsammans med en singeldos av ett oralt preventivmedel innehållande noretisteron 1 mg + etinylestradiol 35 mikrog minskade AUC för noretisteron och etinylestradiol med 14 % respektive 31 %. Dock minskade exponeringen med så mycket som 56 % respektive 66 % hos enskilda individer. Följaktligen anses inte hormonbaserade preventivmedel ensamt vara tillförlitliga metoder för antikonception oavsett administrationssätt (d.v.s. orala, injicerbara, transdermala eller implanterbara) (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Warfarin: Samtidig administrering av bosentan 500 mg två gånger dagligen under 6 dagar minskade plasmakoncentrationerna både av S-warfarin (ett CYP2C9-substrat) och R-warfarin (ett CYP3A4-substrat) med ca 29 % respektive 38 %. Klinisk erfarenhet av samtidig administrering av bosentan och warfarin hos patienter med PAH visade inga kliniskt relevanta förändringar i International Normalised Ratio (INR) eller warfarindos (utgångsvärde jämfört med slutet av de kliniska studierna). Dessutom var frekvensen av förändringarna i warfarin-dosen föranledd av förändringar av INR eller biverkningar likvärdiga hos bosentan- som hos placebobehandlade patienter. Ingen dosjustering behövs för warfarin

och liknande orala antikoagulanter när bosentan sätts in, men intensifierade kontroller av INR rekommenderas, särskilt under inlednings- och upptitreringsperioden.

Simvastatin: Samtidig administrering av bosentan 125 mg två gånger dagligen under 5 dagar minskade plasmakoncentrationerna av simvastatin (ett CYP3A4-substrat) och dess aktiva β -hydroxi-syrametabolit med 34 % respektive 46 %. Plasmakoncentrationerna av bosentan påverkades inte av samtidig behandling med simvastatin. Kontroll av kolesterolnivåerna och påföljande doseringsjustering skall övervägas.

Ketokonazol: Samtidig administrering av bosentan 62,5 mg två gånger dagligen under 6 dagar och ketokonazol, en potent CYP3A4-hämmare, ökade plasmakoncentrationerna av bosentan ungefär 2 gånger. Dosjustering av Tracleer behövs ej. Även om det inte påvisats genom *in vivo*-studier, förväntas liknande ökning i plasmakoncentrationer av bosentan med de andra potenta CYP3A4-hämmarna (t.ex. itraconazol eller ritonavir). I kombination med en CYP3A4-hämmare löper dock patienter som är långsamma metaboliserare avseende CYP2C9 risk för ökning av plasmakoncentrationerna av bosentan som kan vara av högre magnitud, vilket sålunda leder till potentiellt skadliga biverkningar.

Epoprostenol: Begränsade data erhållna från en studie (AC-052-356, BREATHE-3) i vilken 10 pediatrika patienter fick kombinationen bosentan och epoprostenol tyder på att, både efter administrering av enstaka och multipla doser, C_{max} och AUC-värden för bosentan var jämförbara hos patienter med eller utan kontinuerlig infusion av epoprostenol (se avsnitt 5.1).

Sildenafil: Samtidig administrering av bosentan 125 mg två gånger dagligen (steady state) och sildenafil 80 mg tre gånger dagligen (vid steady state) givet under 6 dagar hos friska frivilliga försökspersoner resulterade i en minskning av AUC med 63 % för sildenafil och en ökning av AUC för bosentan med 50 %. Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering.

Tadalafil: Bosentan (125 mg två gånger dagligen) minskade tadalafils (40 mg en gång dagligen) systemiska exponering med 42 % och C_{max} med 27 % efter upprepad samadministrering. Tadalafil ändrade inte bosentans eller dess metaboliters exponering (AUC och C_{max}).

Digoxin: Samtidig administrering av bosentan 500 mg två gånger dagligen och digoxin under 7 dagar minskade AUC, C_{max} och C_{min} för digoxin med 12 %, 9 % respektive 23 %. Mekanismen för denna interaktion kan vara induktion av P-glykoprotein. Denna interaktion är sannolikt ej kliniskt relevant.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet (teratogenicitet, embryotoxitet; se avsnitt 5.3). Det finns inga tillförlitliga data gällande behandling av gravida kvinnor med Tracleer. Risken för människa är fortfarande okänd. Tracleer är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder

Innan behandling med Tracleer initieras hos kvinnor i fertil ålder, ska frånvaron av graviditet kontrolleras, lämpliga råd om tillförlitliga preventivmetoder ges samt tillförlitlig preventivmetod påbörjas. Patienter och forskrivare ska vara medvetna om att Tracleer, p.g.a de möjliga farmakokinetiska interaktionerna, kan göra hormonella preventivmedel ineffektiva (se avsnitt 4.5). Därför skall kvinnor i fertil ålder inte använda hormonella preventivmedel (såsom orala, injicerbara, transdermala eller implanterbara medel) som enda preventivmetod, utan använda en ytterligare eller en alternativ tillförlitlig preventivmetod. Om det råder något tvivel om vilka

preventivmedelsrekommendationer som ska ges till en enskild patient rekommenderas konsultation med gynekolog. Då hormonell antikonception eventuellt kan misslyckas vid Tracleerbehandling och med tanke på risken för att pulmonell arteriell hypertension allvarligt försämras vid graviditet, rekommenderas månatliga graviditetstester under behandling med Tracleer för att möjliggöra tidig upptäckt av graviditet.

Amning

Data från en fallrapport beskriver förekomsten av bosentan i human bröstmjölk i en låg koncentration. Det finns otillräcklig information om effekterna av bosentan på det ammade spädbarnet. En risk för det ammade spädbarnet kan inte uteslutas. Amning rekommenderas inte under behandling med Tracleer.

Fertilitet

Djurstudier har visat effekter på testiklarna (se avsnitt 5.3). I en klinisk studie där man undersökt effekterna av bosentan på testikelfunktionen hos manliga PAH-patienter hade sex av 24 försökspersoner (25 %) en minskad spermakoncentration på minst 50 % från baseline efter 6 månaders behandling med bosentan. Baserat på dessa fynd och på prekliniska uppgifter kan man inte utesluta att bosentan kan ha skadliga effekter på spermatogenesis hos män. Långsiktig påverkan på fertiliteten hos barn av manligt kön efter behandling med bosentan kan inte uteslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga specifika studier har utförts för att undersöka den direkta effekten av Tracleer på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Tracleer kan dock orsaka lågt blodtryck med symptom såsom yrsel, dimsyn eller synkope vilket kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I 20 placebo-kontrollerade studier på ett antal olika terapeutiska indikationer behandlades totalt 2 486 patienter med bosentan med dagliga doser från 100 mg till 2 000 mg och 1 838 patienter behandlades med placebo. Behandlingstiden var i medeltal 45 veckor. Biverkningar definierades som biverkningshändelser som förekommit hos minst 1 % av patienterna som fick bosentan och med en frekvens som var minst 0,5 % högre än för placebo. De vanligast förekommande biverkningarna är huvudvärk (11,5 %), ödem / vätskeretention (13,2 %) onormala leverfunktionsprover (10,9 %) och anemi / minskat hemoglobin (9,9 %).

Behandling med bosentan har associerats med dosberoende förhöjningar av leveraminotransferaser och minskningar av hemoglobinkoncentrationer (se avsnitt 4.4).

Biverkningar som observerats i 20 placebo-kontrollerade studier och erfarenheter efter att bosentan introducerats på marknaden anges med frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Inga kliniskt relevanta skillnader i biverkningar observerades mellan det totala datasetet och de godkända indikationerna.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi, minskat hemoglobin, (se avsnitt 4.4)
	Okänd	Anemi eller minskning i hemoglobin som kräver transfusion av röda blodkroppar ¹

	Mindre vanliga	Trombocytopeni ¹
	Mindre vanliga	Neutropeni, leukopeni ¹
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighetsreaktioner (inklusive dermatit, pruritus och utslag) ²
	Sällsynta	Anafylaxi och/eller angioödem ¹
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk ³
	Vanliga	Synkope ^{1, 4}
Ögon	Ingen känd frekvens	Dimsyn ¹
Hjärtat	Vanliga	Hjärtklappning ^{1, 4}
Blodkärlet	Vanliga	Blodvällning
	Vanliga	Hypotoni ^{1, 4}
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Nästäppa ¹
Magtarmkanalen	Vanliga	Gastroesofageal reflexsjukdom Diarré
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Onormala leverfunktionsprover (se avsnitt 4.4)
	Mindre vanliga	Förhöjningar i aminotransferaser i samband med hepatit (inklusive eventuell försämring av underliggande hepatit) och/eller ikterus ¹ (se avsnitt 4.4)
	Sällsynta	Levercirros, leversvikt ¹
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Erytem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Ödem, Vätskeretention ⁵

¹ Data kommer från erfarenhet efter introduktion på marknaden, frekvenser baseras på statistisk modellering av placebo-kontrollerad klinisk data.

² Överkänslighetsreaktioner rapporterades hos 9,9 % av patienterna som fick bosentan och 9,1 % av patienterna som fick placebo.

³ Huvudvärk rapporterades hos 11,5 % av patienterna som fick bosentan och 9,8 % av patienterna som fick placebo.

⁴ Dessa typer av reaktioner kan också bero på underliggande sjukdom.

⁵ Ödem eller vätskeretention rapporterades hos 13,2 % av patienterna som fick bosentan och 10,9 % av patienterna som fick placebo.

Efter marknadsintroduktion har sällsynta fall av oförklarad levercirros rapporterats efter långvarig behandling med Tracleer hos patienter med multipla samtidiga sjukdomstillstånd och läkemedelsbehandlingar. Det har också rapporterats sällsynta fall av leversvikt. Dessa fall poängterar vikten av att följa schemalagd uppföljning av leverfunktionen en gång per månad under hela behandlingstiden med Tracleer (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Okontrollerade kliniska studier hos barn:

Säkerhetsprofilen i den första pediatrika okontrollerade studien som utfördes med den filmdragerade tabletten (BREATHE-3; n = 19, medianålder 10 år (åldersintervall 3-15 år), öppen studie, bosentan 2 mg/kg två gånger dagligen, behandlingstid 12 veckor) liknade den som sågs i de pivotala studierna hos vuxna patienter med PAH. I BREATHE-3 var de vanligaste biverkningarna blodvällning (21 %), huvudvärk och onormala leverfunktionsprover (16 % vardera).

En poolad analys på okontrollerade pediatrika studier som gjorts på patienter med PAH med den dispergerbara tablettformuleringen av bosentan 32 mg (FUTURE1/2, FUTURE 3/Extension), inkluderade totalt 100 barn som behandlats med bosentan 2 mg/kg två gånger dagligen (n = 33), 2 mg/kg tre gånger dagligen (n = 31) eller 4 mg/kg två gånger dagligen (n = 36). Vid enrolleringen var

6 patienter mellan 3 månaders och 1 års ålder, 15 barn var mellan 1 års ålder och yngre än 2 år och 79 barn var mellan 2 års och 12 års ålder. Medianvärdet för behandlingstiden var 71,8 veckor (mellan 0,4-258 veckor).

Säkerhetsprofilen i denna poolade analys av okontrollerade pediatrika studier liknar den som observerats i de pivotala studierna på vuxna patienter med PAH förutom infektioner som rapporterades mer frekvent jämfört med vuxna (69,0 % jämfört med 41,3 %). Den här skillnaden i infektionsfrekvens kan delvis bero på att medianvärdet för exponeringen för den pediatrika behandlingsgruppen var längre (medianvärde 71,8 veckor) jämfört med behandlingstiden för den vuxna behandlingsgruppen (medianvärdet 17,4 veckor). De vanligaste biverkningarna var infektioner i de övre luftvägarna (25 %), pulmoniell (arteriell) hypertension (20 %), nasofaryngit (17 %), pyrexia (15 %), kräkningar (13 %), bronkit (10 %), buksmärtor (10 %) och diarré (10 %). Det förekom inga relevanta skillnader i biverkningsfrekvens för patienter som var äldre och yngre än 2 år, detta är emellertid endast baserat på 21 barn som var yngre än 2 år, varav 6 patienter som var mellan 3 månader och 1 års ålder. Biverkningar som leverabnormaliteter och anemi/hemoglobinminskning inträffade hos 9 % respektive 5 % av patienterna.

I en randomiserad placebokontrollerad studie som utförts på PPHN-patienter (FUTURE-4) var totalt 13 nyfödda behandlade med den dispergerbara tablettformuleringen av bosentan med en dos på 2 mg/kg två gånger dagligen (8 patienter stod på placebo). Mediantiden för behandling med bosentan och placebo var 4,5 dagar (varierade mellan 0,5-10,0 dagar) respektive 4,0 dagar (varierade mellan 2,5-6,5 dagar). De vanligaste biverkningarna för bosentan- och placebobehandlade patienter var anemi eller hemoglobinminskning (7 respektive 2 patienter), generaliserat ödem (3 respektive 0 patienter) och kräkningar (2 respektive 0 patienter).

Laboratorieavvikelser

Levertestavvikelser

I det kliniska prövningsprogrammet inträffade dosberoende förhöjningar i leveraminotransferaser vanligtvis inom de första 26 behandlingsveckorna, utvecklades vanligtvis gradvis och var huvudsakligen asymptomatiska. Under tidsperioden efter marknadsföringsgodkännandet har sällsynta fall av levercirros och leversvikt rapporterats.

Mekanismen för denna biverkning är oklar. Dessa ökningar i aminotransferaser kan gå tillbaka spontant under fortsatt behandling med underhållsdosen av Tracleer eller efter dosreduktion, men det kan bli nödvändigt med uppehåll eller avbrott (se avsnitt 4.4).

I de 20 sammanställda placebo-kontrollerade studierna observerades ökningar i leveraminotransferaser med $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 11,2 % av bosentanbehandlade patienter, jämfört med 2,4 % av placebobehandlade patienter. Förhöjningar till $\geq 8 \times \text{ULN}$ sågs hos 3,6 % av de bosentanbehandlade patienterna och 0,4 % av de placebobehandlade patienterna. Förhöjningar av aminotransferaser var associerade med förhöjt bilirubin ($\geq 2 \times \text{ULN}$) utan tecken på gallvägsobstruktion hos 0,2 % (5 patienter) av de bosentanbehandlade patienterna och hos 0,3 % (6 patienter) av de som fick placebo.

I den poolade analysen på 100 barn med PAH från de okontrollerade pediatrika studierna FUTURE 1/2 och FUTURE 3/Extension såg man en ökning av leveraminotransferaser $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2 % av patienterna.

I FUTURE-4 studien där 13 nyfödda med PPHN som behandlats med bosentan 2 mg/kg två gånger dagligen i mindre än 10 dagar (intervall mellan 0,5-10,0 dagar) fanns det inga fall av leveraminotransferaser $\geq 3 \times \text{ULN}$ under behandlingen, men ett fall av hepatit inträffade 3 dagar efter att bosentanbehandlingen upphört.

Hemoglobin

I de placebokontrollerade studierna med vuxna sågs en minskning i hemoglobinkoncentration från startvärdet till mindre än 10 g/dl hos 8,0 % av de bosentanbehandlade patienterna och 3,9 % av de placebobehandlade patienterna (se avsnitt 4.4).

I den poolade analysen på 100 patienter med PAH från de okontrollerade pediatrika studierna FUTURE 1/2 och FUTURE 3/Extension rapporterades en minskning i hemoglobinkoncentration från startvärdet till under 10 g/dl hos 10,0 % av patienterna. Ingen minskning under 8 g/dl uppkom.

I FUTURE-4 studien upplevde 6 av 13 bosentanbehandlade nyfödda barn med PPHN en minskning i hemoglobin från ett startvärde inom referensintervallet till ett värde som under behandlingen var under lägsta normalvärdet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Bosentan har administrerats som enstaka dos på upp till 2 400 mg till friska personer och i doser på upp till 2 000 mg/dag i 2 månader till patienter med en annan sjukdom än pulmonell hypertension. Den vanligaste biverkningen var huvudvärk med lätt till måttlig intensitet.

Kraftig överdosering kan förorsaka uttalad hypotoni, som kräver aktivt kardiovaskulärt stöd. Under tidsperioden efter marknadsföringsgodkännandet har ett fall av överdosering, där 10 000 mg Tracleer intogs av en manlig patient i tonåren, rapporterats. Hans symptom var illamående, kräkningar, hypotoni, yrsel, svettningar och dimsyn. Han återhämtade sig fullständigt inom 24 timmar med blodtrycks support. Notera: bosentan avlägsnas ej genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antihypertensiva medel, ATC-kod: C02KX01

Verkningsmekanism

Bosentan är en icke selektiv endotelinreceptorantagonist (ERA) med affinitet för både endotelin A och B-receptorer (ET_A och ET_B). Bosentan minskar både det pulmonella och det systemiska vaskulära motståndet, vilket resulterar i förbättrad hjärtminutvolym utan att öka hjärtfrekvensen.

Neurohormonet endotelin-1 (ET-1) är en av de mest potenta av de kända vasokonstriktorer och kan även främja fibros, cellproliferation, kardiell hypertrofi och ombildningar, och är pro-inflammatorisk. Dessa effekter förmedlas av endotelinbindningar till ET_A- och ET_B-receptorer i endotelium och vaskulära glatta muskelceller. ET-1-koncentrationerna i vävnader och plasma förhöjs vid ett antal kardiovaskulära sjukdomar och bindvävssjukdomar, inklusive PAH, sklerodermi, akut och kronisk hjärtsvikt, myokardischemi, systemisk hypertension och ateroskleros, vilket tyder på att ET-1 har en

patogen roll i samband med dessa sjukdomar. Vid PAH och hjärtsvikt, vid frånvaro av endotelinreceptorantagonism, har förhöjda ET-1-koncentrationer starkt samband med sjukdomens svårighetsgrad och prognos.

Bosentan konkurrerar med bindning av ET-1 och andra ET-peptider för både ET_A- och ET_B-receptorer med något högre affinitet för ET_A-receptorer ($K_i = 4,1\text{--}43$ nanomolar) än för ET_B-receptorer ($K_i = 38\text{--}730$ nanomolar). Bosentan är en specifik antagonist till ET-receptorer och binder inte till andra receptorer.

Effekt

Djurmodeller

I djurmodeller av pulmonell hypertension minskade kronisk oral administrering av bosentan det pulmonella vaskulära motståndet och reverserade den pulmonella vaskulära och högerventrikulära hypertrofin. I en djurmodell av pulmonell fibros minskade bosentan avlagring av kollagen i lungorna.

Effekt hos vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension

Två randomiserade, dubbelblinda, multicenter och placebokontrollerade studier har gjorts på 32 (studien AC-052-351) och 213 (studie AC-052-352, [BREATHE-1]) vuxna patienter med WHO funktionsklass III–IV PAH (primär pulmonell hypertension eller pulmonell hypertension som är sekundär främst till sklerodermi). Efter 4 veckor med bosentan 62,5 mg två gånger per dag var underhållsdosen som studerades i dessa prövningar 125 mg två gånger per dag i AC-052-351 och 125 mg två gånger per dag och 250 mg två gånger per dag i AC-052-352.

Bosentan lades till patienternas pågående terapi, som kunde bestå av en kombination av antikoagulanter, vasodilatorer (t.ex. kalciumkanalblockerare), urindrivande preparat, syre och digoxin, men inte epoprostenol. Kontrollen bestod av placebo plus den befintliga terapin.

Den primära slutpunkten för var och en av studierna var förändring av 6-minuters gångtest vid 12 veckor för den första studien och 16 veckor för den andra studien. I båda studierna resulterade behandlingen med bosentan i en signifikant förbättring av konditionen. Den placebokorrigerade ökningen i gångsträcka jämfört med utgångsvärdet var 76 meter ($p = 0,02$; t-test) och 44 meter ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U-test) vid den primära slutpunkten för varje studie. Skillnaderna mellan de två grupperna 125 mg två gånger per dag och 250 mg två gånger per dag var inte statistiskt signifikanta men det fanns en trend i riktning mot förbättrad kondition i gruppen som behandlades med 250 mg två gånger per dag.

Förbättringen av gångsträcka var märkbar efter 4 veckors behandling och var tydlig efter 8 veckors behandling och upprätthölls under upp till 28 veckor vid en dubbelblind behandling i en undergrupp till patientpopulationen.

I en retrospektiv responsanalys baserad på förändringar i gångsträcka, WHO-funktionsklass och dyspné för de 95 patienter som randomiserats till behandling med bosentan 125 mg två gånger per dag i de placebokontrollerade prövningarna, fann man att vid vecka 8 hade 66 patienter förbättrats, 22 var stabila och 7 hade försämrats. Av de 22 patienter som var stabila vecka 8 hade 6 förbättrats vid vecka 12/16 och 4 försämrats jämfört med utgångsläget. Av de 7 patienter som försämrats vid vecka 8, hade 3 förbättrats vid vecka 12/16 och 4 försämrades jämfört med utgångsläget.

Invasiva hemodynamiska parametrar utvärderades endast i den första studien. Behandling med bosentan ledde till en signifikant ökning av det kardiella indexet, associerat med en signifikant minskning av det pulmonella arteriella trycket, pulmonärt vaskulärt motstånd och medeltryck i höger förmak.

En minskning av symptom för PAH observerades med bosentan-behandlingen. Dyspnémätningarna under gångtesterna visade en förbättring hos bosentan-behandlade patienter. I studien AC-052-352

klassificerades 92 % av de 213 patienterna vid studiestarten som WHO funktionsklass III och 8 % som klass IV. Behandlingen med bosentan ledde till en förbättrad WHO-klass för 42,4 % av patienterna (placebo 30,4 %). Den totala förändringen i WHO-klassificeringen under båda studierna var signifikant bättre bland bosentanbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter. Behandling med bosentan associerades med en signifikant minskning av den kliniska försämringsfrekvensen jämfört med placebo efter 28 veckor (10,7 % respektive 37,1 %, $p = 0,0015$).

I en randomiserad, dubbelblind, multicenter, placebo-kontrollerad studie (AC-052-364; [EARLY]), fick 185 PAH patienter i WHO funktionsklass II (ett utgångsvärde för 6-minuters gångtest på i genomsnitt 435 meter) bosentan 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor följt av 125 mg två gånger dagligen ($n = 93$), eller placebo ($n = 92$) under 6 månader. Inkluderade patienter var naiva avseende PAH-behandling ($n = 156$) eller stod på en stabil dos sildenafil ($n = 29$). De två primära effektmåten var procentuell förändring från utgångsvärdet av PVR och förändring från utgångssträckan vid ett 6-minuters gångtest från månad 6 jämfört med placebo. Tabellen nedan beskriver de i protokollet fördefinierade analyserna.

	PVR (dyn•sek/cm ⁵)		6-minuters gångtest (m)	
	Placebo (n = 88)	Bosentan (n = 80)	Placebo (n = 91)	Bosentan (n = 86)
Baseline (BL); medelvärde (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Förändring från BL; medelvärde (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Behandlingseffekter	-22,6 %		19	
95 % CL	-34, -10		-4, 42	
P-värde	< 0,0001		0,0758	

CL = konfidensgräns, PVR = pulmonell vaskulär resistens, SD = standardavvikelse

Behandling med bosentan associerades med en minskning i frekvensen av klinisk försämring, definierad som ett sammansatt mått av symtomatisk progression, sjukhusinläggning pga. PAH och död, jämfört med placebo (proportionell risk reduktion 77 %, 95 % konfidensintervall [CI] 20–94 %, $p = 0,0114$). Behandlingseffekten drevs av en förbättring i komponenten symtomatisk progression. En sjukhusinläggning p.g.a. försämring i PAH kunde noteras i bosentangruppen jämfört med tre sjukhusinläggningar i placebogruppen. Endast en patient dog i vardera behandlingsgruppen under den 6 månader långa dubbelblinda studieperioden, och därför kan ingen slutsats dras gällande överlevnad.

Långtidsdata genererades från alla de 173 patienterna som behandlades med bosentan i den kontrollerade fasen och/eller överfördes från placebo till bosentan i den öppna förlängningsfasen av EARLY-studien. Medeldurationen för exponeringen för bosentanbehandling var $3,6 \pm 1,8$ år (upp till 6,1 år), med 73 % av patienterna behandlade under minst 3 år och 62 % under minst 4 år. Patienterna kunde få ytterligare PAH-behandling efter behov i den öppna förlängningen. Majoriteten av patienterna diagnostiserades som idiopatisk eller ärftlig PAH (61 %). Sammantaget förblev 78 % av patienterna i funktionsklass II. Kaplan-Meier-uppskattningar av överlevnad var 90 % och 85 % vid 3 respektive 4 år efter behandlingsstart. Vid samma tidpunkter förblev 88 % respektive 79 % av patienterna fria från PAH-försämring (definierat som dödsfall av alla orsaker, lungtransplantation, förmaksseptostomi eller påbörjande av intravenös eller subkutan prostanoïdbehandling). De relativa bidragen från tidigare placebobehandling i dubbelblindfasen och av andra läkemedel som satts in under den öppna förlängningen är okända.

I en prospektiv, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie AC-052-405 [BREATHE-5]) fick patienter, med PAH WHO funktionsklass III och Eisenmengerfysiologi relaterad till kongenital hjärtsjukdom, bosentan 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor och sedan 125 mg två gånger dagligen i ytterligare 12 veckor ($n = 37$), av vilka 31 hade en huvudsakligen höger till vänster, tvåvägshunt. Det primära syftet var att visa att bosentan inte försämrade syresättningen. Efter 16 veckor ökade syremättnaden i den bosentan behandlade gruppen med 1,0 % (95 % CI – 0,7 %–2,8 %) jämfört med placebogruppen ($n = 17$), vilket visar att bosentan inte försämrade syresättningen. Den genomsnittliga pulmonella vaskulära resistensen minskade signifikant i den

bosentanbehandlade gruppen (en övervägande effekt observerades i den subgrupp av patienter som hade en intrakardiell tvåvägsshunt). Efter 16 veckor var den placebokorrigerade ökningen av 6 minuters gångsträcka 53 meter ($p = 0,0079$), vilket återspeglar en förbättring av ansträngningskapaciteten. 26 patienter fortsatte erhålla bosentan under den öppna förlängningsfasen på 24 veckor (AC-052-409) av BREATHE-5-studien (medelvärde för behandlingsperiodens längd = $24,4 \pm 2,0$ veckor) med generellt sett bibehållen effekt.

En öppen, icke-jämförande studie (AC-052-362; BREATHE 4) genomfördes på 16 patienter med PAH, WHO funktionsklass III, relaterad till HIV-infektion. Patienterna behandlades med bosentan 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor följt av 125 mg två gånger dagligen i ytterligare 12 veckor. Efter 16 veckors behandling visades signifikanta förbättringar i ansträngningskapacitet: i genomsnitt ökade 6-minuters-gångsträckan med +91,4 meter, från 332,6 meter i genomsnitt vid studiestart ($p < 0,001$). Ingen formell slutsats kan dras gällande bosentans påverkan på antiretrovirala mediciners effekt (se även avsnitt 4.4).

Det finns inga studier med syfte att visa fördelaktig effekt på överlevnad vid Tracleer-behandling. Emellertid har långtidsregistrering av vitalstatus gjorts hos alla 235 patienter som behandlats med bosentan i de två pivotala, placebo-kontrollerade studierna (AC-052-351 och AC-052-352) och/eller dessas två okontrollerade, öppna förlängningsstudier. I medel var tiden för bosentanexponering $1,9 \pm 0,7$ år; (min: 0,1; max: 3,3 år) och patienterna observerades i medel $2,0 \pm 0,6$ år. Majoriteten av patienterna hade diagnosen primär pulmonell hypertension (72 %) och befann sig i WHO funktionsklass III (84 %). För hela denna population var Kaplan-Meier-uppskattningen för överlevnad 93 % och 84 %, 1 respektive 2 år efter start av behandling med bosentan. I subgruppen av patienter med PAH sekundärt till systemisk skleros var uppskattad överlevnad lägre. Denna uppskattning skulle kunna vara påverkad av påbörjad epoprostenolbehandling hos 43 av 235 patienter.

Studier utförda på barn med pulmonell arteriell hypertension

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan filmdragerade tabletter utvärderades i en öppen, icke-kontrollerad studie på 19 pediatrika patienter med PAH som var i åldern 3 till 15 år. Den här studien var primärt designad som en farmakokinetisk studie (se avsnitt 5.2). Patienterna hade primär pulmonell hypertension (10 patienter) eller PAH i samband med kongenital hjärtsjukdom (9 patienter) och hade vid baseline WHO funktionsklass II ($n = 15$, 79 %) eller klass III ($n = 4$, 21 %). Patienterna fördelades i tre grupper baserat på kroppsvikt och doserades med ungefär 2 mg/kg bosentan två gånger dagligen under 12 veckor. Hälften av patienterna i respektive grupp behandlades redan med intravenös epoprostenol och epoprostenoldosen behölls konstant under hela studietiden.

Hemodynamik mättes hos 17 patienter. Medelökningen från baseline i hjärtindex (CI) var $0,5 \text{ l/min/m}^2$, medeltrycket i arteria pulmonalis minskade med 8 mm Hg och PVR minskade med i medeltal $389 \text{ dyn} \cdot \text{sek} \cdot \text{cm}^{-5}$. Dessa hemodynamiska förbättringar var likartade med eller utan samtidig administrering av epoprostenol. Förändringarna i ansträngningsrelaterade testparametrar under vecka 12 jämfört med baseline var mycket varierande och ingen var signifikant.

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

FUTURE 1 var en öppen, icke-kontrollerad studie som utfördes med den dispergerbara tablettformuleringen av bosentan och administrerades med en underhållsdos på 4 mg/kg två gånger dagligen till 36 patienter från 2 till 11 års ålder. Den var primärt designad som en farmakokinetisk studie (se avsnitt 5.2). Vid behandlingsstart hade patienterna idiopatisk PAH (31 patienter [86 %]) eller familjär PAH (5 patienter [14 %]) och hade WHO funktionsklass II ($n = 23$, 64 %) eller klass III ($n = 13$, 36 %). I FUTURE 1 studien var medianvärdet för exponering av studieläkemedel 13,1 veckor (varierade mellan 8,4 till 21,1 veckor). I den icke-kontrollerade extensionsfas-studien FUTURE 2 gavs 33 av dessa patienter fortsatt behandling med bosentan dispergerbar tablett med en dos på 4 mg/kg två gånger dagligen under en behandlingstid som hade medianvärde 2,3 år (varierade mellan 0,2 till 5,0 år). Vid baseline av FUTURE 1 tog 9 patienter epoprostenol. 9 patienter hade nyligen börjat på PAH-specifik medicinering under studien. Kaplan-Meier-uppskattningen för att vara händelsefri för försämring av PAH (död, lungtransplantation eller

sjukhusvård på grund av försämrad PAH) vid 2 år var 78,9 %. Kaplan-Meier-uppskattningen för total överlevnad vid 2 år var 91,2 %.

FUTURE 3 (AC-052-373)

I denna öppna randomiserade studie med bosentan 32 mg dispergerbar tablett var 64 barn med stabil PAH i åldern 3 månader till 11 år randomiserade till 24 veckors bosentanbehandling på 2 mg/kg två gånger dagligen (n = 33) eller 2 mg/kg tre gånger dagligen (n = 31). 43 (67,2 %) var ≥ 2 år till 11 år gamla, 15 (23,4 %) var mellan 1 till 2 års ålder och 6 (9,4 %) var mellan 3 månader och 1 år gamla. Studien var primärt designad att vara en farmakokinetisk studie (se avsnitt 5.2) och effekt-endpoints hade endast ett undersökande syfte. Enligt Dana Point klassificeringen var etiologin för PAH idiopatisk PAH (46 %), ärftlig PAH (3 %), associerad PAH efter korregerande hjärtoperation (38 %) och PAH relaterad till kongenital hjärtsjukdom med systemisk-till-pulmonell shunt inkluderat Eisenmenger syndrom (13 %). Vid behandlingsstart var patienterna i WHO funktionsklass I (n = 19, 29 %), klass II (n = 27, 42 %) eller klass III (n = 18, 28 %). Vid studiestart behandlades patienterna med PAH-läkemedel (vanligast var behandling med enbart fosfodiesteras typ-5-hämmare [sildenafil] [35,9 %], behandling med enbart bosentan [10,9 %] och kombinationsbehandling med bosentan, iloprost och sildenafil [10,9 %]) och patienterna fortsatte PAH-behandling under studien.

Vid studiestart hade mindre än hälften av patienterna som inkluderats i studien behandlats med bosentan som monoterapi (45,3 % [29/64]) utan att kombineras med andra PAH-läkemedel. 40,6 % (26/64) fortsatte med bosentan som monoterapi under studiens 24 veckor utan att erfara försämring av PAH. Analys på den globala studiepopulationen som inkluderats (64 patienter) visade att majoriteten förblev åtminstone stabila (dvs. utan försämring) baserat på icke-pediatrik specifik WHO funktionsklassbedömning under behandlingsperioden (97 % två gånger dagligen, 100 % tre gånger dagligen) och läkarnas globala kliniska intryck (94 % två gånger dagligen, 93 % tre gånger dagligen). Kaplan-Meier-uppskattning för att vara händelsefri för försämring av PAH (död, lungtransplantation eller sjukhusvård för PAH-försämring) vid vecka 24 var 96,9 % för två gånger dagligen och 96,7 % för tre gånger dagligen.

Det fanns inga tecken på bättre klinisk effekt för dosering av 2 mg/kg tre gånger dagligen jämfört med en dosering av 2 mg/kg två gånger dagligen.

Studie som utförts på nyfödda med persisterande pulmonell hypertension hos nyfödda (PPHN):

FUTURE 4 (AC-052-391)

Detta var en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad studie med prematura eller fullgångna nyfödda barn (gestationsålder 36-42 veckor) med PPHN. Patienter med suboptimalt svar på inhalerad kväveoxid (iNO) trots minst 4 timmars kontinuerlig behandling blev, via ventrikelsond, behandlade i högst 14 dagar med bosentan dispergerbara tabletter 2 mg/kg två gånger dagligen (N = 13) eller placebo (N = 8) som tilläggsbehandling till iNO tills fullständig avvänjning från iNO uppnåts eller tills behandlingen misslyckades (definierat som behov av extrakorporeal membransyresättning [ECMO]) eller initiering av alternativt pulmonellt kärilvidgande medel).

Medianvärde för exponering av studieläkemedel var 4,5 dagar (varierade mellan 0,5-10,0 dagar) för bosentangruppen och 4,0 dagar (varierade mellan 2,5-6,5 dagar) för placebogruppen.

Resultaten visade inte på någon ytterligare fördel med bosentan för denna population:

- Mediantiden för fullständig avvänjning från iNO var 3,7 dagar (95 % konfidensgräns [CL] 1,17; 6,95) för bosentan och 2,9 dagar (95 % CL 1,26; 4,23) för placebo (p = 0,34)
- Mediantiden för fullständig avvänjning från mekanisk ventilering var 10,8 dagar (95 % CL 3,21; 12,21 dagar) för bosentan och 8,6 dagar (95 % CL 3,71; 9,66 dagar) för placebo (p = 0,24).
- För en patient i bosentangruppen misslyckades behandlingen (behov av ECMO i enlighet med vad som definierats i protokollet) vilket förklarades inom 8 timmar efter första dosen av studieläkemedel baserat på index för syresättning. Patienten återhämtade sig inom uppföljningsperioden på 60 dagar.

Kombination med epoprostenol

Kombinationen av bosentan och epoprostenol har studerats i två studier: AC-052-355 (BREATHE-2) och AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 var en multicenter, randomiserad, dubbel-blind, parallellgruppsstudie av bosentan jämfört med placebo hos 33 patienter med uttalad PAH som samtidigt erhöll epoprostenolbehandling. AC-052-356 var en öppen och icke-kontrollerad studie; 10 av de 19 pediatrika patienterna behandlades samtidigt med bosentan och epoprostenol under 12-veckorsstudien. Säkerhetsprofilen av kombinationen var ej skild från den som kan förväntas vid behandling med varje enskild komponent och kombinationsterapin var vältolererad hos barn och vuxna. Den kliniska fördelen med kombination har ej visats.

Systemisk skleros med digitala sår

Två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier har utförts på 122 (studie AC-052-401[RAPIDS-1]) och 190 (studie AC-052-331 [RAPIDS-2]) vuxna patienter med systemisk skleros och digitala sår (antingen pågående digitala sår eller en anamnes med digitala sår under det föregående året). I studie AC-052-331, skulle patienterna ha minst ett nyligen tillkommet digitalt sår, och genomgående i de två studierna hade 85 % av patienterna besvär med pågående digitala sår vid baseline. Efter 4 veckor med bosentan 62,5 mg två gånger dagligen, var underhållsdosen som studerades i dessa båda studier 125 mg två gånger dagligen. Längden på den dubbelblinda behandlingen var 16 veckor i studie AC-052-401, och 24 veckor i studie AC-052-331.

Bakgrundsbehandling för systemisk skleros och digitala sår var tillåten om denna förblev oförändrad från minst en månad före starten av behandlingen och under den dubbelblinda studieperioden.

Antalet nya digitala sår från baseline till slutet av studien var primär endpoint i bägge studierna. Behandling med bosentan gav färre nya digitala sår under behandlingstiden jämfört med placebo. I studie AC-052-401, under 16 veckor med dubbelblind behandling, utvecklade patienterna i bosentangruppen 1,4 nya digitala sår i medeltal jämfört med 2,7 nya digitala sår i placebogruppen ($p = 0,0042$). I studie AC-052-331, under 24 veckor med dubbelblind behandling, var motsvarande siffror 1,9 jämfört med 2,7, i respektive grupp ($p = 0,0351$). I bägge studier, hade patienter på bosentan mindre sannolikhet att utveckla multipla nya digitala sår under studien, och det tog längre tid att utveckla varje nytt efterföljande digitalt sår än för de som stod på placebo. Effekten av bosentan på minskningen av antalet nya digitala sår var mer uttalad hos patienter med multipla digitala sår.

Ingen effekt av bosentan på tiden till läkning av digitala sår sågs i någon av studierna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för bosentan har framförallt dokumenterats hos friska personer. Begränsade data hos patienter visar att exponeringen för bosentan hos vuxna patienter med PAH är cirka 2 gånger högre än hos friska vuxna.

Hos friska personer, uppvisar bosentan dos- och tidsberoende farmakokinetik. Clearance och distributionsvolym minskar med ökade intravenösa doser och ökar med tid. Efter oral administrering är den systemiska exponeringen dosproportionell upp till 500 mg. Vid högre orala doser ökar C_{max} och AUC mindre än proportionellt till dosen.

Absorption

Hos friska försökspersoner är den absoluta biotillgängligheten av bosentan uppskattningsvis 50 % och påverkas inte av mat. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 3–5 timmar.

Distribution

Bosentan binds i hög grad ($> 98 \%$) till plasmaproteiner, huvudsakligen albumin. Bosentan penetrerar inte erythrocyter.

En distributionsvolym (V_{ss}) på cirka 18 liter konstaterades efter en intravenös dos på 250 mg.

Metabolism och eliminering

Efter en enstaka intravenös dos på 250 mg var clearance 8,2 l/timme. Den terminala elimineringshalveringstiden ($t_{1/2}$) är 5,4 timmar.

Efter upprepad dosering minskar plasmakoncentrationerna för bosentan gradvis till 50–65 % av de som observerats efter enkeldosadministreringar. Denna minskning beror sannolikt på autoinduktion av metaboliserande leverenzymmer. Ett steady-state-förhållande nås inom 3–5 dagar.

Bosentan elimineras genom biliär utsöndring efter metabolism i levern genom cytokrom P450-isoenzymerna, CYP3A4 och CYP2C9. Mindre än 3 % av en tillförd oral dos återfinns i urin.

Bosentan bildar tre metaboliter, och bara en av dessa är farmakologiskt aktiv. Denna metabolit utsöndras huvudsakligen oförändrad via gallan. Hos vuxna patienter är exponeringen för den aktiva metaboliten större än hos friska personer. Hos patienter med tecken på kolestas kan exponeringen för den aktiva metaboliten vara ökad.

Bosentan är en inducerare av CYP2C9 och CYP3A4 och möjligen även CYP2C19 och P-glykoprotein. *In vitro* hämmar bosentan gallsaltutförslumpen i hepatocytkulturer.

In vitro-data visade att bosentan inte hade någon relevant hämmande effekt på de testade CYP-isoenzymerna (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Följaktligen förväntas inte bosentan höja plasmakoncentrationerna av läkemedel som metaboliseras av dessa isoenzymer.

Farmakokinetik i speciella populationer

Bosentans farmakokinetik förväntas inte att påverkas av kön, vikt, ras eller ålder i den vuxna populationen i någon väsentlig omfattning baserat på det undersökta intervallet för varje variabel.

Barn

Farmakokinetiken hos pediatrika patienter har studerats i fyra kliniska studier (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 och FUTURE-4; se avsnitt 5.1). På grund av begränsade data för barn yngre än 2 år förblir farmakokinetiken icke-välkaraktäriserad för denna åldersgrupp.

Studie AC-052-356 (BREATHE-3) utvärderade farmakokinetiken efter enstaka och multipla orala doser av bosentan i form av filmdragerade tabletter hos 19 barn i åldern 3 till 15 år med PAH med dosering efter kroppsvikt med 2 mg/kg två gånger dagligen. I den här studien minskade exponeringen för bosentan med tiden på ett sätt förenligt med de kända auto-inducerande egenskaper som bosentan har. Medelvärden för AUC (CV%) för bosentan hos pediatrika patienter behandlade med 31,25 mg, 62,5 mg eller 125 mg två gånger dagligen var 3 496 (49), 5 428 (79), och 6 124 (27) ng h/ml, och lägre än det värde på 8 149 (47) ng h/ml som observerats hos vuxna patienter med PAH som erhöll 125 mg två gånger dagligen. Vid steady-state var den systemiska exponeringen hos pediatrika patienter som vägde 10-20 kg 43 %, 20-40 kg 67 % och > 40 kg 75 % av motsvarande systemiska exponering hos vuxna.

I studie AC-052-365 (FUTURE 1) administrerades dispergerbara tabletter hos 36 barn med PAH i åldersgruppen 2 till 11 år. Ingen dosproportionalitet sågs då plasmakoncentrationerna av bosentan vid steady-state var likvärdiga vid orala doser på 2 och 4 mg/kg (AUC_τ: 3 577 ng h/ml för 2 mg/kg två gånger dagligen och 3 371 ng h/ml för 4 mg/kg två gånger dagligen). Den genomsnittliga exponeringen för bosentan hos dessa pediatrika patienter var ungefär hälften av exponeringen hos vuxna vid 125 mg två gånger dagligen som underhållsdos men visade en stor överlappning med resultaten hos vuxna.

I studie AC-052-373 (FUTURE 3) som utvärderade dispergerbara tabletter var exponeringen av bosentan hos patienter som behandlades med 2 mg/kg två gånger dagligen jämförbar med exponeringen i FUTURE 1-studien. I den totala populationen (n = 31) resulterade 2 mg/kg två gånger dagligen i en daglig exponering av 8 535 ng h/ml; AUC_τ var 4 268 ng h/ml (CV: 61 %). Hos patienter mellan 3 månader och 2 års ålder var den dagliga exponeringen 7 879 ng h/ml; AUC_τ var 3 939 ng h/ml (CV: 72 %). Hos patienter mellan 3 månader till 1 års ålder (n = 2), var AUC_τ 5 914 ng h/ml (CV: 85 %) och hos patienter 1 till 2 år (n = 7) var AUC_τ 3 507 ng h/ml (CV: 70 %). Hos patienter som var äldre än 2 år (n = 22) var den dagliga exponeringen 8 820 ng h/ml; AUC_τ var 4 410 ng h/ml (CV: 58 %). Dosering med 2 mg/kg bosentan tre gånger dagligen ökade inte exponeringen, daglig exponering var 7 275 ng h/ml (CV: 83 %, n = 27).

Baserat på resultaten i studierna BREATHE-3, FUTURE 1 och FUTURE 3, verkar det som om exponeringen för bosentan når en plåta vid lägre doser hos barn än hos vuxna, och att högre doser än 2 mg/kg två gånger dagligen (4 mg/kg två gånger dagligen eller 2 mg/kg tre gånger dagligen) inte resulterar i större exponering för bosentan hos barn.

I studie AC-052-391 (FUTURE 4) som gjorts på nyfödda ökade bosentankoncentrationerna sakta och kontinuerligt över det första dosintervallet, vilket resulterade i en låg exponering (AUC₀₋₁₂ i helblod: 164 ng h/ml, n = 11). Vid steady-state var AUC_τ i helblod 6 165 ng h/ml (CV: 133 %, n = 7) vilket liknar den exponering som setts hos vuxna PAH patienter som fått 125 mg två gånger dagligen och om man räknar med ett distributionsförhållande blod/plasma på 0,6.

Det är okänt om dessa fynd har några konsekvenser beträffande hepatotoxicitet. Kön och samtidig användning av intravenöst epoprostenol hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken hos bosentan.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) har inga relevanta förändringar i farmakokinetiken observerats. Steadystate AUC för bosentan var 9 % högre och AUC för den aktiva metaboliten, Ro 48-5033 var 33 % högre hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion än hos friska frivilliga.

Effekten av moderat nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) på bosentans och dess primära metabolit Ro 48-5033:s farmakokinetik undersöktes i en studie på 5 patienter med pulmonell hypertension associerad med portal hypertension och nedsatt leverfunktion i Child-Pugh klass B, samt 3 patienter med PAH av andra orsaker och normal leverfunktion. Hos patienterna med nedsatt leverfunktion i Child-Pugh klass B var den genomsnittliga (95 % CI) steady-state AUC för bosentan 360 (212-613) ng h/ml, dvs. 4,7 gånger högre, och den genomsnittliga (95 % CI) steady-state AUC för den aktiva metaboliten Ro 48-5033 var 106 (58,4-192) ng h/ml, dvs. 12,4 gånger högre än hos patienterna med normal leverfunktion (bosentan: genomsnittligt [95 % CI] AUC: 76,1 [9,07-638] ng h/ml; Ro 48-5033: genomsnittligt [95 % CI] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng h/ml). Även om antalet inkluderade patienter var begränsat och med stor variabilitet, så tyder dessa data på en markant ökning av exponering för bosentan och dess primära metabolit Ro 48-5033 hos patienter med moderat nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B).

Bosentans farmakokinetik har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion i Child-Pugh klass C. Tracleer är kontraindicerat för patienter med moderat till svårt nedsatt leverfunktion, dvs. Child-Pugh klass B eller C (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance på 15-30 ml/min) minskade plasmakoncentrationerna av bosentan med ca 10 %. Plasmakoncentrationerna av de tre metaboliterna ökade med ungefär det dubbla hos dessa patienter jämfört med personer med normal njurfunktion. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns ingen specifik klinisk erfarenhet av patienter som genomgår dialys. Baserat på fysikaliskt kemiska egenskaper och den höga

graden av proteinbindning förväntas inte att bosentan avlägsnas ur cirkulationen med dialys i någon signifikant utsträckning (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En 2-årig karcinogenicitetsstudie på möss visade en ökad kombinerad förekomst av hepatocellulära adenom och karcinom hos hanmöss, men inte hos honmöss, vid plasmakoncentrationer cirka 2 till 4 gånger de plasmakoncentrationer som uppnåddes vid den terapeutiska dosen för människor. En liten signifikant ökning av den kombinerade förekomsten av tyreoida follikulära celladenom och karcinom noterades hos hanråttor, men inte hos honråttor, efter oral administration av bosentan under 2 år, vid plasmakoncentrationer ungefär 9 till 14 gånger högre än den terapeutiska plasmakoncentrationen i människa. Bosentan var negativt i tester för genotoxicitet. Det fanns tecken på en viss tyreoid hormonell obalans i råttor behandlade med bosentan. Däremot fanns inga tecken på att bosentan påverkar sköldkörtelfunktionen (tyroxin, TSH) hos människor.

Bosentans effekt på mitokondriefunktion är okänd.

Bosentan är teratogent i råttor vid plasmanivåer 1,5 gånger högre än de plasmakoncentrationer som uppnås vid den terapeutiska dosen för människor. Teratogena effekter, däribland missbildningar av huvud och ansikte och av de större kärlen var dosberoende. Likheterna i missbildningsmönstret observerade med andra ET-receptorantagonister och i ET knock-outmöss tyder på en klasseffekt. Vederbörlig försiktighet skall iakttas när det gäller kvinnor i fertil ålder (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.6).

Utveckling av testikulär tubulär atrofi och försämrad fertilitet har kopplats samman med kronisk administrering av endotelinreceptorantagonister hos gnagare.

I fertilitetsstudier på han- och honråttor noterades inga effekter på spermieantal, motilitet och viabilitet, eller på parningsförmåga eller fertilitet vid exponering av 21 respektive 43 gånger den förväntade terapeutiska nivån för människor. Ej heller noterades någon effekt på utveckling av preimplantationsembryo eller på implantation.

Något ökad incidens för testikulär tubulär atrofi sågs hos råttor som fått bosentan oralt i doser så låga som 125 mg/kg/dag (ungefär 4 gånger den högsta rekommenderade dosen för människor [MRHD] och den lägsta dosen som testats) under två år men inte vid doser så höga som 1 500 mg/kg/dag (ungefär 50 gånger så mycket som MRHD) under 6 månader. I en toxicitetsstudie på juvenila råttor, då råttor behandlades från dag 4 *post partum* till vuxen ålder sågs en minskning av absolut vikt av testiklar och bitestiklar och minskat antal spermier i bitestiklarna efter avvänjning. NOAEL var 21 gånger (vid dag 21 *post partum*) och 2,3 gånger (dag 69 *post partum*) den mänskliga terapeutiska exponeringen.

Ingen effekt på allmän utveckling, tillväxt, sensorisk- och kognitiv funktion och fortplantningsförmåga sågs vid 7 (hanar) och 19 (honor) gånger mänsklig terapeutisk exponering vid dag 21 *post partum*. Vid vuxen ålder (dag 69 *post partum*) sågs ingen effekt på bosentan vid 1,3 (hanar) och 2,6 (honor) gånger den terapeutiska exponeringen hos barn med PAH.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Majsstärkelse

Pregelatiniserad stärkelse

Natriumstärkelseglykolat (Typ A)

Povidon

Glyceroldibehenat

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Glyceroltriacetat
Talk
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Etylcellulosa

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

De vita flaskorna av högdensitetspolyeten ska användas inom 30 dagar efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

För aluminiumblister av PVC/PE/PVDC:
Förvaras vid högst 25 °C.

För vita flaskor av högdensitetspolyeten:
Denna medicinska produkt kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tracleer 62,5 mg filmdragerade tabletter

Blisterförpackningar av PVC/PE/PVDC/aluminium med 14 filmdragerade tabletter.
Kartonger med 14, 56 eller 112 filmdragerade tabletter.

Vita hög-densitets polyetylenflaskor med torkmedel (kiselgel) innehållande 56 filmdragerade tabletter.
Kartonger med 56 filmdragerade tabletter.

Tracleer 125 mg filmdragerade tabletter

Blisterförpackningar av PVC/PE/PVDC/aluminium med 14 filmdragerade tabletter.
Kartonger med 56 eller 112 filmdragerade tabletter.

Vita hög-densitets polyetylenflaskor med torkmedel (kiselgel) innehållande 56 filmdragerade tabletter.
Kartonger med 56 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tracleer 62,5 mg filmdragerade tabletter

EU/1/02/220/001

EU/1/02/220/002

EU/1/02/220/003

EU/1/02/220/007

Tracleer 125 mg filmdragerade tabletter

EU/1/02/220/004

EU/1/02/220/005

EU/1/02/220/008

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 15 maj 2002

Datum för den senaste förnyelsen: 20 april 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02/2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tracleer 32 mg dispergerbara tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dispergerbar tablett innehåller 32 mg bosentan (i form av monohydrat).

Hjälpämne med känd effekt

Varje dispergerbar tablett innehåller 3,7 mg aspartam (E951).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Dispergerbar tablett:

Svagt gula till benvita, klöverformade tabletter med krysskåra på den ena sidan och präglade med ”32” på den andra sidan. Den dispergerbara tabletten kan delas i fyra lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) för att förbättra ansträngningskapacitet och symptom hos patienter med WHO funktionsklass III. Effekt har påvisats vid:

- Primär (idiopatisk och ärftlig) pulmonell arteriell hypertension
- Pulmonell arteriell hypertension sekundär till sklerodermi utan signifikant interstitiell lungsjukdom
- Pulmonell arteriell hypertension associerad med kongenital systemisk till pulmonell shunt och Eisenmengers fysiologi

Vissa förbättringar har också visats hos patienter med pulmonell arteriell hypertension WHO funktionsklass II (se avsnitt 5.1).

Tracleer är också indicerat för att minska antalet nya digitala sår hos patienter med systemisk skleros och pågående sjukdom med digitala sår (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringsätt

Tabletterna skall tas oralt morgon och kväll med eller utan mat.

Lägg den dispergerbara tabletten i lite vatten på en sked, och rör om vätskan för att underlätta att tabletten löses upp innan den sväljs. Tillsätt lite mer vatten på skeden och låt patienten svälja för att säkerställa att allt läkemedel har administrerats. Om möjligt skall ett glas vatten drickas för att säkerställa att allt läkemedel har intagits. Vid behov kan den dispergerbara tabletten delas genom att man bryter den längs skårorna som är präglade i ytan (se avsnitt 6.6).

Den dispergerbara tabletten har endast studerats hos barn. En jämförande biotillgänglighetsstudie mellan dispergerbara tabletter och filmdragerade tabletter hos vuxna visade lägre exponering för bosentan med den dispergerbara tabletten (se avsnitt 5.2). Därför skall användningen hos vuxna begränsas till patienter som inte kan inta den filmdragerade tabletten.

Dosering

Pulmonell arteriell hypertension

Behandling skall endast inledas och monitoreras av läkare med erfarenhet av att behandla PAH. Ett patientkort med viktig säkerhetsinformation som patienterna behöver känna till före och under behandling med Tracleer finns i förpackningen.

Vuxna

Till vuxna patienter skall behandlingen med Tracleer inledas med en dos på 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor och sedan ökas till underhållsdosen 125 mg två gånger dagligen. Samma rekommendation gäller även för återinsättning av Tracleer efter behandlingsuppehåll (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data hos barn har visat att plasmakoncentrationerna av bosentan hos barn med PAH från 1 till 15 års ålder i genomsnitt var lägre än hos vuxna patienter och ökade inte när dosen av Tracleer ökades till över 2 mg/kg kroppsvikt eller genom att öka doseringsfrekvensen från två gånger dagligen till tre gånger dagligen (se avsnitt 5.2). Att öka dosen eller doseringsfrekvensen kommer troligen inte att ge någon ytterligare klinisk effekt.

Baserat på dessa farmakokinetiska resultat är den rekommenderade start- och underhållsdosen 2 mg/kg morgon och kväll till barn 1 år och äldre som har PAH.

Hos nyfödda med ihållande pulmonell hypertension hos nyfödda (PPHN) har nyttan med bosentan inte visats med standardbehandling. Inga doseringsrekommendationer kan därför ges (se avsnitt 5.1 och 5.2).

I händelse av klinisk försämring av PAH

I händelse av klinisk försämring (t.ex. minskning i 6-minuters gångtest med minst 10 % jämfört med mätning före behandling) trots Tracleer-behandling i minst 8 veckor (måldos i minst 4 veckor), skall alternativa terapier övervägas. Vissa patienter som inte visat terapi svar efter 8 veckors behandling med Tracleer kan dock svara gynnsamt efter ytterligare 4 till 8 veckors behandling.

I händelse av sen klinisk försämring trots behandling med Tracleer (dvs. efter flera månaders behandling), skall ny bedömning av insatt behandling göras. Vissa patienter som inte svarar bra på Tracleer 125 mg två gånger dagligen kan förbättra sin ansträngningskapacitet något när dosen ökas till 250 mg två gånger dagligen. En noggrann bedömning av förhållandet nytta/risk skall göras, där man också beaktar att levertoxiciteten är dosberoende (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Avbrytande av behandling

Erfarenhet av abrupt utsättande av behandling med Tracleer för patienter med PAH är begränsad. Inga tecken på akuta rebound effekter har observerats. För att undvika uppkomst av en eventuellt skadlig klinisk försämring på grund av potentiell rebound effekt, skall en gradvis minskning av dosen (halvering av dosen under 3 till 7 dagar) övervägas. Intensifierade kontroller under utsättningsperioden rekommenderas.

Om man fattar beslutet att sätta ut Tracleer, skall detta ske gradvis samtidigt som alternativ behandling sätts in.

Systemisk skleros och pågående sjukdom med digitala sår

Behandling skall endast inledas och monitoreras av läkare med erfarenhet av att behandla systemisk skleros.

Ett patientkort med viktig säkerhetsinformation som patienterna behöver känna till före och under behandling med Tracleer finns i förpackningen.

Vuxna

Tracleer behandling skall inledas med en dos på 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor och sedan ökas till underhållsdosen på 125 mg två gånger dagligen. Samma rekommendation gäller även för återinsättning av Tracleer efter behandlingsuppehåll (se avsnitt 4.4).

Erfarenhet gällande denna indikation från kontrollerade kliniska prövningar är begränsad till 6 månader (se avsnitt 5.1).

Patientens svar på behandlingen och behovet av fortsatt terapi skall omprövas regelbundet. En noggrann bedömning av nytta/risk skall göras där bosentans levertoxicitet skall övervägas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Pediatrisk population

Erfarenhet saknas beträffande effekt och säkerhet hos patienter under 18 år. Farmakokinetiska data finns inte tillgängliga för små barn med denna sjukdom.

Speciella grupper

Nedsatt leverfunktion

Tracleer är kontraindicerat för patienter med måttlig till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2). Ingen dosjustering behövs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (dvs. Child-Pugh klass A) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion. Ingen dosjustering krävs för patienter som genomgår dialys (se avsnitt 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter som är äldre än 65 år.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Måttlig till svårt nedsatt leverfunktion, dvs. Child-Pugh klass B eller C (se avsnitt 5.2)
- Utgångsvärden för leveraminotransferaser, dvs. aspartataminotransferas (ASAT) och/eller alaninaminotransferas (ALAT), som överstiger $3 \times$ den övre normalgränsen (ULN; se avsnitt 4.4)
- Samtidig användning av ciklosporin A (se avsnitt 4.5)
- Graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Kvinnor i fertil ålder, som inte använder säkra preventivmetoder (se avsnitt 4.4, 4.5 och 4.6)

4.4 Varningar och försiktighet

Effekten av Tracleer har inte fastställts hos patienter med svår PAH. Övergång till en terapi som rekommenderas i sjukdomens mest allvarliga stadium (t.ex. epoprostenol) skall övervägas om det kliniska tillståndet försämras (se avsnitt 4.2).

Balansen risk/nytta har inte fastställts för bosentan när det gäller patienter med en funktionell status för PAH enligt WHO klass I.

Tracleer skall endast sättas in om det systemiska systoliska blodtrycket är högre än 85 mmHg.

Tracleer har inte visats ha en gynnsam effekt på läkningen av existerande digitala sår.

Leverfunktion

Förhöjningar av leveraminotransferaser, dvs. aspartat- och alaninaminotransferas (ASAT och/eller ALAT) som förknippas med bosentan är dosberoende. Leverenzymförändringar inträffar typiskt inom de första 26 veckorna av behandlingen, men kan också uppträda sent i behandlingen (se avsnitt 4.8). Dessa öknings beror förmodligen delvis på kompetitiv hämning av elimineringen av gallsalter från hepatocyter men andra mekanismer som ännu ej helt fastställts, är troligen också involverade i uppkomsten av leverdysfunktion. Ansamling av bosentan i hepatocyter vilket leder till cytolys med potentiellt allvarlig leverskada, eller en immunologisk mekanism, kan ej uteslutas. Risker för leverdysfunktion kan även ökas när läkemedel som hämmar gallsaltutförslöspumpen, t.ex. rifampicin, glibenklamid och ciklosporin A (se avsnitt 4.3 och 4.5) administreras samtidigt med bosentan, men endast begränsade data finns tillgängliga.

Leveraminotransferaser måste kontrolleras innan behandlingen påbörjas och därefter varje månad så länge som behandling med Tracleer pågår. Dessutom måste leveraminotransferasnivån mätas 2 veckor efter en dosökning.

Rekommendation vid ALAT/ASAT-ökningar

ALAT/ASAT-nivåer	Behandlings- och kontrollrekommendationer
-------------------------	--

> 3 och ≤ 5 × ULN	Resultaten ska bekräftas med ett andra leverfunktionstest; om resultaten bekräftas bör beslut fattas för den enskilda patienten om huruvida Tracleer-behandlingen ska fortsätta, eventuellt med reducerad dos,, eller om behandlingen med Tracleer ska avbrytas (se avsnitt 4.2). Kontroll av aminotransferasnivåerna bör fortsätta minst varannan vecka. Om aminotransferasnivåerna återgår till de utgångsvärden de hade innan behandlingen överväg att fortsätta behandlingen eller återinsätta behandlingen med Tracleer enligt beskrivningen nedan.
> 5 och ≤ 8 × ULN	Resultaten ska bekräftas med ett andra leverfunktionstest. Om resultaten bekräftas ska behandlingen avbrytas och aminotransferasnivåer kontrolleras minst varannan vecka. Om aminotransferasnivåerna återgår till de utgångsvärden de hade innan behandlingen överväg att återinsätta behandlingen med Tracleer enligt beskrivningen nedan.
> 8 × ULN	Behandlingen måste avslutas och Tracleer bör inte återinsättas.

Om det föreligger associerade kliniska symtom på leverskada, dvs. illamående, kräkning, feber, buksmärta, gulsot, onormal letargi eller trötthet, influensaliknande syndrom (artralgi, myalgi, feber), måste behandlingen avslutas och Tracleer ska inte återinsättas.

Återinsättande av behandlingen

Återinsättande av behandlingen med Tracleer skall bara övervägas om de potentiella fördelarna med behandlingen med Tracleer överväger de potentiella riskerna och när leveraminotransferasnivåerna ligger inom de värden de hade innan behandlingen. Diskussion med hepatolog rekommenderas. Ett återinsättande måste följa de riktlinjer som anges i avsnitt 4.2. **Aminotransferasnivåerna måste kontrolleras inom 3 dagar efter återinsättande av behandlingen, därefter efter ytterligare 2 veckor och sedan i enlighet med rekommendationerna ovan.**

ULN = upper limit of normal (övre normalgränsen)

Hemoglobinkoncentration

Behandling med bosentan har associerats med dosrelaterade minskningar av hemoglobinkoncentrationen (se avsnitt 4.8). I placebokontrollerade studier var bosentanrelaterade minskningar av hemoglobinkoncentrationen inte progressiva utan stabiliserades efter de första 4-12 veckornas behandling. Kontroller av hemoglobinkoncentrationerna rekommenderas innan behandlingen inleds, varje månad under de första 4 månaderna och därefter kvartalsvis. Om en kliniskt relevant minskning av hemoglobinkoncentrationen förekommer, bör ytterligare utvärderingar och undersökningar genomföras för att fastställa orsaken och behovet av en specifik behandling. Under tidsperioden efter marknadsföringsgodkännandet har fall av anemi som krävt transfusion av röda blodkroppar rapporterats (se avsnitt 4.8).

Kvinnor i fertil ålder

Då Tracleer kan göra hormonella preventivmedel verkningslösa och med tanke på risken att pulmonell arteriell hypertension försämras vid graviditet samt de teratogena effekterna som observerats hos djur:

- Skall behandling med Tracleer inte påbörjas hos kvinnor i fertil ålder såvida de inte använder tillförlitligt preventivmedel och ett negativt graviditetstest erhållits
- Hormonella preventivmedel får inte användas som den enda preventivmetoden under behandling med Tracleer
- Månatliga graviditetstest rekommenderas under behandlingen för att möjliggöra tidig upptäckt av graviditet

För ytterligare information se avsnitt 4.5 och 4.6.

Pulmonell veno-ocklusiv sjukdom

Fall av lungödem har rapporterats i samband med vasodilaterande läkemedel (fr.a. prostacykliner) när dessa använts hos patienter med pulmonell veno-ocklusiv sjukdom. Om tecken på lungödem uppkommer när Tracleer ges till patienter med PAH, skall följaktligen möjlig associerad veno-ocklusiv sjukdom övervägas. Under tidsperioden efter marknadsföringsgodkännandet har det förekommit sällsynta rapporter av lungödem hos patienter som behandlats med Tracleer, vilka haft en misstänkt diagnos av pulmonell veno-ocklusiv sjukdom.

Patienter med pulmonell arteriell hypertension och samtidig vänsterkammarsvikt

Ingen specifik studie har gjorts på patienter med pulmonell hypertension och samtidig vänsterkammardysfunktion. Dock har 1 611 patienter (804 bosentan- resp. 807 placebobehandlade patienter) med uttalad kronisk hjärtsvikt behandlats med en genomsnittlig behandlingstid på 1,5 år i en placebokontrollerad studie (studie AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). I denna studie sågs en ökad incidens av sjukhusvård orsakad av kronisk hjärtsvikt under de första 4-8 veckorna av behandling med bosentan, vilket kunde vara resultat av vätskeretention. I denna studie visade sig vätskeretention som tidig viktuppgång, minskad hemoglobinkoncentration samt ökad incidens av benödem. I slutet av denna studie fanns ingen skillnad i behov av sjukhusvård orsakad av hjärtsvikt, och inte heller någon skillnad i mortalitet mellan bosentan- och placebo-behandlade patienter. Följaktligen rekommenderas att patienter skall övervakas avseende tecken på vätskeretention (dvs. viktuppgång), speciellt om de samtidigt lider av allvarlig systolisk dysfunktion. Om detta inträffar, rekommenderas påbörjande av diuretikabehandling eller att dosen av redan insatta diuretika ökas. Behandling med diuretika skall övervägas hos patienter med tecken på vätskeretention före påbörjande av behandling med Tracleer.

Pulmonell arteriell hypertension relaterad till HIV-infektion

Det finns begränsad erfarenhet från kliniska studier vid användande av Tracleer hos patienter med PAH relaterad till HIV-infektion, som behandlas med antiretrovirala mediciner (se avsnitt 5.1). En interaktionsstudie mellan bosentan och lopinavir+ritonavir visade, hos friska försökspersoner, ökad plasmakoncentration av bosentan med maximal nivå under de första 4 dagarnas behandling (se avsnitt 4.5). När behandling med Tracleer initieras hos patienter som behöver ritonavirförstärkta

proteashämmare bör patientens tolerabilitet avseende Tracleer monitoreras noggrant med särskild uppmärksamhet i början av behandlingen avseende risken för hypotoni och leverfunksionsprover. En ökad långsiktig risk för hepatotoxicitet och hematologiska biverkningar kan inte uteslutas när bosentan används i kombination med antiretrovirala läkemedel. På grund av potentialen för interaktioner, relaterat till den inducerande effekten av bosentan på CYP450 (se avsnitt 4.5), vilken kan påverka effekten av den antiretrovirala behandlingen, ska dessa patienter också följas noggrant avseende deras HIV-infektion.

Sekundär pulmonell hypertension i samband med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)

Säkerheten och toleransen för bosentan undersöktes i en explorativ, okontrollerad 12-veckorsstudie hos 11 patienter med sekundär pulmonell hypertension vid allvarlig KOL (nivå III i GOLD-klassificeringen). Ökad ventilation per minut och minskad syremättnad observerades och den vanligaste biverkningen var dyspné, som upphörde vid utsättning av bosentan.

Samtidig användning med andra läkemedel

Samtidig användning av Tracleer med ciklosporin A är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Samtidig användning av Tracleer med glibenklamid, flukonazol och rifampicin rekommenderas inte. För ytterligare information se avsnitt 4.5.

Samtidig administrering av både en CYP3A4-hämmare och en CYP2C9-hämmare med Tracleer bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Hjälpämne

Tracleer 32 mg dispergerbara tabletter innehåller en fenylalaninkälla (aspartam – E951). Kan vara skadligt för personer med fenylketonuri. Det saknas prekliniska och kliniska data för användning av aspartam till spädbarn som är yngre än 12 veckor.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Bosentan är en inducerare av cytokrom P450-systemets (CYP) isoenzymer CYP2C9 och CYP3A4. *In vitro*-data tyder även på en induktion av CYP2C19. Följaktligen minskas plasmakoncentrationerna av substanser som metaboliseras av dessa isoenzymer när Tracleer ges samtidigt. Risken för förändrade effekter av läkemedel som metaboliseras av dessa isoenzymer skall beaktas. Doseringen av dessa läkemedel kan behöva justeras efter insättning, doseringsförändring eller utsättning av samtidig Tracleer-behandling.

Bosentan metaboliseras av CYP2C9 och CYP3A4. En hämning av dessa isoenzymer kan öka plasmakoncentrationen av bosentan (se ketokonazol). Påverkan av CYP2C9-hämmare på bosentankoncentrationen har inte studerats. Denna kombination ska användas med försiktighet.

Flukonazol och andra hämmare av både CYP2C9 och CYP3A4: Samtidig administrering med flukonazol, som huvudsakligen hämmar CYP2C9, men i viss utsträckning även CYP3A4, skulle kunna leda till stora ökningar i plasmakoncentrationen av bosentan. Kombinationen rekommenderas inte. Av samma skäl rekommenderas inte samtidig administrering av både en potent CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol eller ritonavir) och en CYP2C9-hämmare (t.ex. vorikonazol) med Tracleer.

Ciklosporin A: Samtidig administrering av Tracleer och ciklosporin A (en kalcineurinhämmare) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Vid samtidig administrering var de initiala låga koncentrationerna av bosentan cirka 30 gånger högre än de som mättes efter endast bosentan. Vid steady state var plasmakoncentrationerna av bosentan 3 till 4 gånger högre än med enbart bosentan. Mekanismen för denna interaktion är sannolikt en inhiberande effekt av ciklosporin på transportproteinmedierat upptag av bosentan in i hepatocyter. Plasmakoncentrationerna av ciklosporin A (ett CYP3A4-substrat)

minskade med cirka 50 %. Detta är sannolikt beroende på en inducerande effekt av bosentan på CYP3A4.

Takrolimus, sirolimus: Samtidig administrering av takrolimus eller sirolimus och Tracleer har inte studerats hos människa men samtidig administrering av takrolimus eller sirolimus och Tracleer kan leda till ökad plasmakoncentration av bosentan i likhet med samtidig administrering av ciklosporin A. Tracleer kan minska plasmakoncentrationen av takrolimus och sirolimus vid samtidig användning. På grund av detta rekommenderas inte samtidig användning av Tracleer och takrolimus. Patienter som behöver kombinationen skall kontrolleras noggrant avseende biverkningar relaterade till Tracleer och blodkoncentrationer av takrolimus och sirolimus.

Glibenklamid: Samtidig administrering med bosentan 125 mg två gånger dagligen i fem dagar minskade plasmakoncentrationerna av glibenklamid (ett CYP3A4-substrat) med 40 %, med potentiellt signifikant sänkning av den hypoglykemiska effekten. Även plasmakoncentrationerna av bosentan minskade med 29 %. Dessutom observerades en ökad incidens av höjda aminotransferaser hos patienter som fick samtidig behandling. Både glibenklamid och bosentan hämmar gallsaltutförselpumpen, vilket kan förklara de förhöjda aminotransferaserna. Denna kombination bör inte användas. Inga uppgifter om läkemedelsinteraktioner är tillgängliga för övriga sulfonureider.

Rifampicin: Samtidig administrering till 9 friska försökspersoner under 7 dagar av bosentan 125 mg två gånger dagligen och rifampicin, en potent inducerare av CYP2C9 och CYP3A4, minskade plasmakoncentrationerna av bosentan med 58 % och denna minskning kunde uppgå till nästan 90 % i enstaka fall. Detta resulterar i att en signifikant minskad effekt av bosentan kan förväntas efter samtidig administrering med rifampicin. Samtidig användning av rifampicin och Tracleer rekommenderas inte. Data gällande andra CYP3A4-inducerare t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin och Johannesört saknas, men samtidig administrering förväntas leda till minskad systemisk exponering av bosentan. En kliniskt signifikant minskning av effekten kan inte uteslutas.

Lopinavir+ritonavir (och andra ritonavir-boostade proteashämmare): Samtidig administrering av bosentan 125 mg två gånger dagligen och lopinavir+ritonavir 400+100 mg två gånger dagligen till friska försökspersoner under 9,5 dagar resulterade i initiala dalkoncentrationer av bosentan i plasma som var ungefär 48 gånger högre än de som uppmätts efter administrering av enbart bosentan. Vid dag 9 var plasmakoncentrationerna av bosentan ungefär 5 gånger högre än vid administrering av enbart bosentan. Den inhiberande effekten av ritonavir på transportproteinmedierat upptag in i hepatocyter och på CYP3A4, som därigenom leder till en minskning i clearance av bosentan, orsakar sannolikt denna interaktion. Vid samtidig administrering med lopinavir+ritonavir eller andra ritonavir-boostade proteashämmare ska patientens tolerabilitet av Tracleer följas.

Efter samtidig administrering av bosentan i 9,5 dagar minskade plasmaexponeringen för lopinavir och ritonavir till en kliniskt icke-signifikant nivå (med ungefär 14 % respektive 17 %). Dock kan full inducerande effekt av bosentan möjligen inte ha nåtts och ytterligare minskning av proteashämmare kan inte uteslutas. Lämplig uppföljning av HIV-behandlingen rekommenderas. Liknande effekter kan förväntas med andra ritonavir-boostade proteashämmare (se avsnitt 4.4).

Andra antiretrovirala läkemedel: På grund av brist på data kan inga specifika rekommendationer göras avseende andra tillgängliga antiretrovirala läkemedel. På grund av den påtaglig hepatotoxiciteten av nevirapin som kan adderas till bosentans levertoxicitet, rekommenderas inte denna kombination.

Hormonella preventivmedel: Samtidig administrering av bosentan 125 mg två gånger dagligen under 7 dagar tillsammans med en singeldos av ett oralt preventivmedel innehållande noretisteron 1 mg + etinylestradiol 35 mikrog minskade AUC för noretisteron och etinylestradiol med 14 % respektive 31 %. Dock minskade exponeringen med så mycket som 56 % respektive 66 % hos enskilda individer. Följaktligen anses inte hormonbaserade preventivmedel ensamt vara tillförlitliga metoder för antikonception oavsett administrationssätt (d.v.s. orala, injicerbara, transdermala eller implanterbara) (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Warfarin: Samtidig administrering av bosentan 500 mg två gånger dagligen under 6 dagar minskade plasmakoncentrationerna både av S-warfarin (ett CYP2C9-substrat) och R-warfarin (ett CYP3A4-substrat) med ca 29 % respektive 38 %. Klinisk erfarenhet av samtidig administrering av bosentan och warfarin hos patienter med PAH visade inga kliniskt relevanta förändringar i International Normalised Ratio (INR) eller warfarindos (utgångsvärde jämfört med slutet av de kliniska studierna). Dessutom var frekvensen av förändringarna i warfarin-dosen föranledd av förändringar av INR eller biverkningar likvärdiga hos bosentan- som hos placebobehandlade patienter. Ingen dosjustering behövs för warfarin och liknande orala antikoagulanter när bosentan sätts in, men intensifierade kontroller av INR rekommenderas, särskilt under inlednings- och upptitreringsperioden.

Simvastatin: Samtidig administrering av bosentan 125 mg två gånger dagligen under 5 dagar minskade plasmakoncentrationerna av simvastatin (ett CYP3A4-substrat) och dess aktiva β -hydroxi-syrametabolit med 34 % respektive 46 %. Plasmakoncentrationerna av bosentan påverkades inte av samtidig behandling med simvastatin. Kontroll av kolesterolnivåerna och påföljande doseringsjustering skall övervägas.

Ketokonazol: Samtidig administrering av bosentan 62,5 mg två gånger dagligen under 6 dagar och ketokonazol, en potent CYP3A4-hämmare, ökade plasmakoncentrationerna av bosentan ungefär 2 gånger. Dosjustering av Tracleer behövs ej. Även om det inte påvisats genom *in vivo*-studier, förväntas liknande ökning i plasmakoncentrationer av bosentan med de andra potenta CYP3A4-hämmarna (t.ex. itraconazol eller ritonavir). I kombination med en CYP3A4-hämmare löper dock patienter som är långsamma metaboliserare avseende CYP2C9 risk för ökning av plasmakoncentrationerna av bosentan som kan vara av högre magnitud, vilket sålunda leder till potentiellt skadliga biverkningar.

Epoprostenol: Begränsade data erhållna från en studie (AC-052-356, BREATHE-3) i vilken 10 pediatrika patienter fick kombinationen bosentan och poprostenol tyder på att, både efter administrering av enstaka och multipla doser, C_{max} och AUC-värden för bosentan var jämförbara hos patienter med eller utan kontinuerlig infusion av poprostenol (se avsnitt 5.1).

Sildenafil: Samtidig administrering av bosentan 125 mg två gånger dagligen (steady state) och sildenafil 80 mg tre gånger dagligen (vid steady state) givet under 6 dagar hos friska frivilliga försökspersoner resulterade i en minskning av AUC med 63 % för sildenafil och en ökning av AUC för bosentan med 50 %. Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering.

Tadalafil: Bosentan (125 mg två gånger dagligen) minskade tadalafils (40 mg en gång dagligen) systemiska exponering med 42 % och C_{max} med 27 % efter upprepad samadministrering. Tadalafil ändrade inte bosentans eller dess metaboliters exponering (AUC och C_{max}).

Digoxin: Samtidig administrering av bosentan 500 mg två gånger dagligen och digoxin under 7 dagar minskade AUC, C_{max} och C_{min} för digoxin med 12 %, 9 % respektive 23 %. Mekanismen för denna interaktion kan vara induktion av P-glykoprotein. Denna interaktion är sannolikt ej kliniskt relevant.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet (teratogenicitet, embryotoxitet; se avsnitt 5.3). Det finns inga tillförlitliga data gällande behandling av gravida kvinnor med Tracleer. Risken för människa är fortfarande okänd. Tracleer är kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder

Innan behandling med Tracleer initieras hos kvinnor i fertil ålder, ska frånvaron av graviditet kontrolleras, lämpliga råd om tillförlitliga preventivmetoder ges samt tillförlitlig preventivmetod påbörjas. Patienter och förskrivare ska vara medvetna om att Tracleer, p.g.a de möjliga farmakokinetiska interaktionerna, kan göra hormonella preventivmedel ineffektiva (se avsnitt 4.5). Därför skall kvinnor i fertil ålder inte använda hormonella preventivmedel (såsom orala, injicerbara, transdermala eller implanterbara medel) som enda preventivmetod, utan använda en ytterligare eller en alternativ tillförlitlig preventivmetod. Om det råder något tvivel om vilka preventivmedelsrekommendationer som ska ges till en enskild patient rekommenderas konsultation med gynekolog. Då hormonell antikonception eventuellt kan misslyckas vid Tracleerbehandling och med tanke på risken för att pulmonell arteriell hypertension allvarligt försämras vid graviditet, rekommenderas månatliga graviditetstester under behandling med Tracleer för att möjliggöra tidig upptäckt av graviditet.

Amning

Data från en fallrapport beskriver förekomsten av bosentan i human bröstmjolk i en låg koncentration. Det finns otillräcklig information om effekterna av bosentan på det ammade spädbarnet. En risk för det ammade spädbarnet kan inte uteslutas. Amning rekommenderas inte under behandling med Tracleer.

Fertilitet

Djurstudier har visat effekter på testiklarna (se avsnitt 5.3). I en klinisk studie där man undersökt effekterna av bosentan på testikelfunktionen hos manliga PAH-patienter hade sex av 24 försökspersoner (25 %) en minskad spermakonzentration på minst 50 % från baseline efter 6 månaders behandling med bosentan. Baserat på dessa fynd och på prekliniska uppgifter kan man inte utesluta att bosentan kan ha skadliga effekter på spermatogenesen hos män. Långsiktig påverkan på fertiliteten hos barn av manligt kön efter behandling med bosentan kan inte uteslutas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga specifika studier har utförts för att undersöka den direkta effekten av Tracleer på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Tracleer kan dock orsaka lågt blodtryck med symptom såsom yrsel, dimsyn eller synkope vilket kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

I 20 placebo-kontrollerade studier på ett antal olika terapeutiska indikationer behandlades totalt 2 486 patienter med bosentan med dagliga doser från 100 mg till 2 000 mg och 1 838 patienter behandlades med placebo. Behandlingstiden var i medeltal 45 veckor. Biverkningar definierades som biverkningshändelser som förekommit hos minst 1 % av patienterna som fick bosentan och med en frekvens som var minst 0,5 % högre än för placebo. De vanligast förekommande biverkningarna är huvudvärk (11,5 %), ödem / vätskeretention (13,2 %) onormala leverfunktionsprover (10,9 %) och anemi / minskat hemoglobin (9,9 %).

Behandling med bosentan har associerats med dosberoende förhöjningar av leveraminotransferaser och minskningar av hemoglobinkonzentrationer (se avsnitt 4.4).

Biverkningar som observerats i 20 placebo-kontrollerade studier och erfarenheter efter att bosentan introducerats på marknaden anges med frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Inga kliniskt relevanta skillnader i biverkningar observerades mellan det totala datasetet och de godkända indikationerna.

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi, minskat hemoglobin, (se avsnitt 4.4)
	Okänd	Anemi eller minskning i hemoglobin som kräver transfusion av röda blodkroppar ¹
	Mindre vanliga	Trombocytopeni ¹
	Mindre vanliga	Neutropeni, leukopeni ¹
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighetsreaktioner (inklusive dermatit, pruritus och utslag) ²
	Sällsynta	Anafylaxi och/eller angioödem ¹
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk ³
	Vanliga	Synkope ^{1, 4}
Ögon	Ingen känd frekvens	Dimsyn ¹
Hjärtat	Vanliga	Hjärtklappning ^{1, 4}
Blodkärlet	Vanliga	Blodvallning
	Vanliga	Hypotoni ^{1, 4}
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga	Nästäppa ¹
Magtarmkanalen	Vanliga	Gastroesofageal reflexsjukdom Diarré
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Onormala leverfunktionsprover (se avsnitt 4.4)
	Mindre vanliga	Förhöjningar i aminotransferaser i samband med hepatit (inklusive eventuell försämring av underliggande hepatit) och/eller ikterus ¹ (se avsnitt 4.4)
	Sällsynta	Levercirros, leversvikt ¹
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Erytem
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Ödem, Vätskeretention ⁵

¹ Data kommer från erfarenhet efter introduktion på marknaden, frekvenser baseras på statistisk modellering av placebo-kontrollerad klinisk data.

² Överkänslighetsreaktioner rapporterades hos 9,9 % av patienterna som fick bosentan och 9,1 % av patienterna som fick placebo.

³ Huvudvärk rapporterades hos 11,5 % av patienterna som fick bosentan och 9,8 % av patienterna som fick placebo.

⁴ Dessa typer av reaktioner kan också bero på underliggande sjukdom.

⁵ Ödem eller vätskeretention rapporterades hos 13,2 % av patienterna som fick bosentan och 10,9 % av patienterna som fick placebo.

Efter marknadsintroduktion har sällsynta fall av oförklarad levercirros rapporterats efter långvarig behandling med Tracleer hos patienter med multipla samtidiga sjukdomstillstånd och läkemedelsbehandlingar. Det har också rapporterats sällsynta fall av leversvikt. Dessa fall poängterar vikten av att följa schemalagd uppföljning av leverfunktionen en gång per månad under hela behandlingstiden med Tracleer (se avsnitt 4.4).

Pediatriisk population

Okontrollerade kliniska studier hos barn:

Säkerhetsprofilen i den första pediatriiska okontrollerade studien som utfördes med den filmdragerade tabletten (BREATHE-3; n = 19, medianålder 10 år (åldersintervall 3-15 år), öppen studie, bosentan 2 mg/kg två gånger dagligen, behandlingstid 12 veckor) liknade den som sågs i de pivotala studierna hos vuxna patienter med PAH. I BREATHE-3 var de vanligaste biverkningarna blodvallning (21 %), huvudvärk och onormala leverfunktionsprover (16 % vardera).

En poolad analys på okontrollerade pediatriiska studier som gjorts på patienter med PAH med den dispergerbara tablettformuleringen av bosentan 32 mg (FUTURE1/2, FUTURE 3/Extension), inkluderade totalt 100 barn som behandlats med bosentan 2 mg/kg två gånger dagligen (n = 33), 2 mg/kg tre gånger dagligen (n = 31) eller 4 mg/kg två gånger dagligen (n = 36). Vid enrolleringen var 6 patienter mellan 3 månaders och 1 års ålder, 15 barn var mellan 1 års ålder och yngre än 2 år och 79 barn var mellan 2 års och 12 års ålder. Medianvärdet för behandlingstiden var 71,8 veckor (mellan 0,4-258 veckor).

Säkerhetsprofilen i denna poolade analys av okontrollerade pediatriiska studier liknar den som observerats i de pivotala studierna på vuxna patienter med PAH förutom infektioner som rapporterades mer frekvent jämfört med vuxna (69,0 % jämfört med 41,3 %). Den här skillnaden i infektionsfrekvens kan delvis bero på att medianvärdet för exponeringen för den pediatriiska behandlingsgruppen var längre (medianvärde 71,8 veckor) jämfört med behandlingstiden för den vuxna behandlingsgruppen (medianvärdet 17,4 veckor). De vanligaste biverkningarna var infektioner i de övre luftvägarna (25 %), pulmoniell (arteriell) hypertension (20 %), nasofaryngit (17 %), pyrexia (15 %), kräkningar (13 %), bronkit (10 %), buksmärta (10 %) och diarré (10 %). Det förekom inga relevanta skillnader i biverkningsfrekvens för patienter som var äldre och yngre än 2 år, detta är emellertid endast baserat på 21 barn som var yngre än 2 år, varav 6 patienter som var mellan 3 månader och 1 års ålder. Biverkningar som leverabnormaliteter och anemi/hemoglobinminskning inträffade hos 9 % respektive 5 % av patienterna.

I en randomiserad placebokontrollerad studie som utförts på PPHN-patienter (FUTURE-4) var totalt 13 nyfödda behandlade med den dispergerbara tablettformuleringen av bosentan med en dos på 2 mg/kg två gånger dagligen (8 patienter stod på placebo). Mediantiden för behandling med bosentan och placebo var 4,5 dagar (varierade mellan 0,5-10,0 dagar) respektive 4,0 dagar (varierade mellan 2,5-6,5 dagar). De vanligaste biverkningarna för bosentan- och placebobehandlade patienter var anemi eller hemoglobinminskning (7 respektive 2 patienter), generaliserat ödem (3 respektive 0 patienter) och kräkningar (2 respektive 0 patienter).

Laboratorieavvikelser

Levertestavvikelser

I det kliniska prövningsprogrammet inträffade dosberoende förhöjningar i leveraminotransferaser vanligtvis inom de första 26 behandlingsveckorna, utvecklades vanligtvis gradvis och var huvudsakligen asymptomatiska. Under tidsperioden efter marknadsföringsgodkännandet har sällsynta fall av levercirros och leversvikt rapporterats.

Mekanismen för denna biverkning är oklar. Dessa öknings i aminotransferaser kan gå tillbaka spontant under fortsatt behandling med underhållsdosen av Tracleer eller efter dosreduktion, men det kan bli nödvändigt med uppehåll eller avbrott (se avsnitt 4.4).

I de 20 sammanställda placebo-kontrollerade studierna observerades öknings i leveraminotransferaser med $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 11,2 % av bosentanbehandlade patienter, jämfört med 2,4 % av placebobehandlade patienter. Förhöjningar till $\geq 8 \times \text{ULN}$ sågs hos 3,6 % av de bosentanbehandlade patienterna och 0,4 % av de placebobehandlade patienterna. Förhöjningar av aminotransferaser var

associerade med förhöjt bilirubin ($\geq 2 \times \text{ULN}$) utan tecken på gallvägsobstruktion hos 0,2 % (5 patienter) av de bosentanbehandlade patienterna och hos 0,3 % (6 patienter) av de som fick placebo.

I den poolade analysen på 100 barn med PAH från de okontrollerade pediatrika studierna FUTURE 1/2 och FUTURE 3/Extension såg man en ökning av leveraminotransferaser $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2 % av patienterna.

I FUTURE-4 studien där 13 nyfödda med PPHN som behandlats med bosentan 2 mg/kg två gånger dagligen i mindre än 10 dagar (intervall mellan 0,5-10,0 dagar) fanns det inga fall av leveraminotransferaser $\geq 3 \times \text{ULN}$ under behandlingen, men ett fall av hepatit inträffade 3 dagar efter att bosentanbehandlingen upphört.

Hemoglobin

I de placebokontrollerade studierna med vuxna sågs en minskning i hemoglobinkoncentration från startvärdet till mindre än 10 g/dl hos 8,0 % av de bosentanbehandlade patienterna och 3,9 % av de placebobehandlade patienterna (se avsnitt 4.4).

I den poolade analysen på 100 patienter med PAH från de okontrollerade pediatrika studierna FUTURE 1/2 och FUTURE 3/Extension rapporterades en minskning i hemoglobinkoncentration från startvärdet till under 10 g/dl hos 10,0 % av patienterna. Ingen minskning under 8 g/dl uppkom.

I FUTURE-4 studien upplevde 6 av 13 bosentanbehandlade nyfödda barn med PPHN en minskning i hemoglobin från ett startvärde inom referensintervallet till ett värde som under behandlingen var under lägsta normalvärdet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Bosentan har administrerats som enstaka dos på upp till 2 400 mg till friska personer och i doser på upp till 2 000 mg/dag i 2 månader till patienter med en annan sjukdom än pulmonell hypertension. Den vanligaste biverkningen var huvudvärk med lätt till måttlig intensitet.

Kraftig överdosering kan förorsaka uttalad hypotoni, som kräver aktivt kardiovaskulärt stöd. Under tidsperioden efter marknadsföringsgodkännandet har ett fall av överdosering, där 10 000 mg Tracleer intogs av en manlig patient i tonåren, rapporterats. Hans symptom var illamående, kräkningar, hypotoni, yrsel, svettningar och dimsyn. Han återhämtade sig fullständigt inom 24 timmar med blodtrycks support. Notera: bosentan avlägsnas ej genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antihypertensiva medel, ATC-kod: C02KX01

Verkningsmekanism

Bosentan är en icke selektiv endotelinreceptorantagonist (ERA) med affinitet för både endotelin A och B-receptorer (ETA och ETB). Bosentan minskar både det pulmonella och det systemiska vaskulära motståndet, vilket resulterar i förbättrad hjärtminutvolym utan att öka hjärtfrekvensen.

Neurohormonet endotelin-1 (ET-1) är en av de mest potenta av de kända vasokonstriktorererna och kan även främja fibros, cellproliferation, kardiell hypertrofi och ombildningar, och är pro-inflammatorisk. Dessa effekter förmedlas av endotelinbindningar till ETA- och ETB-receptorer i endotelium och vaskulära glatta muskelceller. ET-1-koncentrationerna i vävnader och plasma förhöjs vid ett antal kardiovaskulära sjukdomar och bindvävssjukdomar, inklusive PAH, sklerodermi, akut och kronisk hjärtsvikt, myokardischemi, systemisk hypertension och ateroskleros, vilket tyder på att ET-1 har en patogen roll i samband med dessa sjukdomar. Vid PAH och hjärtsvikt, vid frånvaro av endotelinreceptorantagonism, har förhöjda ET-1-koncentrationer starkt samband med sjukdomens svårighetsgrad och prognos.

Bosentan konkurrerar med bindning av ET-1 och andra ET-peptider för både ETA- och ETB-receptorer med något högre affinitet för ETA-receptorer ($K_i = 4,1\text{--}43$ nanomolar) än för ETB-receptorer ($K_i = 38\text{--}730$ nanomolar). Bosentan är en specifik antagonist till ET-receptorer och binder inte till andra receptorer.

Effekt

Djurmodeller

I djurmodeller av pulmonell hypertension minskade kronisk oral administrering av bosentan det pulmonella vaskulära motståndet och reverserade den pulmonella vaskulära och högerventrikulära hypertrofin. I en djurmodell av pulmonell fibros minskade bosentan avlagring av kollagen i lungorna.

Effekt hos vuxna patienter med pulmonell arteriell hypertension

Två randomiserade, dubbelblinda, multicenter och placebokontrollerade studier har gjorts på 32 (studien AC-052-351) och 213 (studie AC-052-352, [BREATHE-1]) vuxna patienter med WHO funktionsklass III–IV PAH (primär pulmonell hypertension eller pulmonell hypertension som är sekundär främst till sklerodermi). Efter 4 veckor med bosentan 62,5 mg två gånger per dag var underhållsdosen som studerades i dessa prövningar 125 mg två gånger per dag i AC-052-351 och 125 mg två gånger per dag och 250 mg två gånger per dag i AC-052-352.

Bosentan lades till patienternas pågående terapi, som kunde bestå av en kombination av antikoagulanter, vasodilatorer (t.ex. kalciumkanalblockerare), urindrivande preparat, syre och digoxin, men inte epoprostenol. Kontrollen bestod av placebo plus den befintliga terapin.

Den primära slutpunkten för var och en av studierna var förändring av 6-minuters gångtest vid 12 veckor för den första studien och 16 veckor för den andra studien. I båda studierna resulterade behandlingen med bosentan i en signifikant förbättring av konditionen. Den placebokorrigerade ökningen i gångsträcka jämfört med utgångsvärdet var 76 meter ($p = 0,02$; t-test) och 44 meter ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U-test) vid den primära slutpunkten för varje studie. Skillnaderna mellan de två grupperna 125 mg två gånger per dag och 250 mg två gånger per dag var inte statistiskt signifikanta men det fanns en trend i riktning mot förbättrad kondition i gruppen som behandlades med 250 mg två gånger per dag.

Förbättringen av gångsträcka var märkbar efter 4 veckors behandling och var tydlig efter 8 veckors behandling och upprätthölls under upp till 28 veckor vid en dubbelblind behandling i en undergrupp till patientpopulationen.

I en retrospektiv responsanalys baserad på förändringar i gångsträcka, WHO-funktionsklass och dyspné för de 95 patienter som randomiserats till behandling med bosentan 125 mg två gånger per dag

i de placebokontrollerade prövningarna, fann man att vid vecka 8 hade 66 patienter förbättrats, 22 var stabila och 7 hade försämrats. Av de 22 patienter som var stabila vecka 8 hade 6 förbättrats vid vecka 12/16 och 4 försämrats jämfört med utgångsläget. Av de 7 patienter som försämrats vid vecka 8, hade 3 förbättrats vid vecka 12/16 och 4 försämrades jämfört med utgångsläget.

Invasiva hemodynamiska parametrar utvärderades endast i den första studien. Behandling med bosentan ledde till en signifikant ökning av det kardiella indexet, associerat med en signifikant minskning av det pulmonella arteriella trycket, pulmonärt vaskulärt motstånd och medeltryck i höger förmak.

En minskning av symptom för PAH observerades med bosentan-behandlingen. Dyspnémätningarna under gångtesterna visade en förbättring hos bosentan-behandlade patienter. I studien AC-052-352 klassificerades 92 % av de 213 patienterna vid studiestarten som WHO funktionsklass III och 8 % som klass IV. Behandlingen med bosentan ledde till en förbättrad WHO-klass för 42,4 % av patienterna (placebo 30,4 %). Den totala förändringen i WHO-klassificeringen under båda studierna var signifikant bättre bland bosentanbehandlade patienter jämfört med placebobehandlade patienter. Behandling med bosentan associerades med en signifikant minskning av den kliniska försämringsfrekvensen jämfört med placebo efter 28 veckor (10,7 % respektive 37,1 %, $p = 0,0015$).

I en randomiserad, dubbelblind, multicenter, placebo-kontrollerad studie (AC-052-364; [EARLY]), fick 185 PAH patienter i WHO funktionsklass II (ett utgångsvärde för 6-minuters gångtest på i genomsnitt 435 meter) bosentan 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor följt av 125 mg två gånger dagligen ($n = 93$), eller placebo ($n = 92$) under 6 månader. Inkluderade patienter var naiva avseende PAH-behandling ($n = 156$) eller stod på en stabil dos sildenafil ($n = 29$). De två primära effektmåten var procentuell förändring från utgångsvärdet av PVR och förändring från utgångssträckan vid ett 6-minuters gångtest från månad 6 jämfört med placebo. Tabellen nedan beskriver de i protokollet fördefinierade analyserna.

	PVR (dyn•sek/cm ⁵)		6-minuters gångtest (m)	
	Placebo (n = 88)	Bosentan (n = 80)	Placebo (n = 91)	Bosentan (n = 86)
Baseline (BL); medelvärde (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Förändring från BL; medelvärde (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Behandlingseffekter	-22,6 %		19	
95 % CL	-34, -10		-4, 42	
P-värde	< 0,0001		0,0758	

CL = konfidensgräns, PVR = pulmonell vaskulär resistens, SD = standardavvikelse

Behandling med bosentan associerades med en minskning i frekvensen av klinisk försämring, definierad som ett sammansatt mått av symtomatisk progression, sjukhusinläggning pga. PAH och död, jämfört med placebo (proportionell risk reduktion 77 %, 95 % konfidensintervall [CI] 20–94 %, $p = 0,0114$). Behandlingseffekten drevs av en förbättring i komponenten symtomatisk progression. En sjukhusinläggning p.g.a. försämring i PAH kunde noteras i bosentangruppen jämfört med tre sjukhusinläggningar i placebogruppen. Endast en patient dog i vardera behandlingsgruppen under den 6 månader långa dubbelblinda studieperioden, och därför kan ingen slutsats dras gällande överlevnad.

Långtidsdata genererades från alla de 173 patienterna som behandlades med bosentan i den kontrollerade fasen och/eller överfördes från placebo till bosentan i den öppna förlängningsfasen av EARLY-studien. Medeldurationen för exponeringen för bosentanbehandling var $3,6 \pm 1,8$ år (upp till 6,1 år), med 73 % av patienterna behandlade under minst 3 år och 62 % under minst 4 år. Patienterna kunde få ytterligare PAH-behandling efter behov i den öppna förlängningen. Majoriteten av patienterna diagnostiserades som idiopatisk eller ärftlig PAH (61 %). Sammantaget förblev 78 % av patienterna i funktionsklass II. Kaplan-Meier-uppskattningar av överlevnad var 90 % och 85 % vid 3 respektive 4 år efter behandlingsstart. Vid samma tidpunkter förblev 88 % respektive 79 % av patienterna fria från PAH-försämring (definierat som dödsfall av alla orsaker, lungtransplantation,

förmaksseptostomi eller påbörjande av intravenös eller subkutan prostanoïdbehandling). De relativa bidragen från tidigare placebobehandling i dubbelblindfasen och av andra läkemedel som satts in under den öppna förlängningen är okända.

I en prospektiv, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie AC-052-405 [BREATHE-5]) fick patienter, med PAH WHO funktionsklass III och Eisenmengerfysiologi relaterad till kongenital hjärtsjukdom, bosentan 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor och sedan 125 mg två gånger dagligen i ytterligare 12 veckor ($n = 37$), av vilka 31 hade en huvudsakligen höger till vänster, tvåvägsshunt. Det primära syftet var att visa att bosentan inte försämrade syresättningen. Efter 16 veckor ökade syremättnaden i den bosentan behandlade gruppen med 1,0 % (95 % CI – 0,7 %–2,8 %) jämfört med placebogruppen ($n = 17$), vilket visar att bosentan inte försämrade syresättningen. Den genomsnittliga pulmonella vaskulära resistensen minskade signifikant i den bosentanbehandlade gruppen (en övervägande effekt observerades i den subgrupp av patienter som hade en intrakardiell tvåvägsshunt). Efter 16 veckor var den placebokorrigerade ökningen av 6 minuters gångsträcka 53 meter ($p = 0,0079$), vilket återspeglar en förbättring av ansträngningskapaciteten. 26 patienter fortsatte erhålla bosentan under den öppna förlängningsfasen på 24 veckor (AC-052-409) av BREATHE-5-studien (medelvärde för behandlingsperiodens längd = $24,4 \pm 2,0$ veckor) med generellt sett bibehållen effekt.

En öppen, icke-jämförande studie (AC-052-362 BREATHE 4) genomfördes på 16 patienter med PAH, WHO funktionsklass III, relaterad till HIV-infektion. Patienterna behandlades med bosentan 62,5 mg två gånger dagligen i 4 veckor följt av 125 mg två gånger dagligen i ytterligare 12 veckor. Efter 16 veckors behandling visades signifikanta förbättringar i ansträngningskapacitet: i genomsnitt ökade 6-minuters-gångsträckan med +91,4 meter, från 332,6 meter i genomsnitt vid studiestart ($p < 0,001$). Ingen formell slutsats kan dras gällande bosentans påverkan på antiretrovirala mediciners effekt (se även avsnitt 4.4).

Det finns inga studier med syfte att visa fördelaktig effekt på överlevnad vid Tracleer-behandling. Emellertid har långtidsregistrering av vitalstatus gjorts hos alla 235 patienter som behandlats med bosentan i de två pivotala, placebo-kontrollerade studierna (AC-052-351 och AC-052-352) och/eller dessas två okontrollerade, öppna förlängningsstudier. I medel var tiden för bosentanexponering $1,9 \pm 0,7$ år; (min: 0,1; max: 3,3 år) och patienterna observerades i medel $2,0 \pm 0,6$ år. Majoriteten av patienterna hade diagnosen primär pulmonell hypertension (72 %) och befann sig i WHO funktionsklass III (84 %). För hela denna population var Kaplan-Meier-uppskattningen för överlevnad 93 % och 84 %, 1 respektive 2 år efter start av behandling med bosentan. I subgruppen av patienter med PAH sekundärt till systemisk skleros var uppskattad överlevnad lägre. Denna uppskattning skulle kunna vara påverkad av påbörjad epoprostenolbehandling hos 43 av 235 patienter.

Studier utförda på barn med pulmonell arteriell hypertension

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan filmdragerade tabletter utvärderades i en öppen, icke-kontrollerad studie på 19 pediatrika patienter med PAH som var i åldern 3 till 15 år. Den här studien var primärt designad som en farmakokinetisk studie (se avsnitt 5.2). Patienterna hade primär pulmonell hypertension (10 patienter) eller PAH i samband med kongenital hjärtsjukdom (9 patienter) och hade vid baseline WHO funktionsklass II ($n = 15$, 79 %) eller klass III ($n = 4$, 21 %). Patienterna fördelades i tre grupper baserat på kroppsvikt och doserades med ungefär 2 mg/kg bosentan två gånger dagligen under 12 veckor. Hälften av patienterna i respektive grupp behandlades redan med intravenös epoprostenol och epoprostenoldosen behölls konstant under hela studietiden.

Hemodynamik mättes hos 17 patienter. Medelökningen från baseline i hjärtindex (CI) var $0,5 \text{ l/min/m}^2$, medeltrycket i arteria pulmonalis minskade med 8 mm Hg och PVR minskade med i medeltal $389 \text{ dyn}\cdot\text{sek}\cdot\text{cm}^{-5}$. Dessa hemodynamiska förbättringar var likartade med eller utan samtidig administrering av epoprostenol. Förändringarna i ansträngningsrelaterade testparametrar under vecka 12 jämfört med baseline var mycket varierande och ingen var signifikant.

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

FUTURE 1 var en öppen, icke-kontrollerad studie som utfördes med den dispergerbara tablettformuleringen av bosentan och administrerades med en underhållsdos på 4 mg/kg två gånger dagligen till 36 patienter från 2 till 11 års ålder. Den var primärt designad som en farmakokinetikstudie (se avsnitt 5.2). Vid behandlingsstart hade patienterna idiopatisk PAH (31 patienter [86 %]) eller familjär PAH (5 patienter [14 %]) och hade WHO funktionsklass II (n = 23, 64 %) eller klass III (n = 13, 36 %). I FUTURE 1 studien var medianvärdet för exponering av studieläkemedel 13,1 veckor (varierade mellan 8,4 till 21,1 veckor). I den icke-kontrollerade extensionsfas-studien FUTURE 2 gavs 33 av dessa patienter fortsatt behandling med bosentan dispergerbar tablett med en dos på 4 mg/kg två gånger dagligen under en behandlingstid som hade medianvärde 2,3 år (varierade mellan 0,2 till 5,0 år). Vid baseline av FUTURE 1 tog 9 patienter epoprostenol. 9 patienter hade nyligen börjat på PAH-specifik medicinering under studien. Kaplan-Meier-uppskattningen för att vara händelsefri för försämring av PAH (död, lungtransplantation eller sjukhusvård på grund av försämrad PAH) vid 2 år var 78,9 %. Kaplan-Meier-uppskattningen för total överlevnad vid 2 år var 91,2 %.

FUTURE 3 (AC-052-373)

I denna öppna randomiserade studie med bosentan 32 mg dispergerbar tablett var 64 barn med stabil PAH i åldern 3 månader till 11 år randomiserade till 24 veckors bosentanbehandling på 2 mg/kg två gånger dagligen (n = 33) eller 2 mg/kg tre gånger dagligen (n = 31). 43 (67,2 %) var ≥ 2 år till 11 år gamla, 15 (23,4 %) var mellan 1 till 2 års ålder och 6 (9,4 %) var mellan 3 månader och 1 år gamla. Studien var primärt designad att vara en farmakokinetisk studie (se avsnitt 5.2) och effekt-endpoints hade endast ett undersökande syfte. Enligt Dana Point klassificeringen var etiologin för PAH idiopatisk PAH (46 %), ärftlig PAH (3 %), associerad PAH efter korregerande hjärtoperation (38 %) och PAH-relaterad till kongenital hjärtsjukdom med systemisk till pulmonell shunt inkluderat Eisenmenger syndrom (13 %). Vid behandlingsstart var patienterna i WHO funktionsklass I (n = 19, 29 %), klass II (n = 27, 42 %) eller klass III (n = 18, 28 %). Vid studiestart behandlades patienterna med PAH-läkemedel (vanligast var behandling med enbart fosfodiesteras typ-5-hämmare [sildenafil] [35,9 %], behandling med enbart bosentan [10,9 %] och kombinationsbehandling med bosentan, iloprost och sildenafil [10,9 %]) och patienterna fortsatte PAH-behandling under studien.

Vid studiestart hade mindre än hälften av patienterna som inkluderats i studien behandlats med bosentan som monoterapi (45,3 % [29/64]) utan att kombineras med andra PAH-läkemedel. 40,6 % (26/64) fortsatte med bosentan som monoterapi under studiens 24 veckor utan att erfara försämring av PAH. Analys på den globala studiepopulationen som inkluderats (64 patienter) visade att majoriteten förblev åtminstone stabila (dvs. utan försämring) baserat på icke-pediatrik specifik WHO funktionsklassbedömning under behandlingsperioden (97 % två gånger dagligen, 100 % tre gånger dagligen) och läkarnas globala kliniska intryck (94 % två gånger dagligen, 93 % tre gånger dagligen). Kaplan-Meier-uppskattning för att vara händelsefri för försämring av PAH (död, lungtransplantation eller sjukhusvård för PAH-försämring) vid vecka 24 var 96,9 % för två gånger dagligen och 96,7 % för tre gånger dagligen.

Det fanns inga tecken på bättre klinisk effekt för dosering av 2 mg/kg tre gånger dagligen jämfört med en dosering av 2 mg/kg två gånger dagligen.

Studie som utförts på nyfödda med persisterande pulmonell hypertension hos nyfödda (PPHN):

FUTURE 4 (AC-052-391)

Detta var en dubbelblind placebokontrollerad, randomiserad studie med prematura eller fullgångna nyfödda barn (gestationsålder 36-42 veckor) med PPHN. Patienter med suboptimalt svar på inhalerad kväveoxid (iNO) trots minst 4 timmars kontinuerlig behandling blev, via ventrikelsond, behandlade i högst 14 dagar med bosentan dispergerbara tabletter 2 mg/kg två gånger dagligen (N = 13) eller placebo (N = 8) som tilläggsbehandling till iNO tills fullständigt avväjning från iNO uppnått eller tills behandlingen misslyckades (definierat som behov av extrakorporeal membransyresättning [ECMO]) eller initiering av alternativt pulmonellt kärilvidgande medel).

Medianvärde för exponering av studieläkemedel var 4,5 dagar (varierade mellan 0,5-10,0 dagar) för bosentangruppen och 4,0 dagar (varierade mellan 2,5-6,5 dagar) för placebogrupper.

Resultaten visade inte på någon ytterligare fördel med bosentan för denna population:

- Mediantiden för fullständig avvänjning från iNO var 3,7 dagar (95 % konfidensgräns [CL] 1,17; 6,95) för bosentan och 2,9 dagar (95 % CL 1,26; 4,23) för placebo ($p = 0,34$).
- Mediantiden för fullständig avvänjning från mekanisk ventilerings var 10,8 dagar (95 % CL 3,21; 12,21 dagar) för bosentan och 8,6 dagar (95 % CL 3,71; 9,66 dagar) för placebo ($p = 0,24$).
- För en patient i bosentangruppen misslyckades behandlingen (behov av ECMO i enlighet med vad som definierats i protokollet) vilket förklarades inom 8 timmar efter första dosen av studieläkemedel baserat på index för syresättning. Patienten återhämtade sig inom uppföljningsperioden på 60 dagar.

Kombination med epoprostenol

Kombinationen av bosentan och epoprostenol har studerats i två studier: AC-052-355 (BREATHE-2) och AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 var en multicenter, randomiserad, dubbel-blind, parallellgruppsstudie av bosentan jämfört med placebo hos 33 patienter med uttalad PAH som samtidigt erhöll epoprostenolbehandling. AC-052-356 var en öppen och icke-kontrollerad studie; 10 av de 19 pediatrika patienterna behandlades samtidigt med bosentan och epoprostenol under 12-veckorsstudien. Säkerhetsprofilen av kombinationen var ej skild från den som kan förväntas vid behandling med varje enskild komponent och kombinationsterapi var vältolererad hos barn och vuxna. Den kliniska fördelen med kombination har ej visats.

Systemisk skleros med digitala sår

Två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier har utförts på 122 (studie AC-052-401[RAPIDS-1]) och 190 (studie AC-052-331 [RAPIDS-2]) vuxna patienter med systemisk skleros och digitala sår (antingen pågående digitala sår eller en anamnes med digitala sår under det föregående året). I studie AC-052-331, skulle patienterna ha minst ett nyligen tillkommet digitalt sår, och genomgående i de två studierna hade 85 % av patienterna besvär med pågående digitala sår vid baseline. Efter 4 veckor med bosentan 62,5 mg två gånger dagligen, var underhållsdosen som studerades i dessa båda studier 125 mg två gånger dagligen. Längden på den dubbelblinda behandlingen var 16 veckor i studie AC-052-401, och 24 veckor i studie AC-052-331.

Bakgrundsbehandling för systemisk skleros och digitala sår var tillåten om denna förblev oförändrad från minst en månad före starten av behandlingen och under den dubbelblinda studieperioden.

Antalet nya digitala sår från baseline till slutet av studien var primär endpoint i bägge studierna. Behandling med bosentan gav färre nya digitala sår under behandlingstiden jämfört med placebo. I studie AC-052-401, under 16 veckor med dubbelblind behandling, utvecklade patienterna i bosentangruppen 1,4 nya digitala sår i medeltal jämfört med 2,7 nya digitala sår i placebogruppen ($p = 0,0042$). I studie AC-052-331, under 24 veckor med dubbelblind behandling, var motsvarande siffror 1,9 jämfört med 2,7, i respektive grupp ($p = 0,0351$). I bägge studier, hade patienter på bosentan mindre sannolikhet att utveckla multipla nya digitala sår under studien, och det tog längre tid att utveckla varje nytt efterföljande digitalt sår än för de som stod på placebo. Effekten av bosentan på minskningen av antalet nya digitala sår var mer uttalad hos patienter med multipla digitala sår.

Ingen effekt av bosentan på tiden till läkning av digitala sår sågs i någon av studierna.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för bosentan har framförallt dokumenterats hos friska personer. Begränsade data hos patienter visar att exponeringen för bosentan hos vuxna patienter med PAH är cirka 2 gånger högre än hos friska vuxna.

Hos friska personer, uppvisar bosentan dos- och tidsberoende farmakokinetik. Clearance och distributionsvolym minskar med ökade intravenösa doser och ökar med tid. Efter oral administrering är den systemiska exponeringen dosproportionell upp till 500 mg. Vid högre orala doser ökar $C_{\max}$ och AUC mindre än proportionellt till dosen.

Absorption

Hos friska försökspersoner är den absoluta biotillgängligheten av bosentan uppskattningsvis 50 % och påverkas inte av mat. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 3–5 timmar.

Distribution

Bosentan binds i hög grad (> 98 %) till plasmaproteiner, huvudsakligen albumin. Bosentan penetrerar inte erythrocyter.

En distributionsvolym (V_{ss}) på cirka 18 liter konstaterades efter en intravenös dos på 250 mg.

Metabolism och eliminering

Efter en enstaka intravenös dos på 250 mg var clearance 8,2 l/timme. Den terminala elimineringshalveringstiden ($t_{1/2}$) är 5,4 timmar.

Efter upprepad dosering minskar plasmakoncentrationerna för bosentan gradvis till 50–65 % av de som observerats efter enkeldosadministreringar. Denna minskning beror sannolikt på autoinduktion av metaboliserande leverenzym. Ett steady-state-förhållande nås inom 3–5 dagar.

Bosentan elimineras genom biliär utsöndring efter metabolism i levern genom cytokrom P450-isoenzymerna, CYP3A4 och CYP2C9. Mindre än 3 % av en tillförd oral dos återfinns i urin.

Bosentan bildar tre metaboliter, och bara en av dessa är farmakologiskt aktiv. Denna metabolit utsöndras huvudsakligen oförändrad via gallan. Hos vuxna patienter är exponeringen för den aktiva metaboliten större än hos friska personer. Hos patienter med tecken på kolestas kan exponeringen för den aktiva metaboliten vara ökad.

Bosentan är en inducerare av CYP2C9 och CYP3A4 och möjligen även CYP2C19 och P-glykoprotein. *In vitro* hämmar bosentan gallsaltutförselpumpen i hepatocytkulturer.

In vitro-data visade att bosentan inte hade någon relevant hämmande effekt på de testade CYP-isoenzymerna (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Följaktligen förväntas inte bosentan höja plasmakoncentrationerna av läkemedel som metaboliseras av dessa isoenzymer.

Jämförelse mellan beredningsformer

I en farmakokinetisk crossover-studie (AC-052-116), fick 16 friska vuxna försökspersoner 62,5 mg bosentan i form av 62,5 mg filmdragerad tablett eller 64 mg bosentan i form av 32 mg dispergerbara tabletter. Efter behandling med den dispergerbara tabletten var exponeringen för bosentan lägre än med filmdragerade tabletten (förhållandet mellan geometriska medelvärden för $AUC_{0-\infty}$ 0,87 [90 % CI: 0,78, 0,97]). $T_{\max}$ och $t_{1/2}$ för bosentan påverkades inte signifikant av beredningsformen.

Farmakokinetik i speciella populationer

Bosentans farmakokinetik förväntas inte att påverkas av kön, vikt, ras eller ålder i den vuxna populationen i någon väsentlig omfattning baserat på det undersökta intervallet för varje variabel.

Barn

Farmakokinetiken hos pediatrika patienter har studerats i fyra kliniska studier (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 och FUTURE-4 se avsnitt 5.1). På grund av begränsade data för barn yngre än 2 år förblir farmakokinetiken icke-välkaraktäriserad för denna åldersgrupp.

Studie AC-052-356 (BREATHE-3) utvärderade farmakokinetiken efter enstaka och multipla orala doser av bosentan i form av filmdragerade tabletter hos 19 barn i åldern 3 till 15 år med PAH med dosering efter kroppsvikt med 2 mg/kg två gånger dagligen. I den här studien minskade exponeringen för bosentan med tiden på ett sätt förenligt med de kända auto-inducerande egenskaper som bosentan har. Medelvärden för AUC (CV%) för bosentan hos pediatrika patienter behandlade med 31,25 mg, 62,5 mg eller 125 mg två gånger dagligen var 3 496 (49), 5 428 (79), och 6 124 (27) ng h/ml, och lägre än det värde på 8 149 (47) ng h/ml som observerats hos vuxna patienter med PAH som erhöll 125 mg två gånger dagligen. Vid steady-state var den systemiska exponeringen hos pediatrika patienter som vägde 10-20 kg 43 %, 20-40 kg 67 % och > 40 kg 75 % av motsvarande systemiska exponering hos vuxna.

I studie AC-052-365 (FUTURE 1) administrerades dispergerbara tabletter hos 36 barn med PAH i åldersgruppen 2 till 11 år. Ingen dosproportionalitet sågs då plasmakoncentrationerna av bosentan vid steady-state var likvärdiga vid orala doser på 2 och 4 mg/kg (AUC_{τ} : 3 577 ng h/ml för 2 mg/kg två gånger dagligen och 3 371 ng h/ml för 4 mg/kg två gånger dagligen). Den genomsnittliga exponeringen för bosentan hos dessa pediatrika patienter var ungefär hälften av exponeringen hos vuxna vid 125 mg två gånger dagligen som underhållsdos men visade en stor överlappning med resultaten hos vuxna.

I studie AC-052-373 (FUTURE 3) som utvärderade dispergerbara tabletter var exponeringen av bosentan hos patienter som behandlades med 2 mg/kg två gånger dagligen jämförbar med exponeringen i FUTURE 1-studien. I den totala populationen ($n = 31$) resulterade 2 mg/kg två gånger dagligen i en daglig exponering av 8 535 ng h/ml; AUC_{τ} var 4 268 ng h/ml (CV: 61 %). Hos patienter mellan 3 månader och 2 års ålder var den dagliga exponeringen 7 879 ng h/ml; AUC_{τ} var 3 939 ng h/ml (CV: 72 %). Hos patienter mellan 3 månader till 1 års ålder ($n = 2$), var AUC_{τ} 5 914 ng h/ml (CV: 85 %) och hos patienter 1 till 2 år ($n = 7$) var AUC_{τ} 3 507 ng h/ml (CV: 70 %). Hos patienter som var äldre än 2 år ($n = 22$) var den dagliga exponeringen 8 820 ng h/ml; AUC_{τ} var 4 410 ng h/ml (CV: 58 %). Dosering med 2 mg/kg bosentan tre gånger dagligen ökade inte exponeringen, daglig exponering var 7 275 ng h/ml (CV: 83 %, $n = 27$).

Baserat på resultaten i studierna BREATHE-3, FUTURE 1 och FUTURE 3, verkar det som om exponeringen för bosentan når en plåta vid lägre doser hos barn än hos vuxna, och att högre doser än 2 mg/kg två gånger dagligen (4 mg/kg två gånger dagligen eller 2 mg/kg tre gånger dagligen) inte resulterar i större exponering för bosentan hos barn.

I studie AC-052-391 (FUTURE 4) som gjorts på nyfödda ökade bosentankoncentrationerna sakta och kontinuerligt över det första dosintervallet, vilket resulterade i en låg exponering (AUC_{0-12} i helblod: 164 ng h/ml, $n = 11$). Vid steady-state var AUC_{τ} i helblod 6 165 ng h/ml (CV: 133 %, $n = 7$) vilket liknar den exponering som setts hos vuxna PAH patienter som fått 125 mg två gånger dagligen och om man räknar med ett distributionsförhållande blod/plasma på 0,6.

Det är okänt om dessa fynd har några konsekvenser beträffande hepatotoxicitet. Kön och samtidig användning av intravenöst epoprostenol hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken hos bosentan.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) har inga relevanta förändringar i farmakokinetiken observerats. Steadystate AUC för bosentan var 9 % högre och AUC för den aktiva metaboliten, Ro 48-5033 var 33 % högre hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion än hos friska frivilliga.

Effekten av moderat nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) på bosentans och dess primära metabolit Ro 48-5033:s farmakokinetik undersöktes i en studie på 5 patienter med pulmonell hypertension associerad med portal hypertension och nedsatt leverfunktion i Child-Pugh klass B, samt 3 patienter med PAH av andra orsaker och normal leverfunktion. Hos patienterna med nedsatt leverfunktion i Child-Pugh klass B var den genomsnittliga (95 % CI) steady-state AUC för bosentan 360 (212-613) ng h/ml, dvs. 4,7 gånger högre, och den genomsnittliga (95 % CI) steady-state AUC för den aktiva metaboliten Ro 48-5033 var 106 (58,4-192) ng h/ml, dvs. 12,4 gånger högre än hos patienterna med normal leverfunktion (bosentan: genomsnittligt [95 % CI] AUC: 76,1 [9,07-638] ng h/ml; Ro 48-5033: genomsnittligt [95 % CI] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng h/ml). Även om antalet inkluderade patienter var begränsat och med stor variabilitet, så tyder dessa data på en markant ökning av exponering för bosentan och dess primära metabolit Ro 48-5033 hos patienter med moderat nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B).

Bosentans farmakokinetik har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion i Child-Pugh klass C. Tracleer är kontraindicerat för patienter med moderat till svårt nedsatt leverfunktion, dvs. Child-Pugh klass B eller C (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance på 15-30 ml/min) minskade plasmakoncentrationerna av bosentan med ca 10 %. Plasmakoncentrationerna av de tre metaboliterna ökade med ungefär det dubbla hos dessa patienter jämfört med personer med normal njurfunktion. Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns ingen specifik klinisk erfarenhet av patienter som genomgår dialys. Baserat på fysikaliskt kemiska egenskaper och den höga graden av proteinbindning förväntas inte att bosentan avlägsnas ur cirkulationen med dialys i någon signifikant utsträckning (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En 2-årig karcinogenicitetsstudie på möss visade en ökad kombinerad förekomst av hepatocellulära adenom och karcinom hos hanmöss, men inte hos honmöss, vid plasmakoncentrationer cirka 2 till 4 gånger de plasmakoncentrationer som uppnåddes vid den terapeutiska dosen för människor. En liten signifikant ökning av den kombinerade förekomsten av tyreoida follikulära celladenom och karcinom noterades hos hanrättor, men inte hos honrättor, efter oral administration av bosentan under 2 år, vid plasmakoncentrationer ungefär 9 till 14 gånger högre än den terapeutiska plasmakoncentrationen i människa. Bosentan var negativt i tester för genotoxicitet. Det fanns tecken på en viss tyreoid hormonell obalans i rättor behandlade med bosentan. Däremot fanns inga tecken på att bosentan påverkar sköldkörtelfunktionen (tyroxin, TSH) hos människor.

Bosentans effekt på mitokondriefunktion är okänd.

Bosentan är teratogent i råttor vid plasmanivåer 1,5 gånger högre än de plasmakoncentrationer som uppnås vid den terapeutiska dosen för människor. Teratogena effekter, däribland missbildningar av huvud och ansikte och av de större kärlen var dosberoende. Likheter i missbildningsmönstret observerade med andra ET-receptorantagonister och i ET knock-outmöss tyder på en klasseffekt. Vederbörlig försiktighet skall iakttas när det gäller kvinnor i fertil ålder (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.6).

Utveckling av testikulär tubulär atrofi och försämrad fertilitet har kopplats samman med kronisk administrering av endotelinreceptorantagonister hos gnagare.

I fertilitetsstudier på han- och honrättor noterades inga effekter på spermieantal, motilitet och viabilitet, eller på parningsförmåga eller fertilitet vid exponering av 21 respektive 43 gånger den förväntade terapeutiska nivån för människor. Ej heller noterades någon effekt på utveckling av preimplantationsembryo eller på implantation.

Något ökad incidens för testikulär tubulär atrofi sågs hos råttor som fått bosentan oralt i doser så låga som 125 mg/kg/dag (ungefär 4 gånger den högsta rekommenderade dosen för människor [MRHD] och den lägsta dosen som testats) under två år men inte vid doser så höga som 1 500 mg/kg/dag (ungefär 50 gånger så mycket som MRHD) under 6 månader. I en toxicitetsstudie på juvenila råttor, då råttor behandlades från dag 4 *post partum* till vuxen ålder sågs en minskning av absolut vikt av testiklar och bitestiklar och minskat antal spermier i bitestiklarna efter avvänjning. NOAEL var 21 gånger (vid dag 21 *post partum*) och 2,3 gånger (dag 69 *post partum*) den mänskliga terapeutiska exponeringen.

Ingen effekt på allmän utveckling, tillväxt, sensorisk- och kognitiv funktion och fortplantningsförmåga sågs vid 7 (hanar) och 19 (honor) gånger mänsklig terapeutisk exponering vid dag 21 *post partum*. Vid vuxen ålder (dag 69 *post partum*) sågs ingen effekt på bosentan vid 1,3 (hanar) och 2,6 (honor) gånger den terapeutiska exponeringen hos barn med PAH.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa, mikrokristallin
Kalicumvätefosfat vattenfritt
Kroskarmellosnatrium
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Vinsyra
Tutti-frutti-arom
Aspartam (E951)
Acesulfamkalium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

Återstående delar av en delad dispergerbar tablett kan förvaras vid rumstemperatur och skall användas inom 7 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/Aluminium riv-tryck-blister innehållande 14 dispergerbara tabletter.
Kartongen innehåller 56 dispergerbara tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den dispergerbara tabletten är förpackad i en barnsäker blister.

En dispergerbar tablett kan lösas i vatten och ger en flytande medicin, genom att tabletten läggs i lite vatten på en sked med tillräckligt mycket vatten för att täcka hela tabletten. När tabletten har lösts upp helt ska vätskan ges till patienten.

Vid behov kan den dispergerbara tabletten delas genom att man bryter den längs skårorna som är präglade i ytan. Håll tabletten mellan tummen och pekfingeret på vardera sidan om en av skårorna, med skåran uppåt och bryt tabletten längs skåran (se figur nedan)



Återstående delar av en delad dispergerbar tablett kan förvaras vid rumstemperatur och skall användas inom 7 dagar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/02/220/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 15 maj 2002

Datum för den senaste förnyelsen: 20 april 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02/2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.