

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bosentan Norameda 62,5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Bosentan Norameda 125 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

INN *Bosentanum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tabletid):

Bosentan Norameda 62,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Heleoranž ümmargune kaksikkumer kaetud tablett läbimõõduga 6 mm.

Bosentan Norameda 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Heleoranž ovaalne kaksikkumer kaetud tablett läbimõõduga 11 mm.

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).

Bosentan Norameda on näidustatud ka uute sõrmehaavandite arvu vähendamiseks süsteemse skleroosi ja samaaegse sõrmehaavandihäigusega patsientidel (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Ravi peab määrama ja jälgima ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi kogemusi omav arst. Patsiendi hoiatuskaart, mis sisaldab olulist ohutusallat teavet, millest patsiendid peavad olema teadlikud enne ravi ja ravi ajal Bosentan Norameda'ga, on lisatud pakendisse.

Täiskasvanud

Täiskasvanud patsientidel peaks Bosentan Norameda algannuseks olema 62,5 mg kaks korda ööpäevas nelja nädala jooksul; seejärel peaks ravimi annust suurendama säilitusannuseni 125 mg kaks korda ööpäevas. Samad soovitusel kehtivad ka juhul, kui pärast vahepealset ravi katkestamist taas alustatakse ravi Bosentan Norameda'ga (vt lõik 4.4).

Lapsed

Farmakokineetilised andmed lastel on näidanud, et bosentaani kontsentratsioonid pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga 1...15-aastastel lastel on üldiselt madalamad kui täiskasvanutel ning ei suurenenud, kui Bosentan Norameda annust suurendati üle 2 kg/mg kehakaalu kohta või kui annustamise sagedust suurendati kahelt manustamiskorral ööpäevas kolmele (vt lõik 5.2). Annuse või annustamissageduse suurendamine ei anna tõenäoliselt mingit kliinilist kasulikku lisatoimet.

Põhinedes nendele farmakokineetilistele tulemustele, on soovitatav alg- ja säilitusannus 1-aastastel ja vanematel PAH-iga lastel 2 mg/kg kehakaalu kohta hommikul ja õhtul.

Püsiva pulmonaalse hüpertensiooniga vastsündinutel ei ole tõestatud bosentaani standardravil kasulikkust. Seetõttu ei ole võimalik anda annustamissoovitusi (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Ravi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni süvenemise korral

Juhul, kui ravi Bosentan Norameda'ga 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 ravivastust ilmnenud pärast 8 nädalat kestnud Bosentan Norameda ravikuuri, võivad need ilmned pärast täiendavat 4-kuni 8-nädalast ravikuuri.

Kui hoolimata Bosentan Norameda-ravist ilmneb kliinilise seisundi halvenemine ravikuuri hilisemas järgus (nt pärast mitmekuulist ravi), tuleks ravi uuesti hinnata. Osadel patsientidel, kes pole piisaval määral reageerinud ravile Bosentan Norameda'ga annuses 125 mg kaks korda ööpäevas, võib sooritusvõime veidi paraneda, kui annust suurendatakse 250 mg-ni kaks korda ööpäevas. Võttes arvesse maksatoksilisuse sõltuvust annuse suurusel, tuleks teostada hoolikas kasu/riskitegurite analüüs (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Ravi katkestamine

Kogemusi Bosentan Norameda ravi järsul katkestamisel pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel on vähe. Haiguse akuutset taastõhkemist pole täheldatud. Siiski soovitatakse annuseid vähendada järkjärgult (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 Bosentan Norameda kasutamisest otsustatakse loobuda, tuleks seda teha järkjärgult, alustades samaaegselt alternatiivse raviga.

Süsteemne skleroos koos samaaegse sõrmehaavandahaigusega

Ravi peab alustama ja jälgima süsteemse skleroosi ravi kogemusega arst.

Patsiendi hoiatuskaart, mis sisaldab olulist ohutusallat teavet, millest patsiendid peavad olema teadlikud enne ravi ja ravi ajal Bosentan Norameda'ga, on lisatud pakendisse.

Täiskasvanud

Ravi Bosentan Norameda'ga alustatakse annusega 62,5 mg kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul, mida suurendatakse seejärel säilitusannuseni 125 mg kaks korda ööpäevas. Samad soovitusel kehtivad ka Bosentan Norameda'ga 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 Bosentan Norameda farmakokineetika kohta antud haigusega väikelastel puuduvad.

Eripopulatsioonid

Maksakahjustus

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

Neerukahjustus

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.

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Mõõdukas kuni raske maksakahjustus, nt Child-Pugh B või C klass (vt lõik 5.2).
- Maksa aminotransferaaside (nt aspartaataminotransferaasi (ASAT) ja/võialaniinaminotransferaasi (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

Bosentan Norameda 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.

Ravi Bosentan Norameda'ga tuleks määrata vaid juhul, kui süsteemne süstoolne vererõhk on kõrgem kui 85mmHg.

Bosentan Norameda kasulikku toimet olemasolevate sõrmehaavandite paranemisele ei ole tõendatud.

Maksafunktsioon

Maksa aminotransferaaside (nt aspartaat- jaalaniinaminotransferaasid (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 saa välistada võimalust, et bosentaan ladestub maksarakkudesse, mis viib rasket maksakahjustust põhjustava tsütolüüsini või immunoloogiliste mehhanismide kahjustuseni. Maksakahjustuse risk võib suureneka ka juhul, kui koos bosentaaniga manustatakse ravimeid, mis teadaolevalt pärsvivad 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 tase tuleb mõõta enne ravi algust ning järgnevalt kuuajaliste intervallidega kogu Bosentan Norameda ravi ajal. Lisaks tuleb maksa aminotransferaaside aktiivsuse tase mõõta 2 nädalat pärast igasugust annuse suurendamist.

Soovitused ALAT/ASAT-tasemete tõusu puhul

ALAT/ASAT tase	Soovitused raviks ja jälgimiseks
> 3 and $\leq 5 \times$ ULN	Tulemus kinnitada mõne teise maksatestiga. Kinnituse saamisel tuleb otsustada, igal individuaalsel juhul eraldi, kas jätkata Bosentan Norameda kasutamist (võimalik et vähendatud annuses) või katkestada Bosentan Norameda kasutamine (vt lõik 4.2). Jätkata aminotransferaaside aktiivsuse jälgimist vähemalt iga 2 nädala järel. Kui aminotransferaaside aktiivsuse tase langeb ravieelsele tasemele, tuleb kaaluda Bosentan Norameda ravi jätkamist või ravi taasalustamist vastavalt järgnevalt kirjeldatud sümptomitele.
> 5 and $\leq 8 \times$ ULN	Tulemus kinnitada mõne teise maksatestiga; kinnituse saamisel katkestada ravi ja jälgida aminotransferaaside aktiivsuse taset vähemalt iga 2 nädala järel. Kui aminotransferaaside aktiivsuse tase langeb ravieelsele tasemele, tuleb kaaluda Bosentan Norameda ravi taasalustamist vastavalt järgnevalt kirjeldatud tingimustele.
> $8 \times$ ULN	Ravi tuleb lõpetada ning Bosentan Norameda ravi taasalustamist ei peaks enam kaaluma.

Juhul kui kliinilises pildis esineb ka maksakahjustusega seonduvaid sümptomeid, nagu iiveldus, oksendamine, palavik, kõhuvalu, kollatõbi, ebataaviline letargia või väsimus, gripile sarnane sündroom (liigesevalu, lihasevalu, palavik), tuleb ravi katkestada ja Bosentan Noramedaga ravi ei tohi uuesti alustada.

Ravi taasalustamine

Bosentan Norameda ravi taasalustamist tuleks kaaluda vaid juhul, kui Bosentan Norameda ravi võimalik kasu kaalub üles võimalikud riskid ning kui maksa aminotransferaaside aktiivsuse tase jääb ravieelse mõõtmise piiridesse. Soovitatakse nõu pidada 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 ning edaspidi vastavalt ülaltoodud soovitustele.**

ULN (*Upper Limit of Normal*) = normi ülemine piir

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. Turuletulekujärgsel perioodil on esinenud aneemia juhtumeid, mis vajasisid punaliblede ülekannet (vt lõik 4.8).

Fertiilses eas naised

Kuna Bosentan Norameda vähendab hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust ning raseduse ajal võib pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon halveneda, samuti on loomadel täheldatud teratogeenseid toimeid, tuleb arvesse võtta:

- Ravi Bosentan Norameda'ga ei tohi alustada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta usaldusväärset rasestumisvastast meetodit või kui ravieelne rasedustest ei ole negatiivne.
- Ravi ajal Bosentan Norameda'ga ei tohi hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutada ainsa kontratseptiivina.
- Raseduse varaseks tuvastamiseks on soovitatav teha igakuiseid rasedusteste.

Lisateavet vt lõigud 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 Bosentan Norameda manustamise ajal tekkivate kopsuturse sümptomite korral kaaluda venooklusiivse haiguse võimalust. Turuletulekujärgsel perioodil on harva teatatud kopsutursest Bosentan Norameda't saavatel patsientidel, kellel oli kahtlus venooklusiivsele haigusele.

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendid, kellel esineb samaaegselt vasaku vatsakese puudulikkus

Pulmonaalse hüpertensiooni ja sellega kaasuva vasaku vatsakese puudulikkusega patsientidel pole eraldi uuringuid läbi viidud. Siiski on teostatud platseebokontrollitud 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 suurenenud hospitaliseerimisvajadus kroonilise südamepuudulikkuse tõttu, mis võis olla tingitud vedelikupeetusest. Selles uuringus väljendus vedelikupeetus varajase kehakaalu tõusu, alanenud hemoglobiini kontsentratsiooni ja alajäseme tursete suurenenud esinemissagedusena. Uuringu 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 tuleks kaaluda ka patsientide puhul, kellel ilmneb vedelikupeetuse tunnuseid juba enne ravi algust Bosentan Norameda'ga.

HIV infektsiooniga seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Kliinilisest uuringutest saadud kogemused Bosentan Norameda kasutamise kohta patsientidel, kellel on HIV infektsiooniga seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon ja keda ravitakse retroviiruste vastaste ravimitega (vt lõik 5.1), on vähesed. Bosentaani ja lopinaviiri+ritonaviiri koostoimeuuring tervetel vabatahtlikel näitas bosentaani plasmakontsentratsiooni tõusu maksimaalse tasemeni esimesel 4 ravipäeval (vt lõik 4.5). Kui ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitoreid vajavatel patsientidel alustatakse ravi Bosentan Norameda'ga, tuleb patsienti hoolikalt jälgida, eriti ravi alguses, Bosentan Norameda taluvuse suhtes, hüpotensiooni tekkimise riski ja maksafunktsiooni analüüside suhtes. Bosentaani kasutamisel koos retroviiruste vastaste ravimitega ei saa välistada maksakahjustuse ja hematoloogiliste kõrvaltoimete tekke pikaajalise riski suurenemist. Et võivad tekkida koostoimed seoses koostoime riski tõttu bosentaani CYP450 ensüümsüsteemi indutseerivale toimele (vt lõik 4.5), mis võib mõjutada retroviiruste vastaste ravimite tõhusust, tuleb neid patsiente hoolikalt jälgida ka nende HIV infektsiooni seisukohast.

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega seotud sekundaarne pulmonaalne hüpertensioon

Bosentaani ohutust ja talutavust uuriti esimeses kontrollrühmata 12-nädalases uuringus 11-l patsiendil, 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.

Samaaegne kasutamine teiste ravimitega

Bosentan Norameda ja tsüklosporiin A samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Bosentan Norameda samaaegne kasutamine koos glibenklamiidi, flukonasooli ja rifampitsiiniga ei ole soovitatav. Lisateavet vt lõik 4.5.

Vältida tuleks ensüümide CYP3A4 ja CYP2C9 inhibiitorite samaaegset manustamist Bosentan Norameda'ga (vt lõik 4.5).

Tabletid sisaldavad naatriumi. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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 induktsioonist. Seega väheneb Bosentan Norameda manustamisel nende isoensüümide poolt metaboliseeritavate ainete plasmakontsentratsioon. Tuleb arvestada võimalusega, et nende isoensüümide poolt metaboliseeritavate ravimite efektiivsus võib Bosentan Norameda manustamisel muutuda. Võimalik, et nende ravimite annuseid tuleb Bosentan Norameda-ravi alustamisel, annustamise muutmisel või ravi katkestamisel korrigeerida.

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

Flukonasool ning teised CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitorid: Samaaegne 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 Bosentan Norameda'ga.

Tsüklosporiin A: Bosentan Norameda ja tsüklosporiini (kaltsineuriini inhibiitor) koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Koosmanustamise järgselt oli bosentaani minimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 30 korda kõrgem kui vaid bosentaani manustamise järel mõõdetud kontsentratsioon. Bosentaani tasakaalukontsentratsioonid koosmanustamisel olid 3 kuni 4 korda kõrgemad kui bosentaani eraldi manustamisel. Selle koostoime mehhanism seisneb tõenäoliselt selles, et tsüklosporiin inhibeerib bosentaani liikumist hepatotsüütidesse transportvalkude vahendusel. Tsüklosporiin A (CYP3A4 substraat) sisaldus veres langes ligikaudu 50% võrra. Seda põhjustab väga tõenäoliselt CYP3A4 indutseerimine bosentaani poolt.

Takroliimus, siroliimus: Bosentan Norameda ning takroliimuse või siroliimuse koosmanustamist ei ole inimese puhul uuritud, kuid Bosentan Norameda ning takroliimuse või siroliimuse koosmanustamine võib kaasa tuua bosentaani suurenenud plasmakontsentratsiooni analoogselt tsüklosporiin A koosmanustamisega. Samaaegne Bosentan Norameda-ravi võib vähendada takroliimuse ja siroliimuse plasmakontsentratsiooni. Seetõttu ei ole soovitatav Bosentan Norameda't ning takroliimust ja siroliimust koos kasutada. Kombinatsioonravi vajavaid patsiente tuleks hoolikalt jälgida Bosentan Norameda'ga 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; samal ajal vähenes tõenäoliselt oluliselt ka hüpopglükeemiline toime. Bosentaani plasmakontsentratsioon vähenes samuti 29% võrra. Lisaks sellele täheldati kaasuvat ravi saavatel patsientidel ka

aminotransferaaside aktiivsuse taseme tõusu. Nii glibenklamiid kui ka bosentaan pärsvivad sapisoolade ekspordipumba tööd, mis võiks seletada aminotransferaaside aktiivsuse tõusu. Kõike seda arvestades, ei tohiks neid aineid koos kasutada. Teiste sulfonüüluureatega koostoimete 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 võib oluliselt väheneda bosentaani efektiivsus. Rifampitsiini ja Bosentan Norameda samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Puuduvad andmed teiste CYP3A4 indutseerijate, näit karbamasepiini, fenobarbitaali, fenütoiini ja naistepuna samaaegse kasutuse kohta, kuid eeldatavalt väheneb nende samaaegsel manustamisel ekspositsioon bosentaanile. Ei saa välistada kliiniliselt olulist efektiivsuse vähenemist.

Lopinaviir+ritonaviir (ja teised ritonaviiriga 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 see, et ritonaviir inhibeerib bosentaani vastuvõtmist hepatotsüütidesse transportvalkude vahendusel ja CYP3A4- ensüümi, vähendades seega ka bosentaani kliirensit. Samaaegsel manustamisel lopinaviiri+ritonaviiriga või teiste ritonaviiriga võimendatud proteaasi inhibiitoritega tuleb jälgida patsiendil Bosentan Norameda 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. Tuleb rõhutada, et nevirapiini märgatav hepatotoksilisus võib kumuleerida bosentaani toksilist toimet maksale, mistõttu ei ole seda kombinatsiooni soovitatav kasutada.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid: 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. Bosentaani ravi alustamisel pole vajalik varfariini ja muude sarnaste suukaudselt manustatavate antikoagulantide annuste korrigeerimine, kuid siiski soovitatakse hoolikalt jälgida INR-i taset, eriti bosentaani 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. Samaaegne kasutamine koos simvastatiiniga ei mõjutanud bosentaani plasmakontsentratsiooni. Kaaluda tuleks 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. Bosentan Norameda annuste korrigeerimist ei peeta vajalikuks. Ehkki seda pole *in vivo* katsetega näidatud, eeldatakse, et bosentaani plasmakontsentratsioon tõuseb ka muude tugevate isoensüümi CYP3A4 inhibiitorite (nt itrakonasool või ritonaviir) manustamisel. Siiski võib patsientidel, kes on aeglased 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), mille käigus 10 lapspatsiendile manustati koos bosentaani ja epoprostenooli, näitavad, et nii ühe- kui ka mitmekordse annustamise puhul olid bosentaani C_{max} -ja AUC-väärtused sarnased, hoolimata sellest, kas nad said epoprostenooli pidevat infusiooni või mitte (vt lõik 5.1).

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

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 ei mõjutanud bosentaani ega selle metaboliitide kontsentratsiooni (AUC ja C_{max}).

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.

Lapsed

Koostoime uuringuid on teostatud vaid täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Fertiilses eas naised

Enne ravi alustamist Bosentan Norameda'ga 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 Bosentan Norameda 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 Bosentan Norameda ravi ajal võib ebaõnnestuda ning arvestades ka, et pulmonaalne hüpertensioon võib raseduse ajal tugevalt süveneda, on soovitava raseduse võimalikult varaseks avastamiseks soovitatav teha igakuiseid rasedusteste.

Imetamine

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

Fertiilsus

Loomkatsed on näidanud toimeid munanditele (vt lõik 5.3). Uuringus, milles uuriti bosentaani toimeid munandite funktsioonile meessoost pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel, täheldati pärast 3 või 6-kuulist ravi 8 mehel 24-st sperma kontsentratsiooni vähenemist vähemalt 42% võrreldes algväärtusega. Põhinedes nendele leidudele ja prekliinilistele andmetele, ei saa välistada, et bosentaanil on kahjulik toime meeste spermatogeneesile. Pärast ravi bosentaaniga ei saa välistada selle pikaajalist mõju poiste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Spetsiifilisi uuringuid Bosentan Norameda otsese toime hindamiseks autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Siiski võib Bosentan Norameda indutseerida hüpotensiooni, mille sümptomiteks on pearinglus, hägune nägemine või minestus, mis võib kahjustada autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

20 platseebokontrollitud uuringus raviti bosentaaniga mitmesuguste näidustuste puhul kokku 2486 patsienti annustes alates 100 mg kuni 2000 mg ööpäevas ning 1838 patsienti raviti platseeboga. Ravi keskmine kestus oli 45 nädalat. Kõrvaltoimeteks defineeriti juhud, mis ilmsid vähemalt 1%-l bosentaani saanud patsientidest sagedusega vähemalt 0,5% rohkem kui platseebo korral. Kõige sagedamini esinev kõrvaltoime on peavalu (11,5%), turse/vedelikupeetus (13,2%), maksafunktsiooni analüüside kõrvalekalded (10,9%) ja aneemia/hemoglobiinitaseme langus (9,9%).

Bosentaani ravi on seostatud annusest sõltuva maksa aminotransferaaside taseme tõusu ja hemoglobiinitaseme vähenemisega (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimed, mida täheldati 20 platseebokontrollitud uuringu ja turuletulekujärgsete kogemuste käigus on reastatud 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 ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

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

Organsüsteem	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia, hemoglobiinitaseme langus (vt lõik 4.4)
	Teadmata	Aneemia või hemoglobiinitaseme langus, mille tõttu vajatakse vere punaliblede ülekannet ¹
	Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia ¹
	Aeg-ajalt	Neutropeenia, leukopeenia ¹
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkusreaktsioonid (sh dermatiit, kihelus ja

		lööve) ²
	Harv	Anafülaksia ja/või angioödeem ¹
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu ³
	Sage	Sünkoop ^{1,4}
Silma kahjustused	Teadmata	Hägune nägemine
Südame häired	Sage	Palpitatsioonid ^{1,4}
Vaskulaarsed häired	Sage	Nahaõhetus
	Sage	Hüpotensioon ^{1,4}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Ninakinnisus ¹
Seedetrakti häired	Sage	Gastroösofageaalne reflukshaigus Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsis (vt lõik 4.4)
	Aeg-ajalt	Aminotransferaaside aktiivsuse tõus (sh olemasoleva hepatiidi võimalik halvenemine) ja/või ikterus ¹ (vt lõik 4.4)
	Harv	Maksatsirroos, maksapuudulikkus ¹
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Erüteem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Ödeem, vedelikupeetus ⁵

1 Andmed põhinevad turuletulekujärgsetel kogemustel, sagedus põhineb platseebokontrolliga kliinilise uuringu andmete statistilisel mudelil.

2 Ülitundlikkusreaktsioonidest teavitati 9,9%-l bosentaani kasutanud patsientidest ja 9,1%-l platseeborühma patsientidest.

3 Peavalust teatati 11,5% bosentaan-ravil olevatel patsientidel ja 9,8% platseebot saavatel patsientidel.

4 Seda tüüpi reaktsioonid võivad olla seotud ka olemasoleva haigusega.

5 Ödeemist või vedelikupeetusest raporteeriti 13,2%-l bosentaan-ravil olevatel patsientidel 10,9%-l platseebot saavatel patsientidel.

Turuletulekujärgsel perioodil esines pärast pikaajalist ravi Bosentan Norameda´ga harvadel juhtudel seletamatut maksatsirroosi patsientidel, kellel oli mitu kaasuvat haigust ja samaaegset ravi. Harva esines ka maksapuudulikkust. Need juhtumid rõhutavad maksafunktsiooni igakuise kontrollimise vajaduse olulisust Bosentan Norameda ravi ajal (vt lõik 4.4).

Lapsed

Kontrollrühmata kliinilised uuringud lastel

Ohutusnäitajad esimeses lastel läbi viidud õhukese polümeerikattega tableti avatud, kontrollrühmata uuringus (BREATHE-3: n=19, mediaanne vanus 10aastat [vahemikus 3...15aastat], bosentaan 2 mg/kg kaks korda ööpäevas; ravi kestus 12 nädalat) olid sarnased näitajatega, mida täheldati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanud patsientidel keskses uuringutes. BREATHE-3 puhul olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed nahaõhetus (21%), peavalu ja ebanormaalne maksafunktsiooni analüüs (mõlemad 16%).

Bosentaani 32 mg dispergeeruva tableti ravimvormiga läbiviidud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga laste kontrollrühmata uuringute (FUTURE 1/2 ja FUTURE 3/jätk) koondanalüüs hõlmas kokku 100 last, keda raviti bosentaani annusega 2 mg/kg kaks korda ööpäevas (n= 33), 2 mg/kg kolm korda ööpäevas (n= 31) või 4 mg/kg kaks korda ööpäevas (n= 36). Uuringusse kaasamisel olid kuus patsienti vanuses 3 kuud kuni 1aasta, 15 last vanuses 1 aasta kuni vähem kui 2 aastat ja 79 olid vanuses 2 kuni 12 aastat. Ravi mediaanne kestus oli 71,8 nädalat (vahemikus 0,4...258 nädalat).

Selle laste kontrollrühmata uuringute koondanalüüsi ohutusprofiil sarnanes pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanute keskses uuringutes täheldatud profiiliga, välja arvatud

infektsioonide osas, mida esines sagedamini kui täiskasvanutel (69,0% vs 41,3%). See erinevus infektsioonide esinemissageduses võib osaliselt tuleneda ravi pikemast mediaansest kestusest laste kogumis (mediaan 71,8 nädalat) võrreldes täiskasvanute kogumiga (mediaan 17,4 nädalat). Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid ülemiste hingamisteede infektsioonid (25%), pulmonaalne (arteriaalne) hüpertensioon (20%), nasofarüngiit (17%), palavik (15%), oksendamine (13%), bronhiit (10%), kõhuvalu (10%) ja kõhulahtisus (10%). Patsientidel vanuses üle või alla 2 aasta olulisi erinevusi kõrvaltoimete esinemissageduses ei olnud, kuid see põhineb ainult 21 lapsel vanuses alla 2 aasta, sh 6 lapsel vanuses 3 kuust kuni 1 aastani. Maksaanalüüside kõrvalkaldeid ja aneemiat/hemoglobiinitaseme langust esines kõrvaltoimetena vastavalt 9% ja 5% patsientidest.

Vastsündinute püsiva pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidega läbiviidud randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus (FUTURE-4) raviti kokku 13 vastsündinut bosentaani disperseeruva tableti ravimvormiga annuses 2 mg/kg kaks korda ööpäevas (8 patsienti said platseebot). Bosentaan-ja platseeboravi mediaanne kestus oli vastavalt 4,5 päeva (vahemikus 0,5...10,0 päeva) ja 4,0 päeva (vahemikus 2,5...6,5 päeva). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed bosentaani ja platseeboga ravitud patsientidel olid vastavalt aneemia või hemoglobiinitaseme langus (7 ja 2 patsienti), generaliseerunud turse (3 ja 0 patsienti) ja oksendamine (2 ja 0 patsienti).

Laboratoorsed kõrvalkalded

Kõrvalekalded maksafunktsioonide testides

Kliinilises praktikas ilmsid 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. Pärast Bosentan Norameda-ravi jätkumist terapeutilises annuses või pärast annuse alandamist võib aminotransferaaside aktiivsus spontaanselt tagasi pöörduda, kuid vajalikuks võib osutuda ka ravi peatamine või katkestamine (vt lõik 4.4).

20-s integreeritud platseebokontrollitud uuringus täheldati normi ülempiiriga (ULN) võrreldes kolmekordset aminotransferaaside aktiivsuse taset 11,2%-l bosentaani ravi saanud patsientidest, platseebogrupis oli vastav näitaja 2,4%. Tõuse kuni $\geq 8 \times$ ULN täheldati 3,6%-l bosentaaniga ravitud patsientidest ja 0,4% platseeboga ravitud patsientidest. Aminotransferaaside aktiivsuse tõusu seostati 0,2%-l (5patsiendil) bosentaani rühma patsientidest ja 0,3%-l (6 patsiendil) platseeborühma patsientidest, bilirubiinitaseme tõusuga ($\geq 2 \times$ ULN), ilma et oleks esinenud biliaarset obstruktsiooni.

Laste kontrollrühmata uuringutes FUTURE 1/2 ja FUTURE 3/jätk täheldati 100 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lapse andmete koondanalüüsis 2% patsientidest maksa aminotransferaaside taseme tõusu $\geq 3 \times$ ULN.

Uuringus FUTURE-4, milles osalenud vastsündinute püsiva pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga 13 vastsündinut raviti bosentaaniga annuses 2 mg/kg kaks korda ööpäevas vähem kui 10 päeva (vahemikus 0,5...10,0 päeva), maksa aminotransferaaside taseme tõusu ravi ajal $\geq 3 \times$ ULN ei esinenud, kuid 3 päeva möödumisel bosentaani ravi lõpetamisest tekkis üks hepatiidijuhtum.

Hemoglobiin

Täiskasvanud platseebokontrollitud uuringutes esines hemoglobiini kontsentratsiooni langust alla 10g/dl võrreldes algväärtusega 8,0%-l bosentaani ravi saanud patsientidest ja 3,9%-l platseebot saanud patsientidest (vt lõik 4.4).

Laste kontrollrühmata uuringutes FUTURE 1/2 ja FUTURE 3/jätk 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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervetele vabatahtlikele on bosentaani manustatud ühekordse annusena kuni 2400 mg ning kuni 2000 mg ööpäevas 2 kuu jooksul patsientidele, kellel esinesid muud haigused kui pulmonaalne hüpertensioon. Kõige sagedasem kõrvaltoime oli kerge kuni mõõduka tugevusega peavalu.

Üleannustamine ülisuures annuses võib põhjustada väljendunud hüpotensiooni ning vajada aktiivset kardiovaskulaarsüsteemi toetavat ravi. Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud ühest üleannustamise juhust, mil täiskasvanud meespatsient manustas 10 000 mg Bosentan Norameda't. 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 dialüüsitav.

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 kontsentratsioon suureneb kudedes ja plasmas seoses paljude kardiovaskulaarsete ning sidekoe haigustega, nagu pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, skleroderma, äge ja krooniline südamepuudulikkus, müokardi isheemia, süsteemne hüpertensioon ja ateroskleroos, mis viitab ET-1 patogeensele rollile nende haiguste puhul. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ja südamepuudulikkuse puhul on endoteliinireseptori antagonismi puudumisel suurenenud 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, olles ET_A-retseptorite suhtes pisut suurema afiinsusega kui ET_B-retseptorite suhtes (vastavalt $K_i=4,1...43$ nanomolaari ja $K_i=38...730$ nanomolaari). Bosentaan antagoniseerib ainult ET-retseptoreid ega seondu muude retseptoritega.

Efektiivsus

Loomudelid

Pulmonaalse hüpertensiooni loomudelites vähendas bosentaani pidev suukaudne manustamine pulmonaalset vaskulaarset resistentsust ja soodustas kopsu veresoonkonna ja parema vatsakese hüpertroofia taandarenemist. Kopsufibroosi loomudelil 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 multikeskustelist 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 nende eelnevalt kasutatud ravimeid.

Mõlema uuringu puhul hinnati esmase tulemusnäitajana muutust 6-minutilisel kõndimisel läbitud vahemaas; esimeses uuringus 12 nädala möödumisel ja teises uuringus 16 nädala möödumisel. Mõlemas uuringus põhjustas bosentaan olulist sooritusvõime paranemist. Platseebo suhtes korrigeeritud läbitud vahemaa pikenemine, mis oli esmane tulemusnäitaja mõlemas uuringus, oli algväärtusega võrreldes 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 uuringurühmade vahel polnud statistiliselt olulised, kuid 250 mg saanud ravirühmas võis täheldada tendentsi 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.

Platseebokontrollitud 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 oli 8. nädalaks stabiilne, 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 hinnati 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 oluliselt parem bosentaaniga ravi saanud patsientidel võrreldes platseeboga ravi saanutega. 28. nädalal võis täheldada bosentaani ravi olulist seost kliinilise halvenemise määra vähenemisega (vastavalt 10,7% ja 37,1%; $p=0,0015$) platseeboraviga võrreldes.

Mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus (AC-052-364 [EARLY]) manustati 185 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendile, kes kuulusid WHO II

funktsionaalsesse klassi (kõndisid ravi algul 6-minutiga keskmiselt 435meetrit) kas 62,5 mg bosentaani kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul ja seejärel 125 mg kaks korda ööpäevas 6 kuu jooksul (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 resistentsuse muutus protsentides ja 6-minutilise kõndimistesti vahemaa muutus ravi algusega võrreldes 6 kuu pärast, võrreldes platseeboga. Järgmises tabelis on näidatud eelnevalt kirjeldatud analüüside tulemused.

	PVR (düüni.sek/cm ⁵)		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	

PVR = kopsuveresoonte vastupanu (*pulmonary vascular resistance*)

Ravi tulemusena bosentaaniga vähenes haiguse süvenemise esinemissagedus, mida määratleti sümptomite progresseerumise, pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni tõttu hospitaliseerimise ja surmana, võrrelduna platseeboga (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 topeltpimedade 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 üle bosentaanile. Bosentaani ravi keskmine kestus oli 3,6 ± 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 elulemused näitaja 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 mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus (AC-052-405[BREATHE-5]) manustati WHO III klassi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga ja kaasasündinud südamerikkega seotud Eisenmengeri füsioloogiaga patsientidele bosentaani 62,5 mg kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul, seejärel 125 mg kaks korda ööpäevas 12 nädala jooksul (n=37, kellest 31-1 oli valdavalt paremalt vasakule kulgev kahesuunaline šunt). Uuringu peamiseks eesmärgiks 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=17patsienti), näidates, et bosentaan ei halvendanud hüpokseemiat. Bosentaangrupis 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 said jätkuvalt ravi bosentaaniga 24-nädalase avatud BREATHE-5 uuringu (keskmine ravikestus= 24,4 ± 2,0 nädalat) laiendusfaasi raames (AC-052-409) ja üldjuhul efektiivsus püsis.

Kuusteist HIV infektsiooniga seotud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (WHO III funktsionaalne klass) patsienti said mitmekesuselise 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 algtasemelt, mis oli 332,6 meetrit 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).

Bosentan Norameda-ravi elulemust parandavaid toimeid tõestavaid uuringuid ei ole läbi viidud. Siiski on kõigi 235 patsiendi puhul, keda raviti bosentaaniga kahes keskses platseebokontrollitud kliinilises uuringus (AC-052-351 ja AC-052-352) ning ka nende kontrollgrupita avatud jätkuuuringus märgitud ära ka pikaajaline elulemus. Keskmise bosentaan-ravi pikkus 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 bosentaaniga ravi algust 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 uuringud

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentaani õhukese polümeerikattega tablettide efektiivsust hinnati avatud platseebokontrollita uuringus, kus osales 19 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga pediaatrilist patsienti vanuses 3 kuni 15 aastat. See uuring oli mõeldud peamiselt farmakokineetiliste näitajate uurimiseks (vt lõik 5.2). Patsientidel oli primaarne pulmonaalne hüpertensioon (10 patsienti) või kaasasündinud südamehaigustega seotud 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 ja neile annustati bosentaani ligikaudu 2 mg/kg kaks korda ööpäevas. Pooled igasse rühma kuuluvatest patsientidest said juba intravenooset epoprostenoolravi ning epoprostenooli annus jäi uuringu lõpuni samaks.

Hemodünaamilisi näitajaid mõõdeti 17 patsiendil. Südameindeksi keskmine suurenemine võrreldes algväärtusega oli 0,5 l/min/m², pulmonaalse arteriaalse rõhu keskmine langus oli 8 mmHg ning pulmonaalne vaskulaarne resistentsus vähenes keskmiselt 389 düün·sek·cm⁻⁵ 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 dispergeeruva 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 dispergeeruvate tablettidega annuses 4 mg/kg kaks korda ööpäevas FUTURE 2 kontrollrühmata jätkufaasis ravi 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 dispergeeruva tableti ravimvormiga randomiseeriti 64 last stabiilse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga vanuses 3 kuust kuni 11 aastani 24 nädalaks rühma, kes sai bosentaaniga ravi 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 etioloogiateks Dana Pointi liigituse järgi olid idiopaatiline (46%), pärilik (3%), pärast korrigeerivat südameoperatsiooni tekkinud sellega seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (38%) ja 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 [sildenafil] 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) bosentaanina 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 suhtes mittespetsiifilisest WHO funktsionaalse klassi hindamisest (kaks korda ööpäevas 97%, kolm korda ööpäevas 100%) ja arsti kliinilisest üldhinnangust (kaks korda ööpäevas 94%, kolm korda ööpäevas 93%). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni halvenemise tõenäosuse Kaplan-Meieri järgi tehtud hindamise 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 2 mg/kg kaks korda ööpäevas võrreldes kliiniliselt kasulikum.

Vastsündinute püsiva pulmonaalse hüpertensiooniga vastsündinute uuring

FUTURE 4 (AC-052-391)

See oli topeltpime, platseebokontrollitud, randomiseeritud uuring enneagsetel 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 dispergeeruvate 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 [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 kasulikkust 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) platseeborühmas (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) platseeborühmas (p=0,24).
- Ühel patsiendil bosentaani rühmas ravi ebaõnnestus (vajab ECMO-d vastavalt uuringuplaanis esitatud määratlusele), mis registreeriti oksügenatsiooni indeksi väärtuste tõusu põhjal 8 tunni

jooksul pärast esimest uuringuravimi annust. See patsient paranes 60-päevalisel 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 pediaatrilist 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 sõrmehaavandihaiigusega

Kahes randomiseeritud topeltpimes mitmekeskuselises platseebokontrolliga uuringus osales 122 (uuringu AC-052-401 [RAPIDS-1]) ja 190 (uuringu AC-052-331 [RAPIDS-2]) täiskasvanud patsienti, kellel oli süsteemne skleroos ja (kas samaaegselt või viimase aasta jooksul) sõrmehaavandihaiigus. Uuringus AC-052-331 oli patsientidel vähemalt üks hiljuti tekkinud sõrmehaavand ja kahes uuringus kokku oli 85%-l patsientidest uuringu algul samaaegselt sõrmehaavandihaiigus. Pärast bosentaani kasutamist 4 nädala jooksul 62,5 mg kaks korda ööpäevas oli mõlemas uuringus säilitav annus 125 mg kaks korda ööpäevas. Topeltpimes 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 topeltpimes 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 topeltpimes ravi 16 nädala ajal patsientidel keskmiselt 1,4 uut sõrmehaavandit ja platseebo rühmas 2,7 uut sõrmehaavandit ($p = 0,0042$). Uuringus AC-052-331 olid vastavad arvud topeltpimes 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 platseebo rühmas. Bosentaani mõju uute sõrmehaavandite arvule 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 toime pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanud patsientidel on ligikaudu 2 korda suurem kui tervetel täiskasvanud vabatahtlikel.

Tervete vabatahtlikel 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 ei tõuse C_{max} -ja AUC-tasemed proportsionaalselt annusega.

Imendumine

Tervetel vabatahtlikel 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 erütrotsüütidesse.

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

Biotransformatsioon ja eritumine

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

Mitmekordsel annustamisel vähenevad bosentaani plasmakontsentratsioonid järk-järgult 50...65%-ni ühekordsel annustamisel ilmnenuv 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 muutmatul kujul sapiga. Täiskasvanud patsientide puhul on aktiivse metaboliidi mõju suurem kui tervetel vabatahtlikel. Patsientidel, kellel on täheldatud kolestaasi sümptomeid, võib aktiivse metaboliidi mõju suurened.

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.

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 tableti ravimvormi ühe- ja mitmekordse kehakaalust sõltuva suukaudse 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 kooskõlaliselt teadaolevate bosentaani induktsiooniliste omadustega. Kaks korda ööpäevas 31,25 mg, 62,5 mg või 125 mg bosentaani saanud lapspatientide 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 pediaatrilistele patsientidele 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 ja AUC-väärtused sarnased suu kaudu võetud 2 ja 4 mg/kg annuste puhul (vastavalt AUC_τ 3577 ng·h/ml ja 3371 ng·h/ml annuse 2 mg/kg manustamisel kaks korda ööpäevas ja 4 mg/kg annuse manustamisel kaks korda ööpäevas). Nende pediatriliste patsientide keskmine ekspositsioon bosentaanile oli umbkaudu 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 (variatsioonikordaja: 61%). Patsientidel vanuses 3 kuud kuni 2 aastat oli ööpäevane kontsentratsioon 7879 ng·h/ml; AUC_τ oli 3939 ng·h/ml (variatsioonikordaja: 72%). Patsientidel vanuses 3 kuust kuni 1 aastani (n= 2) oli AUC_τ 5914 ng·h/ml (variatsioonikordaja: 85%) ja patsientidel vanuses 1 kuni 2 aastani (n= 7) oli AUC_τ 3507 ng·h/ml (variatsioonikordaja: 70%). Patsientidel vanuses üle 2 aasta (n= 22) oli ööpäevane kontsentratsioon 8820 ng·h/ml; AUC_τ 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 pediatrilistel patsientidel küllastustasemeni väiksemate annuste juures kui täiskasvanutel ja et kõrgemad annused kui 2 mg/kg kaks korda ööpäevas (4 mg/kg kaks korda ööpäevas või 2 mg/kg kolm korda ööpäevas) ei anna pediatrilistel patsientidel 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 (AUC₀₋₁₂ täisveres: 164 ng·h/ml, n=11). Püsikontsentratsioonil oli AUC_τ 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.

Nende leidude tagajärjed, mis puudutab seost hepatotoksilisusega, on teadmata. Sugu ja epoprostenooli samaaegne intravenoosne manustamine ei avaldanud bosentaani farmakokineetikale märkimisväärset mõju.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh klass A) patsientidel 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 vabatahtlikel.

Mõõduka maksafunktsiooni kahjustuse (Child-Pugh klass B) mõju bosentaani farmakokineetikale ja selle peamisele metaboliidile Ro 48-5033 uuriti uuringus, millesse kaasati 5 pulmonaalse hüpertensiooniga ja kaasuva portaalse hüpertensiooni ja Child-Pugh B-klassi maksakahjustusega patsienti ning 3 muust põhjusest tuleneva pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsienti, kellel oli normaalne maksafunktsioon. Child-Pugh B-klassi maksakahjustusega patsientidel oli keskmine (95% CI) bosentaani AUC 360 (212...613) ng.h/ml ehk siis 4,7 korda kõrgem ning keskmine (95% CI) aktiivse metaboliidi Ro 48-5033 AUC oli 106 (58,4...192) ng.h/ml ehk 12,4 korda kõrgem kui normaalse maksafunktsiooniga patsientidel (bosentaan: keskmine [95% CI] AUC : 76,1 [9,07...638] ng.h/mL; Ro 48-5033: keskmine [95% CI] AUC 8,57 [1,28...57,2] ng.h/ml). Kuigi kaasatud patsientide arv oli piiratud ja suure varieeruvusega, näitavad need andmed bosentaani ja selle peamise metaboliidi Ro 48-5033 imendumise suurenemist mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass B).

Bosentaani farmakokineetikat pole veel uuritud Child-Pugh C klassi maksakahjustusega patsientidel. Bosentan Norameda on mõõduka kuni raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh klass B ja C) patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 15...30 ml/min) vähenes bosentaani plasmakontsentratsioon ligikaudu 10% võrra. Bosentaani metaboliitide plasmakontsentratsioonid suurenesid neil patsientidel normaalse neerutalitlusega indiviididega võrreldes kahekordselt. Neerukahjustuse korral pole annuste korrigeerimine vajalik. Kliinilised kogemused dialüüsravi saavate patsientide kohta 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 kerget 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. Teratogeensed toimed, sh pea, näo ja suuremate veresoonte väärarengud, olid annusest sõltuvad. Väärarengute sarnasus muude ET-retseptorite antagonistide puhul ja ET-geenipuudulikkusega hiirtel viitavad klassiefektile. Fertiilses eas naiste puhul tuleb kasutusele võtta sobivad ettevaatusabinõud (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.6).

Närilistel on täheldatud seost endoteliinretseptorite antagonistide kroonilise manustamise ning munandite tubulaarse atroofia ja halvenenud fertiilsuse arenemise vahel.

Fertiilsusuuringutes isas- ja emasrottidel, ei täheldatud toimeid spermatoosoidide arvule, liikuvusele, elujõule, paaritumisele või fertiilsusele, kui seda manustati inimeste raviannustest 21 ja 43 korda suuremates annustes; samuti puudusid kõrvaltoimed implanteerimise eelse embrüo arengule ja kinnitumisele.

Munandite tubulaarse atroofia juhtude arvu vähest suurenemist täheldati rottidel, kellele manustati bosentaani suukaudselt annuses 125 mg/kg ööpäevas (umbkaudu 4 kordne maksimaalne soovituslik annus inimesele ning madalaim testitud annus) 2 aasta jooksul, kuid mitte nii suurtes annustes kui 1500 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 50 kordne maksimaalne soovituslik annus inimesele) 6 kuu jooksul. Toksilisuse uuringus juveniilsetel rottidel, mille jooksul raviti neid alates 4. päevast pärast sündi kuni täiseani, täheldati pärast imetamise lõppu munandite ja epididüümide absoluutse kaalu ning sperma hulga vähenemist epididüümides. NOAEL oli vastavalt 21 kordne (21. päev pärast sündi) ja 2,3 kordne (69. päev pärast sündi) võrreldes inimese terapeutilise annusega.

Siiski ei täheldatud 21. päeval pärast sündi toimeid üldisele arengule, kasvule, tundlikkusele ning kognitiivsele funktsioonile ja reproduktiivsusele 7- kordsete (isased) ja 19-kordsete (emased) inimese terapeutiliste annuse manustamise korral. Täiskasvanueas (69. päeval pärast sündi) ei tuvastatud toimeid, kui bosentaani manustati 1,3-kordse (isased) ja 2,6-kordse (emased) lastele mõeldud terapeutilises annuses pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni korral.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Maisitärklis

Eelželatiniseeritud maisitärklis

Naatriumitärklisglükolaat ,tüüp A

Povidoon K-30

Poloksameer 188

Kolloidne ränidioksiid

Glütserooldibehenaat

Magneesiumstearaat

Polümeerikate:

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Etüütselluloos

Triatsetiin (E1518)

Talk

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

36 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev PVC/PVdC–alumiiniumblister, mis sisaldab 14 õhukese polümeerikattega tabletti.

Karp sisaldab 14, 56 või 112 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB Norameda

Meistru 8a, Vilnius

LT-02189

Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBRID

62,5 mg: 829613

125 mg: 829513

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25.11.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.04.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2020