

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bosentan Accord, 62,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Bosentan Accord, 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 62,5 mg bosentaani (monohüdraadina).

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 125 mg bosentaani (monohüdraadina).

INN *Bosentanum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

62,5 mg: Heleoranžid ümmargused läbimõõduga ligikaudu 6,20 mm kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus "IB1" ja teine külg on sile.

125 mg: Heleoranžid ovaalsed pikkusega ligikaudu 11,00 mm ja laiusel ligikaudu 5,00 mm kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus "IB2" ja teine külg on sile.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi WHO III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel koormustaluvuse parandamiseks ja sümptomite leevendamiseks. Efektiivsus on näidatud järgmistel juhtudel:

- primaarne (idiopaatiline ja pärilik) pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon;
- skleroderma korral sekundaarselt tekkinud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon ilma olulise interstitsiaalse kopsuhaigusega;
- pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, mis on seotud kaasasündinud šuntidega süsteemsest vereringest kopsuringesse ja Eisenmengeri sündroomiga.

Teatavat paranemist on näidatud ka pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni WHO II funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel (vt lõik 5.1).

Bosentaan on näidustatud ka uute sõrmehaavandite arvu vähendamiseks süsteemse skleroosi ja samaaegse sõrmehaavandihaigusega patsientidel (vt lõik 5.1).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Manustamisviis

Tablette tuleb võtta suu kaudu hommikuti ja õhtuti, koos söögiga või ilma. Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb koos veega alla neelata.

##### Annustamine

### Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Ravi tohib alustada ja jälgida ainult arst, kellel on pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi kogemused.

### Täiskasvanud

Täiskasvanud patsientidel peab bosentaani ravi algannus olema 62,5 mg kaks korda ööpäevas nelja nädala jooksul ja seejärel suurendada säilitusannuseni 125 mg kaks korda ööpäevas. Samad soovitusel kehtivad ka bosentaaniga ravi uuesti alustamisel pärast ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

### Lapsed

Farmakokineetilised andmed lastel on näidanud, et pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lastel vanuses 1 aastast kuni 15 aastani olid bosentaani plasmakontsentratsioonid keskmiselt madalamad kui täiskasvanud patsientidel ega kõrgeenenud bosentaani annuse tõstmisega üle 2 mg kehamassi 1 kg kohta ega annustamise sageduse suurendamisega kahelt korralt ööpäevas kolme korrani ööpäevas (vt lõik 5.2). Annuse või annustamissageduse suurendamisega tõenäoliselt ei kaasne täiendavat kliinilist kasu.

Nende farmakokineetiliste tulemuste põhjal võib järeldada, et kõrgemad annused pole tõenäoliselt suurema tõhususega ning annuse suurendamisel pole ametlikult võimalik välistada kõrvaltoimete sagedamat ilmumist väikelastel. Seetõttu on ravimi kasutamisel 2-aastastel ja vanematel lastel soovitatav algannus ja säilitusannus 2 mg/kg hommikul ja õhtul.

Kliinilisi uuringuid tuvastamaks efektiivsuse/ohutuse määra lastel kaks korda ööpäevas manustatava annusega 2 mg/kg kuni 4 mg/kg pole teostatud.

Kliinilised kogemused alla 2-aastastel lastel on piiratud.

### *Ravi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni kliinilise halvenemise korral*

Juhul, kui ravi bosentaaniga on kestnud vähemalt 8 nädalat (sihtannusega vähemalt 4 nädala jooksul), kuid kliiniline seisund on sellegipoolest halvenenud (nt 6-minutilise kõndimistesti jooksul läbitud vahemaa on ravieelsete mõõtmistega võrreldes vähenenud vähemalt 10%), tuleks kaaluda alternatiivseid ravivõimalusi. Siiski on täheldatud, et teatud hulgal patsientidel, kel pole ilmnenud paranemistunnuseid pärast kaheksa nädalat kestnud bosentaani ravikuuri, võivad need ilmned pärast täiendavat 4- kuni 8-nädalast ravikuuri.

Kui hoolimata bosentaani-ravist ilmneb kliinilise seisundi halvenemine ravikuuri hilisemas järgus (nt pärast mitmekuulist ravi), tuleks ravi uuesti hinnata. Osal patsientidest, kes pole piisaval määral reageerinud ravile bosentaaniga annuses 125 mg kaks korda ööpäevas, võib sooritusvõime veidi paraneda, kui annust suurendatakse 250 mg-ni kaks korda ööpäevas. Tuleb teostada hoolikas kasu/riskitegurite analüüs, võttes arvesse maksatoksilisuse sõltuvust annuse suuruselt (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

### *Ravi katkestamine*

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel bosentaan-ravi järsu katkestamise kogemusi on vähe. Haiguse akuutset taaspuhkemist pole täheldatud. Siiski soovitatakse annuseid vähendada järk-järgult (alandades annust kolmeks kuni seitsmeks päevaks poole annuseni), et vältida tagasilöögi efektina tekkida võivat ohtlikku kliinilist halvenemist. Ravi katkestamise ajal soovitatakse patsienti eriti hoolikalt jälgida.

Juhul kui bosentaani kasutamisest otsustatakse loobuda, tuleb seda teha järk-järgult, samaaegselt alternatiivse ravi kasutuselevõttuga.

### Süsteemne skleroos koos samaaegse sõrmehaavandihaiigusega

Ravi tohib alustada ja jälgida ainult arst, kellel on süsteemse skleroosi ravi kogemused.

### Täiskasvanud

Ravi bosentaani tablettidega alustatakse annusega 62,5 mg kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul,

mida suurendatakse seejärel säilitusannuseni 125 mg kaks korda ööpäevas. Samad soovitusel kehtivad ka bosentaaniga ravi uuesti alustamisel pärast ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Kontrolliga kliiniliste uuringute kogemused selle näidustusega piirduvad 6 kuuga (vt lõik 5.1).

Patsiendi ravivastust ja vajadust ravi jätkata tuleb regulaarselt uuesti hinnata. Tuleb teha põhjalik kasu/riski analüüs, võttes arvesse bosentaani toksilisust maksale (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

#### Lapsed

Andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta alla 18-aastastel patsientidel puuduvad. Andmed bosentaani tablettide farmakokineetika kohta antud haigusega väikelastel puuduvad.

#### Eripopulatsioonid

##### *Maksakahjustusega patsiendid*

Kerge maksakahjustusega (nt Child-Pugh A klass) pole annuste korrigeerimine vajalik (vt lõik 5.2). Bosentaan on vastunäidustatud mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

##### *Neerukahjustusega patsiendid*

Neerukahjustuse korral ei ole annuste kohandamine vajalik. Dialüüsi korral ei ole annuste kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

##### *Eakad*

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Mõõdukas kuni raske maksakahjustus, nt Child-Pugh B või C klass (vt lõik 5.2).
- Maksa aminotransferaaside (nt aspartaataminotransferaas (ASAT) ja/võialaniinaminotransferaas (ALAT)) väärtused üle 3 korra kõrgemad normi ülemisest piirist (vt lõik 4.4).
- Tsüklosporiin A samaaegne manustamine (vt lõik 4.5).
- Rasedus (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Fertiilses eas naised, kes ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.6).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Bosentaani efektiivsust pole tõestatud raske pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel. Kliinilise seisundi halvenedes tuleks kaaluda üleminekut ravile, mida soovitatakse juhul, kui haigus on raskes staadiumis (nt epoprostenool) (vt lõik 4.2).

Bosentaani kasu-riski suhe pole tõestatud Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) klassifikatsiooni alusel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni I funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel.

Bosentaan-ravi tohib alustada vaid juhul, kui süsteemne süstoolne vererõhk on kõrgem kui 85 mmHg.

Bosentaani tablettide kasulikku toimet olemasolevate sõrmehaavandite paranemisele ei ole tõendatud.

#### Maksafunktsioon

Maksa aminotransferaaside (nt aspartaat- jaalaniinaminotransferaas (ASAT ja/või ALAT)) aktiivsuse tõus sõltub manustatavast bosentaani annusest. Muutused maksaensüümides ilmnevad tavaliselt ravi esimese 26 nädala jooksul, kuid võivad tekkida ka hiljem ravi käigus (vt lõik 4.8).

Nende tõusude põhjuseks võib osaliselt olla sapisoolade maksarakkudest eemaldamise konkureeriv inhibeerimine, kuid maksa funktsioneerimise häiretes võivad tõenäoliselt hõlmatud olla ka muud mehhanismid, mis pole veel täiesti selged. Ei välistata võimalust, et põhjus peitub bosentaani ladestumises maksarakkudesse, mis viib maksa võimalikku rasket kahjustumist põhjustava tsütolüüsini. Ei saa välistada ka immunoloogiliste mehhanismide mõju. Maksapuudulikkuse oht võib suurened ka juhul, kui koos bosentaaniga manustatakse ravimeid, mis teadaolevalt pärsivad sapisoolade ekspordipumba tööd, nt rifampitsiin, glibenklamiid ja tsüklosporiin A (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Selle tõestuseks pole aga piisavalt andmeid.

**Maksa aminotransferaaside aktiivsuse taset tuleb mõõta enne ravi algust ning järgnevalt kuuajaliste intervallidega kogu ravi ajal bosentaaniga. Lisaks sellele tuleb maksa aminotransferaaside aktiivsuse taset mõõta 2 nädalat pärast igasugust annuse suurendamist.**

#### **Soovitused ALAT/ASAT-tasemete tõusu puhul**

##### **ALAT/ASAT tase**

> 3 ja  $\leq 5 \times$  ULN

##### **Soovitused raviks ja patsiendi jälgimiseks**

Tulemust tuleb kinnitada teise maksatestiga. Kinnituse saamisel tuleb teha konkreetsel juhul otsus, kas jätkata bosentaan tablettide kasutamist, võimalik, et vähendatud annusega, või katkestada bosentaan tablettide manustamine (vt lõik 4.2). Aminotransferaaside aktiivsuse taseme jälgimist tuleb jätkata vähemalt iga kahe nädala järel. Kui aminotransferaaside aktiivsuse tase langeb ravieelsele tasemele, tuleb kaaluda ravi jätkamist bosentaaniga või ravi taasalustamist vastavalt järgnevalt kirjeldatud tingimustele.

> 5 ja  $\leq 8 \times$  ULN

Tulemust tuleb kinnitada teise maksatestiga. Kinnituse saamisel tuleb katkestada ravi ja jälgida aminotransferaaside aktiivsuse taset vähemalt iga kahe nädala järel. Kui aminotransferaaside aktiivsuse tase langeb ravieelsele tasemele, tuleb kaaluda ravi taasalustamist bosantaaniga vastavalt järgnevalt kirjeldatud tingimustele.

> 8  $\times$  ULN

Ravi tuleb lõpetada ning bosantaani taaskasutamist ei peaks enam kaaluma.

**Juhul, kui kliinilises pildis esineb ka maksakahjustusega seonduvaid sümptomeid, näiteks iiveldus, oksendamine, palavik, kõhuvalu, kollatõbi, ebatavaline letargia või väsimus, gripile sarnanev sündroom (liigesevalu, lihasevalu, palavik), tuleb ravi peatada ja bosentaani ei tohi uuesti kasutada.**

#### **Ravi taasalustamine**

Ravi taasalustamist bosantaaniga tuleb kaaluda vaid juhul, kui bosantaani ravi võimalikud kasutegurid kaaluvad üles ravi võimalikud riskid ning juhul, kui maksa aminotransferaaside aktiivsuse tase jääb ravieelse mõõtmise piiridesse. Soovitatakse pidada nõu hepatoloogiga. Ravi taasalustamisel tuleks järgida lõigus 4.2 toodud üksikasjalikke juhiseid. **Aminotransferaaside aktiivsuse taset tuleb seejärel kontrollida 3 päeva möödumisel ravimi uuesti kasutamisest ning seejärel järgmise 2 nädala möödumisel. Pärast seda tuleks mõõtmisi teostada vastavalt eespool toodud soovitustele.**

ULN (*Upper Limit of Normal*) = normi ülempiir

#### **Hemoglobiini kontsentratsioon**

Bosentaani ravil on leitud annusest sõltuv seos hemoglobiini kontsentratsiooni langusega (vt lõik 4.8). Bosentaaniga seostuv hemoglobiini taseme langus ei olnud platseebokontrollitud uuringutes progresseeruva loomuga ning see stabiliseerus pärast esimest 4 kuni 12 ravinädalat. Soovitavalt tuleks hemoglobiini kontsentratsiooni määrata enne ravi alustamist, esimese nelja kuu jooksul igal kuul ning seejärel kord kvartalis. Kliiniliselt olulise hemoglobiini kontsentratsiooni languse ilmnemisel tuleks languse põhjuse ja võimaliku eriravi vajalikkuse määratlemiseks teostada täiendavaid analüüse ja uuringuid. Turuletulekujärgselt on esinenud aneemia juhtumeid, mis vajasisid punaliblede ülekannet (vt lõik 4.8).

#### **Fertiilses eas naised**

Kuna bosentaan võib muuta hormonaalsed kontratseptiivid ebaefektiivseteks, ning arvestades ka pulmonaalse hüpertensiooni süvenemise ohtu raseduse ajal, samuti loomadel täheldatud teratogeenseid toimeid:

- bosentaan-ravi tohib fertiilses eas naistele määrata vaid juhul, kui nad kasutavad efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ning ravi eel tehtud rasedustest on andnud negatiivse tulemuse;
- ravi ajal bosantaaniga ei tohi kasutada hormonaalseid kontratseptiive ainsa rasestumisvastase vahendina;
- soovitatakse teha ravi ajal igakuiseid rasedusteste, mis võimaldavad rasedust varakult avastada.

Lisateavet vt lõikudest 4.5 ja 4.6.

#### Pulmonaalne venooklusiivne haigus

Teatatud on kopsuturse juhtudest seoses vasodilataatoritega (peamiselt prostaglandiinid), kui neid kasutati pulmonaalse venooklusiivse haigusega patsientidel. Seetõttu tuleb pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendil bosentaani manustamise ajal tekkivate kopsuturse sümptomite korral kaaluda venooklusiivse haiguse võimalust. Turuletulekujärgselt on harva teatatud kopsutursest bosentaani saavatel patsientidel, kellel oli kahtlus venooklusiivsele haigusele.

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendid, kaasuva vasaku vatsakese puudulikkusega  
Pulmonaalse hüpertensiooni ja sellega kaasuva vasaku vatsakese puudulikkusega patsientidega pole eraldi uuringuid läbi viidud. Siiski on teostatud platseebokontrolliga uuring 1611 raske kroonilise südamepuudulikkusega patsiendiga (804 bosentaan- ja 807 platseebo-ravi saanud patsienti), keda raviti keskmiselt 1,5 aasta vältel (uuring AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). Uuringus ilmnis bosentaani ravi grupis esimese 4...8 nädala jooksul kõrgeenenud hospitaliseerimisvajadus kroonilise südamepuudulikkuse tõttu, mis võis olla tingitud vedelikupeetusest. Selles uuringus väljendus vedelikupeetus varajase kehakaalu tõusu, alanenud hemoglobiini kontsentratsiooni ja jalgade tursete suurenenud esinemissagedusena. Uurimuse lõpuks polnud bosentaan- ja platseeboravi saanud rühmade vahel erinevust südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseeritud patsientide arvus ega ka suremuses. Seega soovitatakse jälgida patsiente võimalike vedelikupeetusele viitavate nähtude suhtes (nt kehakaalu tõus). Seda eriti juhul, kui patsiendil esineb samaaegselt raske süstoolne düsfunktsioon. Sellisel juhul soovitatakse patsiendile määrata diureetikume või suurendada juba kasutatavate diureetikumide annuseid. Diureetikumravi tuleb kaaluda ka patsientide puhul, kellel ilmneb vedelikupeetuse tunnuseid juba enne bosentaan-ravi algust.

#### HIV infektsiooniga seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Kliinilisest uuringutes on saadud vähene kogemus bosentaani kasutamise kohta patsientidel, kellel on HIV infektsiooniga seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon ja keda ravitakse retroviiruste vastaste ravimitega (vt lõik 5.1). Bosentaani ja lopinaviiri+ritonaviiri koostoimeuuring tervetel uuritavatel näitas bosentaani plasmakontsentratsiooni tõusu maksimaalse tasemega esimesel 4 ravipäeval (vt lõik 4.5). Kui ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitoreid vajavatel patsientidel alustatakse ravi bosentaaniga, tuleb patsienti hoolikalt jälgida bosentaani taluvuse suhtes, pöörates ravi algetapil erilist tähelepanu hüpotensiooni tekkimise riskile ja maksafunktsiooni analüüsidele. Bosentaani kasutamisel koos retroviiruste vastaste ravimitega ei saa välistada maksakahjustuse ja hematoloogiliste kõrvaltoimete tekke pikaajalise riski suurenemist. Et võivad tekkida koostoimed seoses bosentaani CYP450 süsteemi ensüüme indutseeriva toimega (vt lõik 4.5), mis võib mõjutada retroviiruste vastaste ravimite tõhusust, tuleb neid patsiente hoolikalt jälgida ka HIV infektsiooni suhtes.

#### Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega seotud sekundaarne pulmonaalne hüpertensioon

Bosentaani ohutust ja talutavust uuriti esimeses kontrollrühmata 12-nädalases uuringus 11 patsiendiga, kellel oli raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (GOLD-i klassifikatsiooni järgi III aste) seotud sekundaarne pulmonaalne hüpertensioon. Täheldati hingamise minutimahu suurenemist ja hapnikuga küllastatuse vähenemist ning kõige sagedam kõrvaltoime oli düspnoe, mis bosentaani kasutamise katkestamisel kadus.

### Teiste ravimite samaaegne kasutamine

Bosentaani kasutamine samaaegselt tsüklosporiin A-ga on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Bosentaani kasutamine samaaegselt glibenklamiidi, flukonasooli ja rifampitsiiniga ei ole soovitatav. Lisateavet vt lõigust 4.5.

Vältida tuleks ensüümide CYP3A4 ja CYP2C9 inhibiitorite samaaegset manustamist bosentaaniga (vt lõik 4.5).

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Bosentaan on tsütokroom P450 (CYP) isoensüümide CYP2C9 ja CYP3A4 indutseerija. *In vitro* andmed annavad samuti tunnistust CYP2C19 induksioonist. Seega väheneb bosentaani manustamisel nende isoensüümide poolt metaboliseeritavate ainete plasmakontsentratsioon. Tuleb arvestada võimalusega, et nende isoensüümide poolt metaboliseeritavate ravimite efektiivsus võib bosentaani manustamisel muutuda. Võimalik, et nende ravimite annuseid tuleb bosentaan-ravi alustamisel, annustamise muutmisel või ravi peatamisel korrigeerida.

Bosentaani metabolismis osalevad isoensüümid CYP2C9 ja CYP3A4. Nende isoensüümide pärssimine võib põhjustada bosentaani plasmakontsentratsiooni tõusu (vt ketokonasool). Isoensüümi CYP2C9 inhibiitorite mõju bosentaani kontsentratsioonile pole uuritud. Sellist kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega.

*Flukonasool ning teised CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitorid.* Bosentaani manustamine koos flukonasooliga, mis pärssib peamiselt isoensüümi CYP2C9, aga mingil määral ka isoensüümi CYP3A4, võib põhjustada bosentaani plasmakontsentratsiooni suurt tõusu. Nende ainete kombineerimist ei soovitata. Samal põhjusel ei soovitata ka isoensüümi CYP3A4 tugevate inhibiitorite (nt ketokonasool, itrakonasool või ritonaviir) ning isoensüümi CYP2C9 inhibiitorite (nt vorikonasool) manustamist koos bosentaaniga.

*Tsüklosporiin A.* Bosentaani ja tsüklosporiini (kaltsineuriini inhibiitor) koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Koosmanustamise järgne bosentaani minimaalne plasmakontsentratsioon oli ligikaudu 30 korda kõrgem kui bosentaani eraldi manustamise järel mõõdetud kontsentratsioon. Bosentaani tasakaalukontsentratsioonid koosmanustamisel olid 3 kuni 4 korda kõrgemad kui bosentaani eraldi manustamisel. Selle koosmõju toimemehhanism seisneb tõenäoliselt tsüklosporiini pärssivas toimes bosentaani hepatotsüütidesse vastuvõtmisele transportvalkude vahendusel. Tsüklosporiin A (CYP3A4 substraat) sisaldus veres langes ligikaudu 50% võrra. Seda põhjustab väga tõenäoliselt CYP3A4 indutseerimine bosentaani poolt.

*Takroliimus, siroliimus.* Bosentaani ning takroliimuse või siroliimuse koosmanustamist ei ole inimese puhul uuritud, kuid bosentaani ning takroliimuse või siroliimuse koosmanustamine võib kaasa tuua bosentaani suurenenud plasmakontsentratsiooni analoogselt tsüklosporiin A koosmanustamisega. Kaasnev bosentaan-ravi võib vähendada takroliimuse ja siroliimuse plasmakontsentratsiooni. Seetõttu ei ole soovitatav bosentaani ning takroliimust ja siroliimust koos kasutada. Kombinatsioonravi vajavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida bosentaaniga seotud kõrvaltoimete ning takroliimuse ja siroliimuse plasmakontsentratsioonide suhtes.

*Glibenklamiid.* Kui koos glibenklamiidiga (CYP3A4 substraat) manustati viie päeva jooksul kaks korda ööpäevas 125 mg bosentaani, vähenes glibenklamiidi plasmakontsentratsioon 40% võrra. Samas vähenes tõenäoliselt oluliselt ka hüpoglükeemiline toime. Bosentaani plasmakontsentratsioon vähenes samuti 29% võrra. Lisaks sellele täheldati kaasuvat ravi saavatel patsientidel ka aminotransferaaside aktiivsuse taseme tõusu. Nii glibenklamiid kui ka bosentaan pärssivad sapisoolade ekspordipumba tööd. See võiks seletada aminotransferaaside aktiivsuse tõusu. Neid aineid ei tohi koos kasutada. Teiste sulfonüüluurea derivaatide kohta andmed puuduvad.

*Rifampitsiin.* Bosentaani manustamisel üheksale tervele vabatahtlikule 7 päeva jooksul annuses 125 mg kaks korda ööpäevas koos tugeva CYP2C9 ja CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga vähenes bosentaani plasmakontsentratsioon 58% võrra ning üksikjuhul isegi peaaegu 90%. Seetõttu tuleb

arvestada, et manustades koos rifampitsiiniga väheneb oluliselt bosentaani efektiivsus. Rifampitsiini ja bosentaani samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Puuduvad andmed teiste CYP3A4 indutseerijate, näit karbamasepiini, fenobarbitaali, fenütoini ja naistepuna samaaegse kasutuse kohta, kuid eeldatavalt väheneb nende samaaegsel manustamisel süsteemne ekspositsioon bosentaanile. Ei saa välistada kliiniliselt olulist efektiivsuse vähenemist.

*Lopinaviir+ritonaviir (ja teised ritonaviiri võimendatud proteaasi inhibiitorid).* Bosentaani manustamisel 125 mg kaks korda ööpäevas koos 400 mg lopinaviiri + 100 mg ritonaviiriga kaks korda ööpäevas 9,5 päeva jooksul tervetele vabatahtlikele suurenesid bosentaani algsed madalaimad plasmakontsentratsioonid ligikaudu 48-kordseteks, võrreldes tasemetega pärast bosentaani manustamist ainsa ravimina. 9. päeval olid bosentaani plasmakontsentratsioonid ligikaudu 5 korda suuremad kui ainult bosentaani manustamisel. Seda koostoimet põhjustab tõenäoliselt ritonaviiri inhibeeriv toime hepatotsüütidesse vastuvõtmisele transportvalkude vahendusel ja CYP3A4-le, mis vähendas bosentaani kliirensit. Samaaegsel manustamisel lopinaviiri+ritonaviiriga või teiste ritonaviiri võimendatud proteaasi inhibiitoritega tuleb jälgida patsiendil bosentaani taluvust.

Pärast samaaegset manustamist bosentaaniga 9,5 päeva jooksul vähenesid lopinaviiri ja ritonaviiri tasemed plasmas kliiniliselt ebaolulisel määral (vastavalt ligikaudu 14% ja 17%). Kuid bosentaani täielikku indutseerimist võidi mitte saavutada ning ei saa välistada ka proteaasi inhibiitorite edasist vähenemist. Soovitatav on piisavalt jälgida HIV ravi. Samasugust toimet võib eeldada ka teiste ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitoritega (vt lõik 4.4).

*Teised retroviirusevastased ained.* Teiste turustatavate retroviirusevastaste ainete kohta ei saa andmete puudumisel konkreetseid soovitusi anda. Nevirapiini märgatava hepatotoksilisuse tõttu, mis võib kumuleeruda bosentaani toksilise toimega maksale, ei ole seda kombinatsiooni soovitatav kasutada.

*Hormonaalsed kontratseptiivid.* Bosentaani manustamine annuses 125 mg kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul koos hormonaalse rasestumisvastase vahendiga, mida võeti üks kord ööpäevas ja mis sisaldas 1 mg noretisterooni ja 35 mikrogrammi etüüülöstradioli, vähendas noretisterooni ja etüüülöstradioli AUC-d vastavalt 14% ja 31%. Mõnel indiviidil vähenes ekspositsioon vastavalt 56% ja 66%. Seetõttu ei peeta ainult hormoonidel põhinevate rasestumisvastaste vahendite kasutamist olenemata nende manustamistest (st suukaudsed, süstitavad, transdermaalsed või implanteeritavad ravimvormid) usaldusväärseks rasestumisvastaseks meetodiks (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

*Varfariin.* Bosentaani manustamisel annuses 500 mg kaks korda ööpäevas kuue päeva jooksul vähenes nii S-varfariini (CYP2C9 substraat) kui ka R-varfariini (CYP3A4 substraat) plasmakontsentratsioon vastavalt 29% ja 38% võrra. Bosentaani ja varfariini koosmanustamine pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel pole kliinilises praktikas põhjustanud kliiniliselt olulisi muutusi INR-i (*International Normalized Ratio*) väärtustes ega ka varfariini annuses (lähtetaseme võrdlus kliiniliste uuringute lõpus määratud tasemega). Lisaks sellele oli uuringu käigus INR-i muutuste või ebasoodsate tingimuste tõttu teostatud varfariini annuse korrigeerimise sagedus sama ka bosentaan- ja platseeboravi saanud patsientidel. Ravi alustamisel bosentaaniga ei ole vajalik varfariini ja muude sarnaste suukaudselt manustatavate antikoagulantide annuste korrigeerimine, kuid siiski soovitatakse hoolikalt jälgida INR-i taset, eriti bosentaaniga ravi alustamisel ja tiitrimisperioodil.

*Simvastatiin.* Bosentaani manustamisel annuses 125 mg kaks korda ööpäevas viie päeva jooksul vähenes simvastatiini (CYP3A4 substraat) ja selle aktiivse metaboliidi beeta-hüdroksühappe plasmakontsentratsioon vastavalt 34% ja 46% võrra. Simvastatiini ja bosentaani koosmanustamine ei mõjutanud bosentaani plasmakontsentratsiooni. Kaaluda tuleb kolesteroolitaseme jälgimist ja võimalikku annuste korrigeerimist.

*Ketokonasool.* Bosentaani manustamisel 6 päeva jooksul annuses 62,5 mg kaks korda ööpäevas koos ketokonasooliga (tugev isoensüümi CYP3A4 inhibiitor) tõusis bosentaani plasmakontsentratsioon ligikaudu kaks korda. Bosentaani annuste korrigeerimist ei peeta vajalikuks. Ehkki seda pole *in vivo* katsetega näidatud, eeldatakse, et bosentaani plasmakontsentratsioon tõuseb ka muude tugevate

isoensüüm CYP3A4 inhibiitorite (nt itrakonasool või ritonaviir) manustamisel. Siiski võib patsientidel, kes on aeglasel CYP2C9 metaboliseerijad, esineda isoensüümi CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel manustamisel oht bosentaani plasmakontsentratsiooni selliseks tõusuks, mis võib esile kutsuda kahjulikke kõrvaltoimeid.

*Epoprostenool*. Piiratud andmed uuringust (AC-052-356, BREATHE-3), kus 10 lapsele manustati koos bosentaani ja epoprostenooli, näitavad, et nii ühe- kui ka mitmekordse annustamise puhul olid bosentaani  $C_{max}$ - ja AUC-väärtused samad nii pideva epoprostenooli-infusiooniga patsientidel kui ka kontrollgrupil (vt lõik 5.1).

*Sildenafil*. Bosentaani manustamine tervetele vabatahtlikele kuue päeva jooksul annuses 125 mg kaks korda ööpäevas (tasakaaluolekus) koos sildenafiliga annuses 80 mg kolm korda ööpäevas (tasakaaluolekus) tingis sildenafili AUC 63% vähenemise ja bosentaani AUC 50% suurenemise. Preparaate samaaegselt manustades tuleb olla ettevaatlik.

*Digoksiin*. Bosentaani manustamisel 7 päeva jooksul annuses 500 mg kaks korda ööpäevas koos digoksiiniga langesid digoksiini AUC,  $C_{max}$  ja  $C_{min}$  vastavalt 12%, 9% ja 23% võrra. Selle koosmõju põhjus võib peituda p-glükoproteiini induktsioonis. See koosmõju ei oma tõenäoliselt kliinilist tähtsust.

*Tadalafiil*. Bosentaani korduvate annuste (125 mg kaks korda ööpäevas) samaaegsel manustamisel vähenes tadalafiili (40 mg üks kord ööpäevas) süsteemne kontsentratsioon 42% ja  $C_{max}$  27%. Tadalafiil bosentaani ega selle metaboliitide kontsentratsiooni (AUC ja  $C_{max}$ ) ei mõjutanud.

#### Lapsed

Koostoime uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (teratogeensus, embrüotoksilisus, vt lõik 5.3). Bosentaani kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad usaldusväärsed andmed. Võimalik risk inimestele on siiani teadmata. Bosentaan on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

#### Kasutamine fertiilses eas naistel

Enne ravi alustamist bosentaaniga fertiilses eas naistel tuleb veenduda, et nad ei ole rasedad, anda sobivat nõu usaldusväärsete rasestumisvastaste meetodite kohta ja alustada usaldusväärse rasestumisvastase meetodi kasutamist. Patsiendid ja ravimi ordineerijad peavad olema teadlikud, et võimalike farmakokineetiliste koostoimete tõttu võib bosentaan pärssida hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite mõju (vt lõik 4.5). Seega ei tohi fertiilses eas naised piirduda ainsa vahendina hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega (sh suukaudsed, süstitavad, transdermaalsed või implanteeritavad ravimvormid), vaid peavad sinna juurde kasutama mõnda täiendavat või alternatiivset usaldusväärset vahendit. Kui on kahtlusi selle suhtes, millist nõu rasestumisvastaste vahendite kohta konkreetsele patsiendile anda, on soovitatav konsulteerida günekoloogiga. Kuna hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kasutamine bosentaan-ravi ajal võib ebaõnnestuda, ning arvestades ka pulmonaalse hüpertensiooni tugeva süvenemise ohtu raseduse ajal, on raseduse varase avastamise võimaldamiseks soovitatav teha igakuiseid rasedusteste.

#### Imetamine

Ei ole teada, kas bosentaan eritub rinnapiima. Imetamine bosentaan-ravi ajal ei ole soovitatav.

#### Fertiilsus

Rottide fertiilsusuuringud ei ole näidanud toimeid sperma parameetritele ega fertiilsusele (vt lõik 5.3). Uuringus, milles uuriti bosentaani toimeid pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga meessoost patsientide munandite funktsioonile, vähenes 8 patsiendil 24-st pärast 3- või 6-kuulist ravi bosentaaniga sperma kontsentratsioon ravieelse tasemega võrreldes vähemalt 42%. Nende leidude ja mittekliiniliste andmete põhjal ei saa välistada bosentaani võimalikku kahjulikku toimet meeste



spermatogeneesile. Poistel ei saa välistada pikaajalist toimet fertiilsusele pärast ravi bosentaaniga.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bosentaani otsese toime hindamiseks autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole spetsiaalseid uuringuid läbi viidud. Bosentaan võib siiski põhjustada hüpotensiooni peeringluse, hädusa nägemise või minestuse sümptomitega ning see võib kahjustada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

20 platseebokontrolliga uuringus raviti bosentaaniga erinevate näidustustega kokku 2486 patsienti annustes alates 100 mg kuni 2000 mg ööpäevas ning 1838 patsienti raviti platseeboga. Ravi keskmine kestus oli 45 nädalat. Kõrvaltoimetena määratleti nähte, mida esines vähemalt 1%-l bosentaani kasutanud patsientidest ja vähemalt 0,5% suurema sagedusega kui platseeborühmas. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on peavalu (11,5%), turse/vedelikupeetus (13,2%), maksafunktsiooni analüüside kõrvalekalded (10,9%) ja aneemia/hemoglobiinitaseme langus (9,9%).

Bosentaani raviga on seostatud annusest sõltuvaid maksa aminotransferaaside taseme tõuse ja hemoglobiinitaseme vähenemist (vt lõik 4.4).

20 platseebokontrolliga uuringus ja turuletulekujärgselt bosentaaniga esinenud kõrvaltoimeid järjestatakse vastavalt nende esinemissagedusele alljärgneva kokkuleppe alusel: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed on igas sagedusgrupis ära toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Üldise andmekogumi ja heakskiidetud näidustuste vahel kliiniliselt olulisi erinevusi kõrvaltoimetes ei täheldatud.

Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia, hemoglobiinitaseme langus (vt lõik 4.4)
	Teadmata	Aneemia või hemoglobiinitaseme langus, mille tõttu vajatakse vere punaliblede ülekannet <sup>1</sup>
	Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia <sup>1</sup> Neutropeenia, leukopeenia <sup>1</sup>
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkusreaktsioonid (sh dermatiit, kihelus ja lööve) <sup>2</sup>
	Harv	Anafülaksia ja/või angioödeem <sup>1</sup>
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu <sup>3</sup>
	Sage	Sünkoop <sup>1,4</sup>
Südame häired	Sage	Palpitatsioonid <sup>1,4</sup>
Vaskulaarsed häired	Sage	Nahaõhetus Hüpotensioon <sup>1,4</sup>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Ninakinnisus
Seedetrakti häired	Sage	Gastroösofageaalne reflukshaigus Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsis (vt lõik 4.4)
	Aeg-ajalt	Aminotransferaaside aktiivsuse tõus seoses hepatiidiga (sh võimaliku olemasoleva hepatiidi ägenemine) ja/või ikterus <sup>1</sup> (vt lõik 4.4)
	Harv	Maksatsirroos, maksapuudulikkus <sup>1</sup>

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Erüteem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Ödeem, vedelikupeetus <sup>5</sup>
Silma kahjustused	Teadmata	Hägune nägemine

<sup>1</sup>Turuletulekujärgsete kogemuste käigus saadud andmed, esinemissagedus põhineb platseebokontrolliga kliinilise uuringu andmete statistilisel modelleerimisel.

<sup>2</sup>Ülitundlikkusreaktsioone esines 9,9%-l bosentaani kasutanud patsientidest ja 9,1%-l platseeborühma patsientidest.

<sup>3</sup>Peavalu raporteeriti 11,5% bosentaaniga ravil olevatel patsientidel ja 9,8% platseebot saavatel patsientidel.

<sup>4</sup>Seda tüüpi reaktsioonid võivad olla seotud ka olemasoleva haigusega.

<sup>5</sup>Ödeemi või vedelikupeetust raporteeriti 13,2% bosentaaniga ravil olevatel patsientidel ja 10,9% platseebot saavatel patsientidel.

Turuletulekujärgsel perioodil esines pärast pikaajalist ravi bosentaaniga harvadel juhtudel seletamatut maksatsirroosi patsientidel, kellel oli mitu kaasuvat haigust ja samaaegset ravi. Harva esines ka maksapuudulikkust. Need juhtumid rõhutavad maksafunktsiooni igakuise kontrollimise nõude range järgimise tähtsust ravi ajal bosentaaniga (vt lõik 4.4).

## Lapsed

### Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lastel läbiviidud kontrollita uuringud (AC-052-356 [BREATHE-3]; AC-052-365 [FUTURE 1])

Ohutusnäitajad selles rühmas (BREATHE-3: n = 19, bosentaani 2 mg/kg kaks korda ööpäevas; ravi kestus 12 nädalat; FUTURE 1: n = 36, bosentaani 2 mg/kg kaks korda ööpäevas nelja nädala jooksul, seejärel 4 mg/kg kaks korda ööpäevas; ravi kestus 12 nädalat) olid sarnased näitajatega, mida täheldati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanud patsientidel põhiuuringutes. BREATHE-3 puhul olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed nahaõhetus (21%), peavalu ja kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsis (mõlemad 16%). FUTURE 1 puhul olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed infektsioonid (33%) ja valu/ebamugavustunne kõhus (19%). FUTURE 1 uuringute käigus ei täheldatud kordagi maksaensüümide aktiivsuse tõusu.

### Laboratoorsed kõrvalekalded

#### *Kõrvalekalded maksaanalüüsides*

Kliinilises praktikas ilmnisid maksa aminotransferaaside tasemete annusest sõltuvad tõusud tavaliselt ravi esimese 26 nädala jooksul, süvenesid järk-järgult ja olid tavaliselt asümptomaatilised. Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud harvadest maksatsirroosi ja maksapuudulikkuse juhtudest.

Selle kõrvaltoime mehhanism on ebaselge. Aminotransferaaside aktiivsus võib bosentaan-ravi jätkudes terapeutilise annusega spontaanselt või pärast annuse alandamist tagasi pöörduda, kuid vajalikuks võib osutuda ka ravi peatamine või katkestamine (vt lõik 4.4).

20 integreeritud platseebokontrollitud uuringus täheldati normi ülempiiriga (ULN) võrreldes kolmekordset aminotransferaaside aktiivsuse taset 11,2%-l bosentaaniga ravi saanud patsientidest. Platseebogrupis oli vastav näitaja 2,4%. Tõuse kuni  $\geq 8 \times$  ULN täheldati 3,6% bosentaaniga ravitud patsientidest ja 0,4% platseeboga ravitud patsientidest. Aminotransferaaside aktiivsuse tõuse seostati bilirubiinitaseme tõusuga ( $\geq 2 \times$  ULN) ilma tõenditeta biliaarse obstruktsiooni kohta 0,2% (5 patsiendil) bosentaani rühmas ja 0,3% (6 patsiendil) platseeborühmas.

#### *Hemoglobiin*

Hemoglobiini kontsentratsiooni langust alla 10 g/dl võrreldes lähtetasemega esines 8,0% bosentaaniga ravi saanud patsientidest ja 3,9% platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

Laste kontrollrühmata uuringutes FUTURE 1/2 ja FUTURE 3/jätku-uuring täheldati 100 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendi andmete koondanalüüsis 10,0% patsientidest hemoglobiinitaseme langust ravieelselt tasemelt alla 10 g/dl. Langust alla 8 g/dl ei esinenud.

Uuringus FUTURE-4 osalenud vastsündinute püsiva pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga bosentaaniga ravitud 13 vastsündinust langes 6 vastsündinul ravieelselt referentsvahemikus olnud hemoglobiinitalase ravi ajal alla normaalse taseme alampiiri.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Tervetele uurimiselastele on bosentaani manustatud ühekordse annusena kuni 2400 mg ning muid haigusi kui pulmonaalne hüpertensioon põdevatele patsientidele kahe kuu jooksul kuni 2000 mg ööpäevas. Kõige sagedasem kõrvaltoime oli kerge kuni mõõduka tugevusega peavalu.

Suur üleannus võib põhjustada väljendunud hüpotensiooni ning nõuda aktiivset kardiovaskulaarsüsteemi toetavat ravi. Turuletulekujärgselt on teatatud ühest üleannustamise juhust, mil täiskasvanud meespatsient manustas 10 000 mg bosentaani. Tal tekkisid järgmised sümptomid: iiveldus, oksendamine, hüpotensioon, pearinglus, higistamine ja nägemise ähmastumine. Vererõhku toetava ravi abil paranes ta 24 tunni jooksul täielikult. Märkus: bosentaan ei ole dialüüsiv.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised hüpertensioonivastased ained, ATC-kood: C02KX01

#### Toimemehhanism

Bosentaan on kahetoimeline endoteliinireseptori antagonist (ERA), mille afiinsus avaldub nii endoteliin-A kui ka endoteliin-B ( $ET_A$  ja  $ET_B$ ) retseptorite suhtes. Bosentaan vähendab nii pulmonaalset kui ka süsteemset veresoonekontraresistentsust, põhjustades sellega südame minutimahu suurenemise ilma südame löögisagedust tõstmata.

Neurohormoon endoteliin-1 ( $ET-1$ ) on üks võimsamaid teadaolevaid vasokonstriktoreid ning võib soodustada ka fibroosi, rakkude proliferatsiooni, südame hüpertroofiat ja remodelleerumist. Tal on ka proinflammatoorne toime. Need toimed on vahendatud endoteliini seondumisega endoteelil ja veresoonte silelihasrakkudel asuvate  $ET_A$ - ja  $ET_B$ -retseptoritega.  $ET-1$  kontsentratsiooni suurenemine kudedes ja plasmas kaasab paljude kardiovaskulaarsete ning sidekoe haigustega (sh pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, skleroderma, äge ja krooniline südamepuudulikkus, müokardi isheemia, süsteemne hüpertensioon ja ateroskleroos). See viitab  $ET-1$  patogeensele rollile nende haiguste puhul. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ja südamepuudulikkuse puhul on endoteliinireseptori antagonismi puudumisel  $ET-1$  kontsentratsioon tugevas korrelatsioonis haiguse ägeduse ja paranemisvõimalustega.

Bosentaan võistleb  $ET-1$  ja teiste  $ET$ -peptiididega nii  $ET_A$ - kui ka  $ET_B$ -retseptoritega seondumises, ilmutades  $ET_A$ -retseptorite suhtes pisut suuremat afiinsust kui  $ET_B$ -retseptorite suhtes (vastavalt  $K_i = 4,1...43$  nanomolaar ja  $K_i = 38...730$  nanomolaar). Bosentaan antagoniseerib ainult  $ET$ -retseptoreid ega seonu muude retseptoritega.

#### Efektiivsus

##### *Loommudelid*

Pulmonaalse hüpertensiooni loommudelites vähendas bosentaani pidev suukaudne manustamine pulmonaalset vaskulaarset resistentsust ja soodustas kopsu veresoonekontra ja parema vatsakese hüpertroofia taandarenemist. Kopsufibroosi loommudelid vähendas bosentaan kollageeni ladestumist kopsudesse.

### *Efektiivsus pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanutel*

WHO klassifikatsiooni alusel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (primaarne pulmonaalne hüpertensioon või peamiselt skelodermiaga kaasuv sekundaarne pulmonaalne hüpertensioon) III...IV funktsionaalsesse klassi kuuluvate täiskasvanud patsientidega on läbi viidud kaks randomiseeritud topeltpimedat multitsentrilist platseebokontrollitud uuringut, millest ühes osales 32 (uuring AC-052-351) ja teises 213 (uuring AC-052-352, BREATHE-1) isikut. Pärast 4-nädalast bosentaani manustamist annuses 62,5 mg kaks korda ööpäevas määrati uuringus AC-052-351 uuritavaks säilitusannuseks 125 mg kaks korda ööpäevas ja uuringus AC-052-352 oli selleks 250 mg kaks korda ööpäevas.

Bosentaan lisati patsientide käimasolevasse raviplaani, mis võis sisaldada erinevas kombinatsioonis antikoagulante, vasodilataatoreid (nt kaltsiumkanali blokaatorid), diureetikume, hapnikku ja digoksiini, kuid mitte epoprostenooli. Kontrollgrupile manustati platseebot ja eelnevalt kasutatud ravimeid.

Mõlema uuringu puhul hinnati esmase tulemusnäitajana muutust 6-minutilisel kõndimisel läbitud vahemaa; esimeses uuringus 12 nädala möödumisel ja teises uuringus 16 nädala möödumisel. Mõlemas uuringus põhjustas bosentaan olulist sooritusvõime paranemist. Platseebo suhtes korrigeeritud läbitud vahemaa pikenemine lähtetasemega võrreldes (esmane tulemusnäitaja mõlemas uuringus) oli vastavalt 76 meetrit ( $p = 0,02$ ; t-test) ja 44 meetrit ( $p = 0,0002$ ; Mann-Whitney U-test). Erinevused 125 mg kaks korda ööpäevas ja 250 mg kaks korda ööpäevas bosentaani saanud uuringugruppide vahel polnud statistiliselt olulised, kuid 250 mg saanud ravirühmas võis täheldada trendi enam paranenud sooritusvõime suunas.

Läbitava vahemaa pikenemine oli märgatav 4 nädala ja ilmselge 8 nädala möödumisel ravi algusest ning paranenud tulemused püsisid teatud patsientidel topeltpimedate ravikuuri käigus kuni 28 nädalat.

Platseebokontrolliga uuringutes kaks korda ööpäevas 125 mg bosentaani saanud rühma randomiseeritud 95 patsiendi tulemuste retrospektiivne analüüs (mis põhines käies läbitud vahemaa muutustel, WHO funktsionaalsel klassil ja düspnoel) näitas, et 8. nädalal oli 66 patsiendi seisund paranenud, 22 patsiendi seisund jäänud samaks ja 7 patsiendi seisund halvenenud. Neist 22-st, kelle seisund polnud 8. nädalaks muutunud, ilmutasid kuus patsienti paranemise märke 12. kuni 16. nädalal ning 4 seisund oli ravi algusega võrreldes halvenenud. Neist 7-st, kelle seisund oli 8. nädalaks halvenenud, ilmutasid kolm patsienti 12. kuni 16. nädalal paranemise märke ning 4 seisund oli ravi algusega võrreldes halvenenud.

Invasiivseid hemodünaamilisi parameetreid mõõdeti ainult esimeses uuringus. Bosentaani ravi tulemusena suurenes oluliselt südameindeks, olles seotud kopsuarteri rõhu, pulmonaalse vaskulaarse resistentsuse ja parema koja keskmise rõhu olulise alanemisega.

Bosentaani ravi tulemusena täheldati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni sümptomite leevenemist. Kõndimistestide ajal teostatud düspnoe mõõtmised näitasid bosentaaniga ravi saavatel patsientidel seisundi paranemist. Uuringu AC-052-352 alguses klassifitseeriti 92% 213-st patsiendist WHO III funktsionaalsesse klassi ja 8% IV klassi. Bosentaani ravi tulemusena paranes WHO funktsionaalne klass 42,4%-l patsientidest (platseeborühmas 30,4%-l). Üldine muutus WHO funktsionaalse klassi osas oli mõlemas uuringus bosentaaniga ravi saanud patsientidel platseeboravi saanutest oluliselt soodsam. 28. nädalal võis platseeboraviga võrreldes täheldada bosentaani ravi olulist seost kliinilise halvenemise määra vähenemisega (vastavalt 10,7% ja 37,1%;  $p = 0,0015$ ).

Mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (AC-052-364 [EARLY]) manustati 185 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendile, kes kuulusid WHO II funktsionaalsesse klassi (kõndisid ravi algul 6-minutiga keskmiselt 435 meetrit), 62,5 mg bosentaani kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul ja seejärel 6 kuu jooksul 125 mg kaks korda ööpäevas ( $n = 93$ ) või platseebot ( $n = 92$ ). Uuringusse kaasatud patsientidel ei olnud pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni varem ravitud ( $n = 156$ ) või kasutati sildenafili stabiilset annust ( $n = 29$ ). Esmased kaas-tulemusnäitajad olid kopsuveresoonte vastupanu muutus protsentides ja 6-minutilise

kõndimistesti vahemaa muutus ravi algusega võrreldes 6 kuu pärast, võrreldes platseeboga. Järgmises tabelis on näidatud uuringuplaanis eelnevalt ette nähtud analüüside tulemused.

	Kopsuveresoonte vastupanu (düüni sek/cm <sup>5</sup> )		6-minutilise kõndimistesti vahemaa (m)	
	Platseebo (n=88)	Bosentaan (n=80)	Platseebo (n=91)	Bosentaan (n=86)
Ravi algul; keskmine (standardhälve)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Muutus ravi algusega võrreldes; keskmine (standardhälve)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Raviefekt	-22,6%		19	
95% usaldusvahemik	-34, -10		-4, 42	
P-väärtus	< 0,0001		0,0758	

Ravi tulemusena bosentaaniga vähenes haiguse süvenemise esinemissagedus, mida määratleti sümptomite progresseerumise, pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni tõttu hospitaliseerimise ja surmana, võrreldes platseebo kasutamise (proportsionaalne riski vähenemine 77%, 95% usaldusvahemik 20%...94%,  $p = 0,0114$ ). Raviefekti näitas sümptomite progresseerumise näitaja paranemine. Bosentaani grupis esines üks pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga seotud hospitaliseerimine ja platseebo grupis kolm hospitaliseerimist. Kummaski grupis esines 6-kuulise topeltpimedas uuringu ajal ainult üks surmajuht, seetõttu ei ole võimalik elulemuse kohta järeldusi teha.

Pikaajalised andmed koostati kõigi 173 patsiendi põhjal, keda raviti bosentaaniga kontrollitud faasis ja/või kes viidi uuringu EARLY avatud jätkufaasis platseebolt bosentaanile üle. Bosentaaniga ravi keskmine kestus oli  $3,6 \pm 1,8$  aastat (kuni 6,1 aastat), kusjuures 73% patsientidest raviti vähemalt 3 aastat ja 62% vähemalt 4 aastat. Avatud jätkufaasis võisid patsiendid saada vajaduse korral täiendavat pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi. Enamikul patsientidest oli diagnoositud idiopaatiline või pärilik pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (61%). Kokku jäi WHO järgi II funktsionaalsesse klassi 78% patsientidest. Kaplan-Meieri arvestuslik elulemusnäitaja oli 3 ja 4 aasta möödumisel ravi algusest vastavalt 90% ja 85%. Samadel ajahetkedel ei olnud 88% ja 79% patsientidest pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon süvenenud (määratletud surmana ükskõik millisel põhjusel, kopsusiirdamisena, kodade septostoomiana või intravenoosse või subkutaanse ravi alustamisena prostanoididega). Topeltpimedas faasis toimunud varasema platseeboravi ja muude avatud jätkuperioodil alustatud ravimite suhteline panus ei ole teada.

Prospektiivses mitmekeskelises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus (AC-052-405 [BREATHE-5]) manustati kaasasündinud südamerikkega seotud WHO III klassi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga ja Eisenmengeri sündroomiga patsientidele bosentaani 62,5 mg kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul, seejärel 125 mg kaks korda ööpäevas 12 nädala jooksul ( $n = 37$ , kellest 31-l oli valdavalt paremalt vasakule kulgev kahesuunaline šunt). Uuringu põhieesmärk oli näidata, et bosentaan ei halvenda hüpokseemiat. Pärast 16 nädalat oli bosentaan suurendanud keskmist hapniku saturatsiooni 1,0% (95% CI - 0,7%...2,8%) võrreldes platseeboga ( $n = 17$  patsienti), näidates, et bosentaan ei halvendanud hüpokseemiat. Bosentaani ravi tulemusel vähenes oluliselt kopsude vaskulaarne resistentsus (parimat toimet kirjeldati patsientide grupis, kellel esines kahesuunaline südamesisene šunt). Pärast 16-nädalast ravi oli platseebo suhtes korrigeeritud 6-minuti käimistesti tulemus paranenud 53 meetri võrra ( $p = 0,0079$ ), peegeldades koormustaluvuse paranemist. 26 patsienti jätkasid bosentaani kasutamist uuringu BREATHE-5 24-nädalases avatud jätkufaasis (AC-052-409) (ravi keskmine kestus  $24,4 \pm 2,0$  nädalat), mil efektiivsus üldjuhul püsis.

Kuusteist HIV infektsiooniga seotud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (WHO III funktsionaalne klass) patsienti said mitmekeskelise avatud mitte-võrdleva uuringu (AC-052-362 [BREATHE-4]) raames bosentaani 62,5 mg kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul ning seejärel veel 12 nädala kestel 125 mg kaks korda ööpäevas. Pärast 16-nädalast ravi ilmnes oluline koormustaluvuse paranemine algtasemega võrreldes: keskmiselt paranes 6-minutiline kõndimiskaugus algtaseme 332,6

meetritl 91,4 meetri võrra ( $p < 0,001$ ). Selle uuringu põhjal ei saa teha ametlikke järeldusi bosentaani mõju kohta retroviirusevastaste ravimite tõhususele (vt ka lõik 4.4).

Bosentaani ravi elulemust parandavaid toimeid tõestavaid uuringuid ei ole läbi viidud. Siiski on mõlemasse kesksesse platseebokontrollitud kliinilisse uuringusse (AC-052-351 ja AC-052-352) ning ka nende kontrollgrupita avatud jätkuuringusse lülitatud patsientide puhul (kokku 235 patsienti) näidatud pikaajaline elulemus. Keskmine ravi pikkus bosentaaniga oli 1,9 aastat  $\pm$  0,7 aastat (minimaalne 0,1 aastat; maksimaalne 3,3 aastat) ning patsiente jälgiti kokku keskmiselt 2,0  $\pm$  0,6 aastat. Enamikul patsientidest (72%) diagnoositi primaarne pulmonaalne hüpertensioon ning nende haiguse raskusaste vastas WHO III funktsionaalsele klassile (84% patsientidest). Kaplan-Meieri arvestuslik elulemusnäitaja antud kogupopulatsiooni puhul oli 1 ja 2 aastat pärast ravi algust bosentaaniga vastavalt 93% ja 84%. Hinnanguliselt oli elulemus madalam patsientide alagrupis, kel esines süsteemsest skleroosist tingitud sekundaarne pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon. Antud hinnanguid võis mõjutada epoprostenoolravi alustamine 43 patsiendil 235-st.

#### *Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga laste uuring*

##### **BREATHE-3 (AC-052-356)**

Bosentaani õhukese polümeerikattega tablettide efektiivsust hinnati avatud platseebokontrollitud uuringus, kus osales 19 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga pediaatrilist patsienti vanuses 3...15 aastat. See uuring oli mõeldud peamiselt farmakokineetiliste näitajate uurimiseks (vt lõik 5.2). Patsientidel oli primaarne pulmonaalne hüpertensioon (10 patsienti) või kaasasündinud südamehaigustega seostuv pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (9 patsienti) ja nad kuulusid uuringu alguses WHO II ( $n=15$  patsienti, 79%) või III ( $n=4$  patsienti, 21%) funktsionaalsesse klassi. Patsiendid jaotati 12 nädalaks kolme kehakaalu kategooriasse, mille alusel toimus ka annustamine. Pooled igasse rühma kuuluvatest patsientidest said juba intravenooset epoprostenoolravi ning epoprostenooli annus jäi uuringu lõpuni samaks.

Hemodünaamilisi näitajaid mõõdeti 17 patsiendil. Südameindeksi keskmine tõus lähtetasemega võrreldes oli 0,5 l/min/m<sup>2</sup>, pulmonaalse arteriaalse rõhu keskmine langus oli 8 mmHg ning pulmonaalne vaskulaarne resistentsus vähenes keskmiselt 389 düüni·sek·cm<sup>-5</sup> võrra. Need hemodünaamilised näitajad paranesid sarnaselt nii epoprostenooli kaasmanustamisel kui ilma selleta. Muutused treeningtesti parameetrites olid 12. nädalal suuresti varieeruvad, kuid ükski muutustest polnud statistiliselt oluline.

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

FUTURE 1 oli avatud, kontrollrühmata uuring, mis viidi läbi bosentaani disperseeruva tableti ravimvormiga, mida manustati säilitusannuses 4 mg/kg kaks korda ööpäevas 36 patsiendile vanuses 2 kuni 11 aastat. See uuring oli mõeldud peamiselt farmakokineetiliste näitajate uurimiseks (vt lõik 5.2). Ravi algul oli patsientidel idiopaatiline (31 patsienti [86%]) või perekondlik (5 patsienti [14%]) pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon ja nad kuulusid WHO II ( $n=23$  patsienti, 64%) või III ( $n=13$  patsienti, 36%) funktsionaalsesse klassi. Uuringus FUTURE 1 oli mediaanne uuringuravi kestus 13,1 nädalat (vahemik: 8,4 kuni 21,1). 33 neist patsientidest said pidevat ravi bosentaani disperseeruvate tablettidega annuses 4 mg/kg kaks korda ööpäevas FUTURE 2 kontrollrühmata jätkufaasis mediaanse kogukestusega 2,3 aastat (vahemikus: 0,2 kuni 5,0 aastat). Uuringus FUTURE 1 kasutasid ravi algul 9 patsienti epoprostenooli. 9 patsiendil alustati alles uuringus pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni spetsiifilist ravi. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemise (surm, kopsu siirdamine või haiglaravi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemise tõttu) Kaplan-Meieri järgi tehtud hindamise kohaselt oli nähtudeta püsimise tõenäosus 2 aasta möödumisel 78,9%. Kaplan-Meieri järgi arvutatud hinnanguline üldine elulemus 2 aasta möödumisel oli 91,2%.

##### **FUTURE 3 (AC-052-373)**

Selles avatud randomiseeritud uuringus bosentaani 32 mg disperseeruva tableti ravimvormiga randomiseeriti 64 last stabiilse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga vanuses 3 kuust kuni 11 aastani 24 nädalaks rühma, kes sai ravi bosentaaniga 2 mg/kg kaks korda ööpäevas ( $n=33$ ) või 2 mg/kg kolm korda ööpäevas ( $n=31$ ). 43 (67,2%) olid  $\geq$  2 aasta kuni 11 aasta vanused, 15 (23,4%) olid vanuses 1 kuni 2 aastat ja 6 (9,4%) olid vanuses 3 kuud kuni 1 aasta. See uuring oli mõeldud

peamiselt farmakokineetiliste näitajate uurimiseks (vt lõik 5.2) ning efektiivsusega seotud tulemusnäitajad olid ainult uurimuslikud. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni etioloogiatega Dana Pointi liigituse järgi olid idiopaatiline (46%), pärilik (3%), pärast korrigeerivat südameoperatsiooni tekkinud ja sellega seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (38%) ning süsteemsete kopsudesse viidud šuntidega seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon seoses kaasasündinud südamehaigusega, sealhulgas Eisenmengeri sündroom (13%). Patsiendid kuulusid uuringuravi algul WHO I (n=19 patsienti, 29%), II (n=27 patsienti, 42%) või III (n=18 patsienti, 28%) funktsionaalsesse klassi. Uuringusse kaasamisel said patsiendid pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravimeid (enamasti PDE-5 inhibiitorit [sildenafilil] ainsa ravimina [35,9%], bosentaani ainsa ravimina [10,9%] ja 10,9% patsientidest bosentaani, iloprosti ja sildenafili kombinatsioonravi) ja jätkasid uuringu ajal oma pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi.

Uuringu algul said vähem kui pooled kaasatud patsientidest (45,3% = 29/64) bosentaani ainsa ravimina ilma teiste pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravimiteta. 40,6% (26/64) jätkas bosentaani kasutamist ainsa ravimina uuringuravi 24 nädala jooksul ilma pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemiseta. Kogu kaasatud populatsiooni (64 patsienti) analüüsi põhjal püsis enamiku haigus ravi ajal vähemalt stabiilsena (st halvenemiseta), lähtudes laste jaoks mittespetsiifilisest WHO funktsionaalse klassi hindamisest (ravi kaks korda ööpäevas 97%, ravi kolm korda ööpäevas 100%) ja arsti kliinilisest üldhinnangust (ravi kaks korda ööpäevas 94%, ravi kolm korda ööpäevas 93%). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemise tõenäosuse Kaplan-Meieri järgi tehtud analüüsi kohaselt (surm, kopsu siirdamine või haiglaravi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemise tõttu) oli nähtudeta püsimise tõenäosus 24 nädala möödumisel vastavalt kaks korda ööpäevas annusega rühmas 96,9% ja kolm korda ööpäevas annusega rühmas 96,7%.

Annus 2 mg/kg kolm korda ööpäevas ei olnud annusega 2mg/kg kaks korda ööpäevas võrreldes kliiniliselt kasulikum.

#### *Vastsündinute püsiva pulmonaalse hüpertensiooniga vastsündinute uuring FUTURE 4 (AC-052-391)*

See oli topeltpime, platseebokontrollitud, randomiseeritud uuring enneaegsetel või ajalistel vastsündinute püsiva pulmonaalse hüpertensiooniga vastsündinutel (raseduse kestus 36...42 nädalat). Patsiente, kellel oli suboptimaalne ravivastus inhaleeritavale lämmastikoksiidile (iNO) hoolimata vähemalt 4-tunnilisest pidevast ravist, raviti bosentaani dispergeerivate tablettidega annuses 2 mg/kg kaks korda ööpäevas (N=13) või platseeboga (N=8) nasogastraalse toru kaudu lisaks iNO manustamisele kuni täieliku võõrutamiseni iNO-st või kuni ravi ebaõnnestumiseni (mida määratleti kehavälise membraanoksügenatsiooni [*extra-corporeal membrane oxygenation*, ECMO] või alternatiivse pulmonaalse vasodilataatori kasutusele võtmisena) ja maksimaalselt 14 päeva jooksul.

Uuringuravi mediaanne kestus oli 4,5 (vahemikus: 0,5...10,0) päeva bosentaani rühmas ja 4,0 (vahemikus: 2,5...6,5) päeva platseebo rühmas.

Tulemused ei näidanud bosentaani täiendavat tõhusust selles populatsioonis:

- Mediaanne aeg täieliku võõrutamiseni iNO-st oli 3,7 päeva (95% usaldusintervall 1,17, 6,95) bosentaani rühmas ja 2,9 päeva (95% usaldusintervall 1,26, 4,23) platseebo rühmas (p=0,34).
- Mediaanne aeg täieliku võõrutamiseni mehaanilisest ventileerimisest oli 10,8 päeva (95% usaldusintervall 3,21, 12,21 päeva) bosentaani rühmas ja 8,6 päeva (95% usaldusintervall 3,71, 9,66 päeva) platseebo rühmas (p=0,24).
- Ühel patsiendil bosentaani rühmas ravi ebaõnnestus (vajab ECMO-d vastavalt uuringuplaanis esitatud kriteeriumidele), mis registreeriti oksügenatsiooni indeksi väärtuste tõusu põhjal 8 tunni jooksul pärast esimest uuringuravimi annust. See patsient paranes 60-päevasel järelkontrolli perioodil.

#### *Koostoime epoprostenooliga*

Bosentaani ja epoprostenooli koostoimet uuriti kahes uuringus: AC-052-355 (BREATHE-2) ja AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 oli multitsentriline randomiseeritud topeltpime paralleelsete gruppidega uuring, kus hinnati bosentaani või platseebo mõju 33-le raske pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendile, kes said samal ajal ka epoprostenoolravi. AC-052-356 oli avatud

platseebokontrollita uuring; 12-nädalase uuringu ajal sai 10 pediatrilist patsienti 19-st bosentaaniga samaaegselt ka epoprostenoolravi. Ravimite kombinatsiooni ohutusprofiil ei erinenud kummagi komponendi iseseisvast ohutusprofiilist ning kombineeritud ravi talusid hästi nii lapsed kui ka täiskasvanud. Kombinatsiooni kliiniline efektiivsus pole teaduslikult tõestatud.

#### *Süsteemne skleroos koos sõrmehaavandihaigusega*

Kahes randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrolliga uuringus osales 122 (uuring AC-052-401 [RAPIDS-1]) ja 190 (uuring AC-052-331 [RAPIDS-2]) täiskasvanud patsienti, kellel oli süsteemne skleroos ja (kas samaaegselt või viimase aasta jooksul) sõrmehaavandihaigus. Uuringus AC-052-331 oli patsientidel vähemalt üks hiljuti tekkinud sõrmehaavand ja kahes uuringus kokku oli 85%-l patsientidest uuringu algul samaaegselt sõrmehaavandihaigus. Pärast bosentaani kasutamist 4 nädala jooksul 62,5 mg kaks korda ööpäevas oli mõlemas uuringus säilitav annus 125 mg kaks korda ööpäevas. Topeltpimeda ravi kestus oli uuringus AC-052-401 16 nädalat ja uuringus AC-052-331 24 nädalat.

Süsteemse skleroosi ja sõrmehaavandite tastravi lubati kasutada, kui see oli sama vähemalt 1 kuu enne ravi algust ja topeltpimeda uuringu ajal.

Põhiline tulemusnäitaja mõlemas uuringus oli uute sõrmehaavandite arv uuringu algusest kuni lõpuni. Ravi tulemusena bosentaaniga tekkis platseeboga võrreldes ravi ajal vähem uusi sõrmehaavandeid. Uuringus AC-052-401 tekkis bosentaani ravirühmas topeltpimeda ravi 16 nädala ajal patsientidel keskmiselt 1,4 uut sõrmehaavandit ja platseeborühmas 2,7 uut sõrmehaavandit ( $p = 0,0042$ ). Uuringus AC-052-331 olid vastavad arvud topeltpimeda ravi 24 nädala jooksul vastavalt 1,9 ja 2,7 uut sõrmehaavandit ( $p = 0,0351$ ). Mõlemas uuringus tekkis bosentaani saanud patsientidel mitu uut sõrmehaavandit väiksema tõenäosusega ning iga uus sõrmehaavand tekkis aeglasemalt kui platseeborühmas. Bosentaani mõju uute sõrmehaavandite arvu vähenemisele oli mitme sõrmehaavandiga patsientidel märgatavam.

Kummaski uuringus ei täheldatud bosentaani mõju sõrmehaavandite paranemisajale.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Bosentaani farmakokineetikat on uuritud peamiselt tervetel indiviididel. Patsientidelt pärinevad piiratud andmed näitavad, et bosentaani mõju on pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanud patsientidel tervete täiskasvanud katseisikutega võrreldes ligikaudu kaks korda kõrgem.

Tervete katseisikute puhul sõltub bosentaani farmakokineetika annusest ja ajast. Kliirens ja jaotusruumala vähenevad intravenoosete annuste kasvades ja suurenevad ajaga. Kuni 500 mg annuse suukaudsel manustamisel on süsteemne ekspositsioon annusega proportsionaalses seoses. Suuremate suukaudsete annuste puhul tõusevad  $C_{max}$ - ja AUC-tasemed aga proportsionaalsest vähem.

#### Imendumine

Tervetel indiviididel on bosentaani absoluutne biosaadavus ligikaudu 50% ning see on toidust sõltumatu. Maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saavutatakse 3...5 tunni jooksul.

#### Jaotumine

Bosentaan seondub aktiivselt (> 98%) plasmaproteiinidega, peamiselt albumiiniga. Bosentaan ei tungi eritrotsüütidesse.

Pärast 250 mg annuse intravenooset manustamist oli jaotusruumala ( $V_{ss}$ ) ligikaudu 18 liitrit.

#### Biotransformatsioon ja eritumine

Pärast ühekordset 250 mg intravenooset manustamist oli kliirens 8,2 l/h. Eritumise lõplik poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) on 5,4 tundi.



Mitmekordsel annustamisel vähenevad bosentaani plasmakontsentratsioonid järk-järgult 50...65%-ni ühekordsel annustamisel ilmnenud väärtustest. See langus on tõenäoliselt tingitud metaboliseerivate maksaensüümide auto-induktsioonist. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse 3...5 päeva jooksul.

Bosentaani metabolism toimub maksas tsütokroomi P450 isoensüümide CYP2C9 ja CYP3A4 vahendusel ning metaboliidid eritatakse organismist sapiga. Vähem kui 3% suukaudselt manustatavast annusest eritub uriiniga.

Bosentaanil on kolm metaboliiti, millest vaid üks on farmakoloogiliselt aktiivne. See metaboliit eritub peamiselt muutumatul kujul sapiga. Täiskasvanud patsientide puhul on aktiivse metaboliidi mõju suurem kui tervetel indiviididel. Patsientidel, kellel on täheldatud kolestaasi sümptomeid, võib aktiivse metaboliidi mõju suurenedada.

Bosentaan on isoensüümide CYP2C9 ja CYP3A4 ning võimalik, et ka isoensüümi CYP2C19 ja p-glükoproteiini indutseerija. Maksarakkude *in vitro* uuringud on näidanud bosentaani inhibeerivat mõju sapisoolade ekspordipumba tööle.

*In vitro* andmed demonstreerisid, et bosentaanil puudus oluline inhibeeriv mõju uuritud CYP-isoensüümidele (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Seega ei ole põhjust arvata, et bosentaan võiks suurendada nende isoensüümide poolt metaboliseeritavate ravimpreparaatide plasmakontsentratsioone.

#### Farmakokineetika patsientide eripopulatsioonides

Toetudes läbiviidud uuringutele pole põhjust arvata, et sugu, kehakaal, rassiline kuuluvus või vanus võiksid olulisel määral mõjutada bosentaani farmakokineetikat täiskasvanud patsientide populatsioonis. Alla 2-aastaste laste kohta farmakokineetikaalased andmed puuduvad.

#### *Lapsed*

Farmakokineetikat lastel uuriti 4 kliinilises uuringus (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 ja FUTURE-4, vt lõik 5.1). Alla 2-aastaste laste kohta on farmakokineetilised andmed piiratud, mistõttu sellel vanuserühmal ei ole farmakokineetikat veel hästi iseloomustatud.

Uuringus AC-052-356 [BREATHE-3] hinnati bosentaani õhukese polümeerikattega tablettide ühe- ja mitmekordse kehakaalust sõltuva annustamise 2 mg/kg kaks korda ööpäevas farmakokineetikat pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga 19 lapsel vanuses 3 kuni 15 aastat. Selles uuringus bosentaani mõju vähenes aja jooksul ning kooskõlaselt teadaolevate bosentaani induktsiooniliste omadustega. Kaks korda ööpäevas 31,25 mg, 62,5 mg või 125 mg bosentaani saanud laste keskmine AUC-väärtus (CV%) oli vastavalt 3496 (49), 5428 (79) ja 6124 (27) ng·h/ml ning madalam kui 8149 (47) ng·h/ml, mis on kaks korda ööpäevas 125 mg bosentaani saavate pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanute keskmine AUC-väärtus. Tasakaalukontsentratsiooni staadiumis oli bosentaani süsteemne ekspositsioon 10...20 kg, 20...40 kg ja > 40 kg kaaluvatele lastele vastavalt 43%, 67% ja 75% täiskasvanute süsteemsest ekspositsioonist.

Uuringus AC-052-365 [FUTURE 1] manustati dispergeeruvaid tablette 36 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lapsele vanuses 2 kuni 11 aastat. Proportsionaalsust annusega ei täheldatud, sest püsiseisundis oli bosentaani plasmakontsentratsioon sarnane suu kaudu võetud 2 ja 4 mg/kg annustega (vastavalt AUC<sub>τ</sub> oli 3577 ng·h/ml 2 mg/kg annuse manustamisel kaks korda ööpäevas ja 3371 ng·h/ml 4 mg/kg annuse manustamisel kaks korda ööpäevas). Nendel lastel oli keskmine ekspositsioon bosentaanile ligikaudu pool täiskasvanud patsientide ekspositsioonist kaks korda ööpäevas manustatud 125 mg jooksva annuse juures, kuid näitas ulatuslikku kattumist täiskasvanute ekspositsioonidega.

Uuringus AC-052-373 [FUTURE 3], milles kasutati dispergeeruvaid tablette, oli bosentaani kontsentratsioon patsientidel, keda raviti annusega 2 mg/kg kaks korda ööpäevas, võrreldav kontsentratsiooniga uuringus FUTURE 1. Üldises populatsioonis (n=31) saavutati annusega 2 mg/kg kaks korda ööpäevas ööpäevane kontsentratsioon 8535 ng h/ml; AUC τ oli 4268 ng h/ml (variatsiooni

kordaja: 61%). Patsientidel vanuses 3 kuud kuni 2 aastat oli ööpäevane kontsentratsioon 7879 ng h/ml; AUC $\tau$  oli 3939 ng h/ml (variatsioonikordaja: 72%). Patsientidel vanuses 3 kuust kuni 1 aastani (n=2) oli AUC  $\tau$  5914 ng h/ml (variatsioonikordaja: 85%) ja patsientidel vanuses 1 kuni 2 aastani (n=7) oli AUC  $\tau$  3507 ng h/ml (variatsioonikordaja: 70%). Patsientidel vanuses üle 2 aasta (n=22) oli ööpäevane kontsentratsioon 8820 ng h/ml; AUC  $\tau$  oli 4410 ng h/ml (variatsioonikordaja: 58%). Bosentaani annustamine 2 mg/kg kolm korda ööpäevas kontsentratsiooni ei suurendanud, ööpäevane kontsentratsioon oli 7275 ng h/ml (variatsioonikordaja: 83%, n=27).

Võttes aluseks uuringutes BREATHE-3, FUTURE 1 ja FUTURE 3 leitu selgub, et bosentaan jõuab lastel küllastustasemeni väiksemate annuste juures kui täiskasvanutel ja et kõrgemad annused kui 2 mg/kg kaks korda ööpäevas ei anna lastel tulemuseks suuremat ekspositsiooni bosentaanile.

Vastsündinutega läbiviidud uuringus AC-052-391 [FUTURE 4] suurenesid bosentaani kontsentratsioonid aeglaselt ja pidevalt esimese annustamisintervalli jooksul, mille tulemusena oli kontsentratsioon väike (AUC<sub>0-12</sub> täisveres: 164 ng h/ml, n=11). Püsikontsentratsioonil oli AUC  $\tau$  6165 ng h/ml (variatsioonikordaja: 133%, n=7), mis sarnaneb kontsentratsiooniga pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanud patsientidel, kellele manustati 125 mg kaks korda ööpäevas, ja võttes arvesse vere/plasma jaotumistegurit 0,6.

Mis puudutab hepatotoksilisust, siis selle seos nimetatud leidudest on veel teadmata. Sugu ja epoprostenooli samaaegne intravenoosne manustamine ei avaldanud bosentaani farmakokineetikale märkimisväärset mõju.

#### *Maksakahjustus*

Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh klass A) patsientide puhul pole täheldatud olulisi muutusi ravimi farmakokineetikas. Tasakaalukontsentratsiooni korral oli kerge maksakahjustusega patsientide bosentaani AUC-väärtus 9% ning aktiivse metaboliidi Ro 48-5033 AUC-väärtus 33% kõrgem kui tervetel indiviididel.

Maksafunktsiooni mõõduka kahjustuse (Child-Pugh klass B) mõju bosentaani ja selle põhilise metaboliidi Ro 48-5033 farmakokineetikale uuriti uuringus, milles osales 5 patsienti pulmonaalse hüpertensiooniga, millega kaasnes portaalne hüpertensioon ja Child-Pugh B-klassi maksafunktsiooni kahjustus ning 3 patsienti pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga muudel põhjustel ja normaalse maksafunktsiooniga. Child-Pugh B-klassi maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel oli bosentaani keskmine (95% usaldusvahemik) AUC püsikontsentratsioonil 360 (212...613) ng.h/ml, st 4,7 korda kõrgem, ja aktiivse metaboliidi Ro 48-5033 keskmine (95% usaldusvahemik) AUC püsikontsentratsioonil oli 106 (58,4...192) ng.h/ml, st 12,4 korda suurem kui normaalse maksafunktsiooniga patsientidel (bosentaan: keskmine [95% usaldusvahemik] AUC: 76,1 [9,07...638] ng.h/ml; Ro 48-5033: keskmine [95% usaldusvahemik] AUC 8,57 [1,28...57,2] ng.h/ml). Kuigi kaasatud patsientide arv oli piiratud ja varieeruvus oli suur, näitavad need andmed bosentaani ja selle põhilise metaboliidi Ro 48-5033 kontsentratsiooni märgatavat tõusu mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass B).

Bosentaani farmakokineetikat pole veel uuritud Child-Pugh C klassi maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel. Bosentaan on mõõduka kuni raske, st Child-Pugh B või C klassi, maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *Neerukahjustus*

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens 15...30 ml/min) vähenes bosentaani plasmakontsentratsioon ligikaudu 10% võrra. Bosentaani metaboliitide plasmakontsentratsioonid suurenesid neil patsientidel normaalse neerufunktsiooniga indiviididega võrreldes kahekordselt. Neerukahjustuse korral pole annuste korrigeerimine vajalik. Dialüüsravi saavate patsientide kohta eraldi kliinilised andmed puuduvad. Arvestades bosentaani füüsikalisi-keemilisi omadusi ja proteiinidega seondumise kõrget määra, pole tõenäoline, et bosentaan dialüüsi abil olulisel määral vereringest eemaldatakse (vt lõik 4.2).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kaks aastat väldanud kartsinogeensuse uuring hiirtel näitas inimeste terapeutilise annusega saavutatud plasmakontsentratsioonist 2...4 korda kõrgema plasmakontsentratsiooni korral hepatoomide ja kartsinoomide koosesinemise sagenemist isastel, kuid mitte emastel hiirtel. Rottidel põhjustas bosentaani suukaudne manustamine kahe aasta vältel inimeste terapeutilise annusega saavutatud plasmakontsentratsioonist 9...14 korda kõrgema plasmakontsentratsiooni korral väikest, kuid olulist tõusu follikulaarrakuliste adenoomide ja kartsinoomide kombineeritud esinemissageduses isastel, kuid mitte emastel rottidel. Bosentaani genotoksilisuse testide tulemused olid negatiivsed. Rottidel täheldati bosentaani toimel kergelt kilpnäärmehormooni taseme kõikumist. Siiski ei leitud tõendeid selle kohta, et bosentaan võiks inimestel mõjutada kilpnäärme funktsiooni (türoksiin, TSH).

Bosentaani mõju mitokondrite funktsioonile pole teada.

Rottidel on inimeste terapeutilise annusega saavutatud plasmakontsentratsioonist 1,5 korda kõrgema plasmakontsentratsiooni korral näidatud bosentaani teratogeenset toimet. Teratogeenne mõju (sh pea, näo ja suuremate veresoonte väärarengud) sõltus annuse suurusel. Väärarengute sarnasus muude ET-retseptorite antagonistide puhul ja ET-geenipuudulikkusega hiirtel viitavad klassiefektile. Fertiilses eas naiste puhul peab kasutusele võtma sobivad ettevaatusabinõud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.6).

Endoteliini retseptori antagonistide korduvat manustamist närilistele on seostatud munandijuhade atrofia tekkimise ja fertiilsuse halvenemisega.

Isastel ja emastel rottidel teostatud viljakusealastes uuringutes pole inimeste terapeutilistele annustele vastavatest plasmakontsentratsioonidest 21 kuni 43 korda kõrgemate plasmakontsentratsioonide juures ilmnenud mingit mõju spermatoosidide arvule, liikuvusele, elujõulisusele ega ka paaritumistegevusele või viljakusele. Samuti ei täheldatud mingit soovimatut mõju implanteerumata lootele ega loote implantatsioonile.

Munandijuhade veidi sagedamat atrofiaat täheldati rottidel, kellele manustati bosentaani suukaudselt väikestes annustes 125 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 4 korda suuremad inimese maksimaalsest soovitatavast annusest ja väikseimad testitud annused) kahe aasta jooksul, kuid mitte suuremates annustes kui 1500 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 50 korda suuremad inimese maksimaalsest soovitatavast annusest) 6 kuu jooksul. Rotipoegade toksilisuse uuringus, milles raviti rotte alates 4.päevast *post partum* kuni täiskasvanueani, vähenes munandite ja munandimanuste absoluutne kaal ning spermatoosidide arv munandimanustes pärast võõrutamist. Täheldatud kõrvaltoimeteta tase oli vastavalt 21 korda (21.päeval *post partum*) ja 2,3 korda (69.päeval *post partum*) inimese raviannuse kontsentratsioonist suurem.

Kuid 7 (isastel) ja 19 (emastel) korda inimeste raviannusest suuremate annuste korral 21.päeval *post partum* toimeid üldisele arengule, kasvule, sensoorsele ning kognitiivsele funktsioonile ja reproduktsioonivõimele ei täheldatud. Täiskasvanueas (69.päeval *post partum*) pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga laste raviannuse kontsentratsiooni 1,3 (isastel) ja 2,6 (emastel) korda ületavate annuste korral bosentaani kasutamisel toimeid ei täheldatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

maisitärklis;  
eelželatiniseeritud maisitärklis;  
naatriumitärklisglükolaat (tüüp A);  
povidoon;  
magneesiumstearaat.

Tableti kate:

hüpromelloos;

triatsetiin;

talk;

titaandioksiid (E171);

kollane raudoksiid (E172);

punane raudoksiid (E172);

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Alumiinium-alumiinium blisterpakendid

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

PVC/PE/PVDC/alumiinium-blisterpakendid

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium-alumiinium blisterpakendid ja PVC/PE/PVDC/alumiinium-blisterpakendid, mis sisaldavad 14 õhukese polümeerikattega tabletti.

Bosentan Accord 62,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval karpides, milles sisaldub 14, 56 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

Bosentan Accord 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval karpides, milles sisaldub 56 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

62,5 mg: 863715

125 mg: 863815

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.01.2015  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2020

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

september 2020