

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sentoba 62,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sentoba 125 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 62,5 mg või 125 mg bosentaani (monohüdraadina).

INN *Bosentanum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Sentoba 62,5 mg tabletid: oranžikasvalge ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille diameeter on ligikaudu 6 mm, ühele küljele on reljeefkirjas märgitud "62.5".

Sentoba 125 mg tabletid: oranžikasvalge ovaalne kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mille pikkus on ligikaudu 11 mm ja laius 5 mm, ühele küljele on reljeefkirjas märgitud "125".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) ravi koormustaluvuse ja enesetunde parandamiseks WHO III funktsionaalse klassi patsientidel. Efektiivsus on näidatud järgmistel juhtudel:

- primaarne (idiopaatiline ja pärilik) PAH;
- skleroderma korral sekundaarselt tekkinud PAH ilma olulise interstitsiaalse kopsuhaiguseta;
- PAH, mis on seotud kaasasündinud šuntidega süsteemsest vereringest kopsuringesse ja Eisenmengeri sündroom.

Teatud paranemist on näidatud ka PAHi WHO II funktsionaalse klassi patsientidel (vt lõik 5.1).

Sentoba 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 vaid arst, kellel on kogemusi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis.

Täiskasvanud

Täiskasvanud patsientidel tuleb bosentaanravi alustada annusest 62,5 mg kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul ja seejärel suurendada säilitusannuseni 125 mg kaks korda ööpäevas. Samad soovitusel kehtivad bosentaanravi jätkamisel pärast ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Lapsed

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

Nende farmakokineetiliste tulemuste põhjal on ravimi kasutamisel pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga 1-aastastel ja vanematel lastel soovitatav algannus ja säilitusannus 2 mg/kg hommikul ja õhtul.

Bosentaani kasulikkust vastündinute püsiva pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga vastündinutel ei ole tavaravi käigus tõestatud. Soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Ravi PAH kliinilise süvenemise korral

PAH sümptomaatika kliinilise süvenemise korral (nt distantse lühenemine vähemalt 10% 6-minutilises kõnnitests võrrelduna ravieelse mõõtmisega) vaatamata vähemalt 8-nädalasele bosentaanravile (eesmärkanust on kasutatud vähemalt 4 nädalat) tuleb kaaluda muid ravimeetodeid. Siiski võivad mõned patsiendid, kellel ravivastus 8-nädalase ravi järel bosentaaniga puudub, ravile reageerida, kui ravi jätkata veel 4 kuni 8 nädalat.

Juhul, kui sümptomaatika kliiniline süvenemine vaatamata bosentaanravile jätkub (nt pärast mitut ravikuud), tuleb ravi üle vaadata. Mõnel patsiendil, kes ei reageeri hästi bosentaanile, mida manustatakse 125 mg kaks korda ööpäevas, võib koormustaluvus veidi suurendada, kui annust suurendada 250 mg-ni kaks korda ööpäevas. Sellisel juhul tuleb teha hoolikas riski-kasu hindamine, arvestades, et maksatoksilisus sõltub annusest (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Ravi katkestamine

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientide bosentaanravi järsu katkestamise kogemus on piiratud. Ägedat tagasilöögiefekti ei ole täheldatud. Siiski tuleb võimaliku tagasilöögiefekti ja kahjuliku kliinilise süvenemise vältimiseks kaaluda annuse järk-järgulist vähendamist (3 kuni 7 päeva kasutada poole väiksemat annust). Ravi lõpetamise ajal on soovitatav intensiivne jälgimine. Kui on võetud vastu otsus Sentoba-ravi katkestamiseks, tuleb seda teha järk-järgult, samal ajal kui alustatakse alternatiivse raviga.

Süsteemse skleroosi koos samaaegse sõrmehaavandihaiigusega

Ravi peab alustama ja jälgima süsteemse skleroosi ravi kogemusega arst.

Täiskasvanud

Ravi Sentoba'ga alustatakse annusega 62,5 mg kaks korda päevas 4 nädala jooksul, mida suurendatakse seejärel säilitusannuseni 125 mg kaks korda päevas. Samad soovitusel kehtivad ka Sentoba'ga ravi uuesti alustamisel pärast ravi katkestamist (vt lõik 4.4).

Kontrollitud 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 ja 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 Sentoba farmakokineetika kohta antud haigusega väikelastel puuduvad.

Eripopulatsioonid

Maksakahjustusega patsiendid

Bosentaan on vastunäidustatud mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2). Kerge maksakahjustusega patsientidel pole vaja annust kohandada (st Child-Pugh klass A) (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Annuse kohaldamine ei ole neerukahjustusega patsientidel vajalik. Annuse kohandamine dialüüsi saavatel patsientidel ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes
- Mõõdukas kuni raske maksakahjustus, st Child-Pugh klass B või C (vt lõik 5.2)
- Maksa transaminaaside, st aspartaataminotransferaasi (ASAT) ja/võialaniinaminotransferaasi (ALAT) väärtused on normi ülempiirist 3 korda kõrgemad (vt lõik 4.4)
- Tsüklosporiin A samaaegne kasutamine (vt lõik 4.5)
- Rasedus (vt lõigud 4.4 ja 4.6)
- Fertiilses eas naised, kes ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid meetodeid (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.6)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Bosentaani efektiivsust ei ole tõestatud raske pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel. Üleviimist ravile, mis on näidustatud haiguse raske staadiumi korral (nt epoprostenool) tuleb kaaluda juhul, kui kliiniline seisund halveneb (vt lõik 4.2).

Bosentaani kasu-riski suhet ei ole tõestatud patsientidel, kellel on pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni WHO I funktsionaalne klass.

Bosentaanravi tohib alustada vaid juhul, kui süsteemne süstoolne vererõhk on üle 85 mmHg.

Bosentaanil ei ole näidatud positiivset efekti olemasolevate sõrmehaavandite ravis.

Maksafunktsioon

Bosentaaniga seotud maksa transaminaaside, st aspartaat- jaalaniinaminotransferaasi (ASAT ja/või ALAT) tõus on annusest sõltuv. Muutused maksaensüümide sisalduses toimuvad tavaliselt esimese 26 ravinädala jooksul, kuid võivad esineda ka ravi lõpus (vt lõik 4.8). Selline suurenemine võib osaliselt olla põhjustatud sapisoolade eliminatsiooni konkureerivast inhibitsioonist hepatotsüütides, kuid on võimalik, et maksa funktsioonihäire tekkes osalevad ka muud mehhanismid, mis pole veel päris selged. Välistada ei saa ka tsütolüüsi ja rasket maksakahjustust põhjustavat bosentaani akumulereerumist hepatotsüütides, samuti ei saa välistada immuunmehhanisme. Maksafunktsiooni häire tekkerisk suureneb, kui samaaegselt bosentaaniga kasutatakse ravimeid, mis on sapisoolade eksportpumba inhibiitorid, nt rifampitsiin, glibenklamiid ja tsüklosporiin A (vt lõigud 4.3 ja 4.5), kuid andmed selle kohta on piiratud.

Maksa transaminaaside aktiivsust tuleb määrata enne ravi algust ning seejärel kuuajaliste intervallidega kogu bosentaanravi ajal.

Lisaks tuleb maksa transaminaaside aktiivsus määrata 2 nädalat pärast annuse iga suurendamist.

Soovitused ALAT/ASAT taseme tõusu korral

ALAT/ASAT Soovitused raviks ja patsiendi jälgimiseks

Kontsentratsioon

> 3 ja ≤ 5 × normi ülempiirist. Tulemust tuleb kontrollida teise analüüsiga; kui see kinnitub, tuleb bosentaaniga jätkamise osas otsus teha iga patsiendi puhul individuaalselt, tõenäoliselt tuleb jätkata väiksema annusega või bosentaani manustamine katkestada (vt lõik 4.2). Transaminaaside kontsentratsiooni tuleb edaspidi mõõta vähemalt iga 2 nädala järel. Kui transaminaaside väärtused jõuavad ravielsele tasemele, võib kaaluda bosentaani jätkamist või uuesti alustamist vastavalt allpool kirjeldatud tingimustele.

> 5 ja ≤ 8 × normi ülempiir Tulemust tuleb kontrollida teise analüüsiga; kui väärtused on kinnitatud, tuleb ravi katkestada ning transaminaaside taset vähemalt kord 2 nädala jooksul jälgida. Kui transaminaaside väärtused jõuavad ravielsele tasemele, võib kaaluda bosentaanravi uuesti alustamist vastavalt allpool kirjeldatud tingimustele.

> 8 × üle normi ülempiiri Ravi tuleb katkestada ning ravi jätkamist bosentaaniga ei peaks kaaluma.

Kui maksakahjustus on sümptomaatiline, st kaasneb iiveldus, oksendamine, palavik, kõhuvalu, ikterus, ebatavaline letargia või väsimus, gripisarnane sündroom (liiges- ja lihasvalu, palavik), **tuleb ravi katkestada ning ravi jätkamist bosentaaniga ei tohi kaaluda.**

Ravi taasalustamine

Ravi tohib bosentaaniga taasalustada vaid juhul, kui bosentaanist saadav võimalik kasu kaalub üles sellega seonduvad võimalikud riskid ja kui maksa transaminaaside kontsentratsioonid on saavutanud ravielsed väärtused. Soovitav on nõu küsida hepatoloogilt. Uuesti alustamine peab järgima juhiseid, mida on üksikasjalikult kirjeldatud lõigus 4.2. **Transaminaaside aktiivsust tuleb kontrollida 3 päeva pärast raviga uuesti alustamist, seejärel uuesti 2 nädala pärast ja seejärel vastavalt ülaltoodud soovitudele.**

Hemoglobiini kontsentratsioon

Bosentaanravi on seostatud hemoglobiini kontsentratsiooni annusest sõltuva langusega (vt lõik 4.8). Platseebokontrolliga uuringutes ei olnud hemoglobiini kontsentratsiooni bosentaaniga seotud langus progresseeruv ja stabiliseerus 4. kuni 12. nädalal pärast ravi alustamist. Soovitav on hemoglobiini kontsentratsiooni enne ravi algust kontrollida, esimese 4 kuu jooksul üks kord kuus, seejärel üks kord kvartalis. Kui esineb kliiniliselt oluline hemoglobiini kontsentratsiooni langus, tuleb läbi viia lisahindamine ja -uuringud, et leida põhjus ja määrata spetsiifiline ravi. Turuletulekujärgselt on esinenud aneemia juhtumeid, mis vajasisid punaliblede ülekannet (vt lõik 4.8).

Fertiilses eas naised

Kuna Sentoba võib muuta hormonaalsed kontratseptiivid ebaefektiivseks ja kuna ka pulmonaalne hüpertensioon häirib raseduse kulgu, on loomadel täheldatud teratogeenseid toimeid:

- Sentoba-ravi tohib fertiilses eas naistel alustada vaid juhul, kui nad kasutavad usaldusväärset kontratseptiooni meetodit ja kui ravielne rasedustest on negatiivne.
- Hormonaalsed kontratseptiivid ei tohi Sentoba-ravi ajal olla ainsaks kontratseptiivseks meetodiks.
- Ravi ajal on kord kuus soovitatav teha rasedustest, et rasedus võimalikult vara avastada.

Lisateavet vt lõigud 4.5 ja 4.6.

Pulmonaalne venooklusiivne haigus

Vasodilataatorite (peamiselt prostatsükliinide) kasutamisel pulmonaalse venooklusiivse haiguse korral on esinenud kopsuturse juhtumeid. Seetõttu tuleb PAH-iga patsientidel, kellel bosentaani manustamisel tekivad kopsuturse nähud, kaaluda venooklusiivse haiguse esinemise võimalust. Turuletulekujärgselt on teatatud harvaesinevast kopsutursest bosentaanravi saavatel patsientidel, kellel kaasuvana kahtlustati ka pulmonaalset venooklusiivset haigust.

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendid, kellel esineb samaaegselt vasaku vatsakese

puudulikkus

Pulmonaalhüpertensiooniga patsientidel, kellel on samaaegselt ka vasaku vatsakese düsfunktsioon, ei ole läbi viidud ühtegi spetsiifilist uuringut. Siiski raviti 1611 raske südamepuudulikkusega (SP) patsienti (804 said bosentaani ja 807 platseebot) keskmiselt 1,5 aastat platseebokontrollitud uuringus (uuring AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). Selles uuringus täheldati SP-st tingitud hospitaliseerimiste sagenemist bosentaanravi esimese 4 kuni 8 nädala jooksul, põhjuseks oli vedelikupeetus. Selles uuringus avaldus vedelikupeetus varases kaalutõusus, hemoglobiini kontsentratsiooni vähenemises ja jalgade turse suurenemises. Uuringu lõpus ei täheldatud erinevust üldise hospitaliseerimise sageduses südamepuudulikkuse tõttu, samuti ei täheldatud suuremuse erinevust bosentaan- ja platseebogrupi vahel. Seega on soovitatav patsiente jälgida vedelikupeetuse sümptomite osas (nt kehakaalu tõus), eriti juhul, kui neil esineb samal ajal raske süstoolne düsfunktsioon. Selle esinemise korral on soovitatav alustada diureetikumravi või suurendada diureetikumide annuseid. Ravi diureetikumidega tuleb kaaluda patsientidel, kellel esineb enne bosentaanravi alustamist vedeliku retentsioon.

HIV-infektsiooniga seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Bosentaani kasutamise kohta HIV-infektsiooniga seotud PAH-iga patsientidel, kes saavad antiretroviirusravi, on kliinilistest uuringutest saadud kogemus piiratud (vt lõik 5.1). Tervetel uuritavatel bosentaani ja lopinaviiri+ritonaviiriga tehtud koostoimete uuringus täheldati bosentaani plasmakontsentratsiooni tõusu, kusjuures maksimaalne kontsentratsioon esines esimese 4 ravipäeva jooksul (vt lõik 4.5). Kui patsientidel, kellel on vaja proteaasi inhibiitoreid, millele on lisatud ritonaviir, tuleb patsiendi tolerantsust bosentaani suhtes ravi alguses hoolikalt ja erilise tähelepanuga jälgida hüpotensiooni ja maksafunktsiooni testide kõrvalekalde riski tõttu. Kui bosentaani kasutatakse kombineerituna antiretroviirusraviga, ei saa välistada pikaajalist maksatoksilisuse ja hematoloogiliste kõrvaltoimete riski. Kuna bosentaan indutseerib CYP450 ja võib seega anda koostoimeid (vt lõik 4.5), mis võivad mõjutada antiretroviirusravi, tuleb neid patsiente hoolikalt jälgida ka HIV-infektsiooni suhtes.

Kroonilisest obstruktiivsest kopsuhaigusest (KOK) tingitud sekundaarne pulmonaalne hüpertensioon

Bosentaani ohutust ja taluvust uuriti uurimuslikus, kontrollimata 12-nädalases uuringus, mis viidi läbi 11 raskest KOK-ist (GOLD-klassifikatsiooni III staadium) tingitud sekundaarse pulmonaalse hüpertensiooniga patsiendil. Täheldati minutimahu suurenemist ja hapnikusaturatsiooni vähenemist, kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks oli düspnoe, mis lahenes bosentaanravi katkestamisega.

Teiste ravimite samaaegne kasutamine

Bosentaani ja tsüklosporiin A samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Bosentaani samaaegne kasutamine glibenklamiidi, flukonasooli ja rifampitsiiniga ei ole soovitatav. Lisateavet vt lõik 4.5.

Vältida tuleks CYP3A4 ja CYP2C9 inhibiitori 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* andmete põhjal võib oletada ka CYP2C19 indutseerimist. Seega väheneb bosentaani samaaegsel manustamisel nende isoensüümide poolt metaboliseeritavate ainete plasmakontsentratsioon. Tuleb kaaluda nende isoensüümide poolt metaboliseeritud ravimite efektiivsuse muutumise võimalust. Pärast ravi alustamist bosentaaniga või bosentaanravi annuse muutmist või katkestamist võib vajalikuks osutuda nende ravimite annuse kohandamine.

Bosentaani metaboliseerivad CYP2C9 ja CYP3A4. Nende isoensüümide inhibeerimine võib suurendada bosentaani plasmakontsentratsiooni (vt ketokonasool). CYP2C9 inhibiitorite mõju bosentaani kontsentratsioonile pole uuritud. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega.

Flukonasool ja teised CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitorid.

Samaaegne manustamine flukonasooliga, mis pärssib peamiselt CYP2C9, kuid mingil määral ka CYP3A4, võib põhjustada bosentaani plasmakontsentratsiooni olulise suurenemise. Selle

kombinatsiooni kasutamine pole soovitatav. Samal põhjusel ei ole soovitatav CYP3A4 tugeva inhibiitori (näiteks ketokonasool, itrakonasool või ritonaviir) CYP2C9 inhibiitori (nt vorikonasool) samaaegne kasutamine koos bosentaaniga.

Tsüklosporiin A.

Bosentaani ja tsüklosporiin A (kaltsineuriini inhibiitor) koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Koosmanustatuna oli bosentaani esialgne kontsentratsioon ligikaudu 30 korda kõrgem kui siis, kui manustati ainult bosentaani. Stabiilses faasis oli bosentaani plasmakontsentratsioon 3 kuni 4 korda kõrgem kui siis, kui manustati ainult bosentaani. Koostoime põhjuseks on tõenäoliselt tsüklosporiini inhibeeriv mõju bosentaani liikumisele transportvalkude abil hepatotsüütidesse. Tsüklosporiin A (CYP3A4 substraat) plasmakontsentratsioon vähenes ligikaudu 50%. See on kõige tõenäolisemalt tingitud sellest, et bosentaan indutseerib CYP3A4.

Takroliimus, siroliimus.

Takroliimuse või siroliimuse koosmanustamist bosentaaniga ei ole inimestel uuritud, kuid nende ravimite koosmanustamisel võib suurened bosentaani plasmakontsentratsioon nii, nagu see suureneb bosentaani ja tsüklosporiin A koosmanustamisel. Samaaegne bosentaani manustamine võib vähendada takroliimuse ja siroliimuse plasmakontsentratsiooni. Seetõttu ei ole bosentaani ja takroliimuse või siroliimuse koosmanustamine soovitatav. Patsiente, kes seda kombinatsiooni vajavad, tuleb hoolikalt jälgida Sentoba kõrvaltoimete suhtes ning jälgida tuleb ka takroliimuse ja siroliimuse plasmakontsentratsioone.

Glibenklamiid.

Bosentaani 125 mg kaks korda päevas viie päeva jooksul manustamisel vähenes glibenklamiidi (CYP3A4 substraat) plasmakontsentratsioon 40%, mis vähendab märkimisväärselt selle ravimi veresuhkrut langetavat toimet. Bosentaani plasmakontsentratsioon vähenes samuti 29%. Lisaks täheldati samaaegselt neid ravimeid manustavatel patsientidel sagedamini transaminaaside tõusu. Nii glibenklamiid kui ka bosentaan pärsvivad sapisoolade eksportpumpa, mis võib ka põhjustada transaminaaside tõusu. Seetõttu ei tohiks kirjeldatud ravimkombinatsiooni kasutada. Teiste sulfonüüluureate kohta ei ole koostoime andmeid avaldatud.

Rifampitsiin.

Üheksale tervele katsealusele manustati 7 päeva jooksul bosentaani 125 mg kaks korda päevas koos rifampitsiiniga, mis on CYP2C9 ja CYP3A4 tugev indutseerija; bosentaani plasmakontsentratsioon vähenes 58% ja see toimus peaaegu 90% isikutest. Seetõttu on bosentaani koosmanustamisel rifampitsiiniga oodata bosentaani toime olulist vähenemist. Rifampitsiini ja bosentaani samaaegne kasutamine ei ole soovitatav. Andmed muude CYP3A4 indutseerijate, nt karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin ja naistepuna on puudulikud, kuid nende samaaegsel manustamisel võib oodata bosentaani süsteemse kontsentratsiooni vähenemist. Vältida ei saa kliiniliselt olulist efektiivsuse nõrgenemist.

Lopinaviir + ritonaviir (ja teised proteaasi inhibiitorid, millele on lisatud ritonaviir).

Kui tervetele vabatahtlikele manustati bosentaani 125 mg kaks korda päevas ja 400 mg lopinaviiri ja 100 mg ritonaviiri kaks korda päevas 9,5 päeva jooksul, saadi tulemuseks bosentaani esmane plasmakontsentratsioon, mis oli 48 korda kõrgem kui juhul, kui bosentaani manustati üksikravimina. 9. päeval oli bosentaani plasmakontsentratsioon ligikaudu 5 korda kõrgem kui bosentaani manustamisel üksikravimina. Ritonaviir inhibeeris ravimi transportvalkude poolt vahendatud jõudmist hepatotsüütidesse ja pärssis CYP3A4, vähendades seega ka bosentaani kliirensit, mis kõige tõenäolisemalt põhjustab seda koostoimet. Kui bosentaani manustatakse samaaegselt lopinaviiri ja ritonaviiriga või mõne teise proteaasi inhibiitoriga, millele on lisatud ritonaviir, tuleb jälgida patsiendi taluvust bosentaani suhtes.

Pärast bosentaani samaaegset manustamist 9,5 päeva jooksul vähenesid lopinaviiri ja ritonaviiri plasmakontsentratsioonid kliiniliselt mitteolulisel määral (vastavalt 14% ja 17% võrra). Siiski ei saa välistada, et bosentaan ei ole veel täielikult indutseeritud ja et proteaasi inhibiitorite plasmakontsentratsiooni langus jätkub. Soovitatav on HIV-ravi efektiivsuse hoolikas jälgimine. Sarnast toimet võib oodata ka teiste proteaasi inhibiitoritega, millele on lisatud ritonaviir (vt lõik 4.4).

Teised retroviirusevastased ained.

Andmete puudumise tõttu ei ole võimalik anda täpseid soovitusi teiste retroviirusevastaste ainete kohta. Kuna nevirapiin on märkimisväärselt hepatotoksiline, mis võib summeeruda bosentaani samasuguse omadusega, ei ole selle kombinatsiooni kasutamine soovitatav.

Hormonaalsed kontratseptiivid.

Kui 125 mg bosentaani manustati kaks korda päevas 7 päeva jooksul koos ühe annuse suukaudse kontratseptiiviga, mis sisaldas 1 mg noretisterooni ja 35 mg etinüülöstradiooli, vähenesid noretisterooni ja etinüülöstradiooni AUC vastavalt 14% ja 31%. Siiski vähenesid plasmakontsentratsioonid üksikisikutel vastavalt 56% ja 66%. Seetõttu ei saa hormonaalseid kontratseptiive üksi, sõltumata manustamistest (st suukaudne, süstitav, transdermaalne või implanteeritav) pidada kontratseptsiooni usaldusväärseks meetodiks (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Varfariin.

500 mg bosentaani manustamine 6 päeva jooksul koos varfariiniga vähendas nii S-varfariini (CYP2C9 substraat) kui ka R-varfariini (CYP3A4 substraat) plasmakontsentratsioone vastavalt 29% ja 38%. Kliiniline kogemus bosentaani ja varfariini samaaegsel kasutamisel pulmonaalarteri hüpertensiooniga patsientidel ei andnud kliiniliselt olulisi muutusi rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) ja varfariini annuses (mõõdeti kliiniliste uuringute alguses ja lõpus). Lisaks eelnevale oli INR-i muutustest või kõrvaltoimete tekkimisest tingitud varfariini annuse muutmise sagedus uuringute kestel bosentaani- ja platseebogrupis sarnane. Bosentaanravi alustamisel ei ole varfariini ega sellega sarnaste suukaudsete antikoagulantide annuseid vaja kohandada, kuid soovitatav on INR-i sagedamini jälgida, eriti bosentaanravi alustamisel ja annuse tõstmise perioodil.

Simvastatiin.

125 mg bosentaani manustamisel kaks korda päevas 5 päeva jooksul vähenesid simvastatiini (CYP3A4 substraat) ja selle aktiivse metaboliidi beeta-hüdroksühappe plasmakontsentratsioonid vastavalt 34% ja 46%. Simvastatiini samaaegne manustamine ei mõjutanud bosentaani plasmakontsentratsiooni. Kaaluda tuleb kolesterooli kontsentratsiooni võimalikku muutust ja sellest tulenevat vajadust annust korrigeerida.

Ketokonasool.

62,5 mg bosentaani manustamine kaks korda päevas 6 päeva jooksul koos ketokonasooliga (tugev CYP3A4 inhibiitor) suurendas bosentaani plasmakontsentratsiooni umbes 2 korda. Bosentaani annuse kohandamine ei ole vajalik. Kuigi seda ei ole näidatud *in vivo* uuringutes, on bosentaani plasmakontsentratsiooni samasugust tõusu oodata ka teiste CYP3A4 inhibiitorite puhul (nt itrakonasool või ritonaviir). Kombineerituna CYP3A4 inhibiitoriga võib patsientidel, kelle organismis CYP2C9 vähem metaboliseerub, bosentaani plasmakontsentratsioon tõusta suuremal määral, põhjustades seega potentsiaalselt ohtlikke kõrvaltoimeid.

Epoprostenool.

Uuringust (AC-052-356 [BREATHE-3]) saadud piiratud andmed 10 lapse kohta, kes kasutasid bosentaani kombineerituna epoprostenooliga, näitasid, et nii ühe- kui ka kahekordse annustamise järel olid bosentaani C_{max} ja AUC sarnased nende patsientide samade väärtustega, kes said epoprostenooli püsiinfusioonina või ei saanud seda (vt lõik 5.1).

Sildenafil.

Bosentaani 125 mg bosentaani kaks korda päevas manustamine (stabiilses faasis) tervetele vabatahtlikele samaaegselt koos 80 mg sildenafiliga kolm korda päevas (stabiilses faasis) 6 päeva jooksul andis tulemuseks sildenafili AUC 63%-lise vähenemise ja bosentaani AUC 50%-lise suurenemise. Koosmanustamisega on soovitatav 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 bosentaani ega selle metaboliitide kontsentratsiooni (AUC ja C_{max}) ei mõjutanud.

Digoksiin.

500 mg bosentaani manustamine kaks korda päevas koos digoksiiniga 7 päeva jooksul vähendas AUC, C_{max} ja C_{min} vastavalt 12%, 9% ja 23%. Selle koostoime mehhanismi aluseks võib olla P-glükoproteiini induktsioon. See koostoime ei ole tõenäoliselt kliiniliselt oluline.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomadel läbi viidud uuringud on näidanud toksilisust reproduktiivsusele (teratogeensus, embrüotoksilisus, vt lõik 5.3). Bosentaani kasutamise kohta rasedatel naistel puuduvad usaldusväärsed andmed. Risk inimestele pole teada. Sentoba on vastunäidustatud raseduse ajal (vt lõik 4.3).

Fertiilses eas naised

Enne bosentaanravi alustamist fertiilses eas naistel tuleb kontrollida raseduse puudumist, nõustada naist usaldusväärsete kontratseptsioonimeetodite osas ning naine peab üht sellist meetodit ka kasutama hakkama. Patsiendid ja ravi ordineerijad peavad arvestama võimalike farmakokineetiliste koostoimete, mille tulemusena muudab bosentaan hormonaalsed kontratseptiivid ebaefektiivseteks (vt lõik 4.5).

Seetõttu ei või fertiilses eas naised ainsa rasestumisvastase meetodina kasutada hormonaalseid kontratseptiive (sh suukaudseid, süstitavaid, transdermaalseid ja implanteeritavaid vorme), vaid nad peavad kasutama ka kontratseptsiooni alternatiivset või lisameetodit. Kui tekib kahtlusi, milline on antud patsiendi jaoks sobivaim kontratseptiiv, on soovitatav nõu pidada günekoloogiga. Kuna hormonaalsed kontratseptiivid ei pruugi bosentaanravi ajal olla efektiivsed ja kuna pulmonaalhüpertensioon tõstab olulisel määral rasedusega seotud riske, on ravi ajal Sentobaga raseduse varaseks tuvastamiseks soovitatav teha kord kuus rasedustest.

Imetamine

Ei ole teada, kas bosentaan eritub rinnapiima. Sentoba on vastunäidustatud rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsed näitasid toimeid munanditele (vt lõik 5.3). Uuringus, millega 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. Pärast ravi bosentaaniga ei saa välistada selle pikaajalist toimet poiste fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Bosentaani mõju hindamiseks autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Siiski võib Sentoba põhjustada hüpotensiooni, millega kaasnevad sümptomid nagu uimasus, hägune nägemine või minestamine võivad mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

20 platseebokontrollitud ja erinevate terapeutiliste näidustustega uuringus sai igapäevast ravi bosentaaniga 2486 patsienti, päevased annused jäid vahemikku 100 kuni 2000 mg; 1838 patsienti said platseeboravimit. Ravi keskmine kestus oli 45 nädalat. Kõrvaltoimeteks loeti reaktsioonid, mis esinesid vähemalt 1%-l bosentaani ja vähemalt 0,5%-l platseebot saanud patsiendil. Kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks on peavalu (11,5%), tursed/vedelikupeetus (13,2%), maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded (10,9%) ja aneemia / hemoglobiini kontsentratsiooni langus (9,9%).

Ravi bosentaaniga on seostatud kontsentratsiooni annusest sõltuva hemoglobiini langusega ja maksa transaminaaside tõusuga (vt lõik 4.4, Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel).

20 platseebokontrollitud uuringus ja turuletulekujärgselt bosentaaniga esinenud kõrvaltoimed on järjestatud 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.

Vere ja lümfisüsteemi häired	
<i>Sage:</i>	aneemia, hemoglobiini kontsentratsiooni langus (vt lõik 4.4)
<i>Teadmata:</i>	aneemia või hemoglobiini langus määral, mis vajab erütrotsüütide massi ülekannet ¹
<i>Aeg-ajalt:</i>	trombotsütopeenia ¹ , neutropeenia, leukopeenia ¹
Immuunsüsteemi häired	
<i>Sage:</i>	ülitundlikkusreaktsioonid (sh dermatiit, sügelus ja lööve) ²
<i>Harv:</i>	anafülaksia ja/või angioödem ¹
Närvisüsteemi häired	
<i>Väga sage:</i>	peavalu ³
<i>Sage:</i>	sünkoop ^{1,4}
Silma kahjustused	
<i>Teadmata:</i>	hägune nägemine ¹
Südame häired	
<i>Sage:</i>	palpitatsioonid ^{1,4}
Vaskulaarsed häired	
<i>Sage:</i>	õhetamine, hüpotensioon ^{1,4}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
<i>Sage:</i>	Ninakinnisus ¹
Seedetrakti häired	
<i>Sage:</i>	gastroösofageaalne reflukshaigus, diarröa
Maksa ja sapiteede häired	
<i>Väga sage:</i>	maksafunktsiooni näitajate kõrvalekalded (vt lõik 4.4)
<i>Aeg-ajalt:</i>	transaminaaside aktiivsuse tõus seoses hepatiidi, (sealhulgas olemasoleva hepatiidi võimalik ägenemine), ja/või ikterusega (vt lõik 4.4)
<i>Harv:</i>	maksatsirroos, maksapuudulikkus ¹
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
<i>Sage:</i>	erüteem
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
<i>Väga sage:</i>	turse, vedeliku retensioon ⁵

¹ Turuletulekujärgse kogemuse käigus saadud andmed, sagedus põhineb platseebokontrollitud kliiniliste uuringute andmete statistilisel modelleerimisel.

² Ülitundlikkusreaktsioone täheldati 9,9%-l bosentaani ja 9,1%-l platseebogrupi patsientidel.

³ Peavalu täheldati 11,5%-l protsendil bosentaani ja 9,8%-l platseebogrupi patsientidel

⁴ Seda tüüpi reaktsioonid võivad olla seotud ka kaasuva haigusega

⁵ Turset või vedelikupeetust täheldati 13,2%-l protsendil bosentaani ja 10,9%-l platseebogrupi patsientidel.

Turuletulekujärgselt on harva teatatud seletamatutest maksatsirroosi juhtumitest pärast pikaajalist ravi bosentaaniga patsientidel, kellel oli mitmeid kaasuvaid haigusi ja kes võtsid samal ajal mitmeid muid ravimeid. Harva on teatatud ka maksapuudulikkuse juhtumitest. Need juhtumid kinnitavad vajadust teha kord kuus maksaanalüüsi kogu bosentaanravi 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 10 aastat [vahemikus 3–15 aastat], 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 õhetus (21%), peavalu ja kõrvalekalded maksafunktsiooni näitajates (mõlemad 16%).

Bosentaani 32 mg disperseeruva tableti ravimvormiga läbiviidud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga laste kontrollrühmata uuringute FUTURE 1/2 ja FUTURE 3/jätku-uuringu koondanalüüs hõlmas kokku 100 last, keda raviti bosentaaniga annuses 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 1 aasta, 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 lastel (median 71,8 nädalat) võrreldes täiskasvanutega (mediaan 17,4 nädalat). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid ülemiste hingamisteede infektsioonid (25%), pulmonaalne (arteriaalne) hüpertensioon (20%), nasofarüüngiit (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, sealhulgas 6 lapsel vanuses 3 kuust kuni 1 aastani. Maksaanalüüside kõrvalekaldeid ja aneemiat/ hemoglobiinataseme langust esines kõrvaltoimetena vastavalt 9% ja 5% patsientidest.

Vastsündinute püsiva pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidega läbi viidud randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus (FUTURE-4) raviti kokku 13 vastsündinut bosentaani disperseeruva tableti ravimvormiga annuses 2 mg/kg kaks korda päevas (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 hemoglobiinataseme langus (7 ja 2 patsienti), generaliseerunud turse (3 ja 0 patsienti) ja oksendamine (2 ja 0 patsienti).

Laborinäitajate kõrvalekalded

Maksaanalüüside kõrvalekalded

Kliinilises programmis esines doosist sõltuvat maksa transaminaaside tõusu üldiselt esimese 26 ravinädala jooksul, tavaliselt tekkis see järk-järgult ja oli asümptomaatiline. Turuletulekujärgselt on teatatud harvaesinevatest maksatsirroosi ja maksapuudulikkuse juhtumitest.

Selle kõrvaltoime tekkemehhanism ei ole selge. Selline transaminaaside aktiivsuse tõus võib ravi jätkamisel bosentaani säilitusannusega või väiksema annusega spontaanselt pöörduda, kuid vajalikuks võib osutuda ka ravi katkestamine või lõpetamine (vt lõik 4.4).

20 integreeritud platseebokontrollitud uuringus täheldati maksa transaminaaside tõusu ≥ 3 korda normi ülempiirist kõrgemale 11,2%-l bosentaani saavatest patsientidest, samas kui platseebot saanud patsientidel esines see 2,4%-l. 3,6%-l bosentaani ja 0,4%-l platseebot saanud patsientidel täheldati transaminaaside tõusu $\geq 8 \times$ normi ülempiirist. Transaminaaside aktiivsuse tõusu seostati bilirubiini tõusuga ($\geq 2 \times$ normi ülempiir) ilma sapiteede obstruktsiooni sümptomiteta 0,2%-l (5 patsienti) bosentaani ja 0,3%-l (6 patsienti) platseebogrupid.

Laste kontrollrühmata uuringutes FUTURE 1/2 ja FUTURE 3/jätku-uuring täheldati 100 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendi andmete koondanalüüsis 2% patsientidest maksa aminotransferaaside taseme tõusu $\geq 3 \times$ normi ülempiiri.

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 $\geq 3 \times$ normi ülempiiri ei esinenud, kuid 3 päeva möödumisel bosentaanravi lõpetamisest tekkis üks hepatiidijuhtum.

Hemoglobiin

Täiskasvanutel platseeboga kontrollitud uuringutes esines hemoglobiini kontsentratsiooni langust alla 10 g/dl võrreldes lähtetasemega 8,0% bosentaanravi 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 hemoglobiinitase ravi ajal alla normaalse taseme alampiiri.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Bosentaani on tervetele uuritavatele manustatud üksikannuses kuni 2400 mg ja kuni 2000 mg päevas 2 kuu jooksul patsientidele, kes põdesid muid haigusi kui pulmonaalne hüpertensioon. Kõige sagedasem kõrvaltoime oli kerge kuni mõõdukas peavalu.

Suur üleannustamine võib põhjustada väljendunud hüpotensiooni, mille foonil südame-veresoonkond vajab aktiivset toetamist. Turuletulekujärgses perioodis teatati ühest üleannustamise juhust, kus teismeline noormees manustas 10 000 mg bosentaani. Tal tekkis iiveldus, oksendamine, hüpotensioon, uimasus, higistamine ja hägune nägemine. Ta taastus vererõhku stabiliseerivate ravimite toel täielikult 24 tunni jooksul.

Märkus. Bosentaani ei ole võimalik dialüüsi abil organismist eemaldada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism

Bosentaan on endoteliinireseptori kahekordne antagonist (ERA), millel on afiinsus nii endoteliin A

kui B (ET_A ja ET_B) retseptorite suhtes. Bosentaan langetab vaskulaarset resistentsust nii kopsudes kui ka süsteemselt, tulemuseks on südame minutimahu suurenemine ilma südame lõõgisageduse suurenemiseta.

Neurohormoon endoteliin-1 (ET-1) on üks tugevaimatest teadaolevatest vasokonstriktoritest ja see võib stimuleerida ka fibroosi, rakkude proliferatsiooni, südamelihase hüpertroofiat ja remodelleerumist ning tegu on proinflammatoorse molekuliga. Neid toimeid vahendab endoteliini seondumine endoteeli ja veresoonte silelihasrakkudes asuvate ET_A ja ET_B retseptoritega. ET-1 kontsentratsioon kudedes ja plasmas on suurenenud mitmete südame-veresoonkonna haiguste ja sidekoehaiguste korral, sh pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, skleroderma, äge ja krooniline südamepuudulikkus, müokardi isheemia, süsteemne hüpertensioon ja ateroskleroos; seetõttu võib oletada, et ET-1-l on nende haiguste puhul patogeneetiline roll. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ja südamepuudulikkuse puhul korreleerub ET-1 kontsentratsiooni tõus endoteliinireseptori antagonistide puudumisel tugevalt nende haiguste raskusastme ja prognoosiga.

Bosentaan konkureerib ET-1 ja muude ET peptiididega nii ET_A kui ET_B retseptoritele, sellel on veidi suurem afiinsus ET_A retseptorite suhtes ($K_i = 4,1...43$ nanomolaarne) kui ET_B retseptorite suhtes ($K_i = 38...730$ nanomolaarne). Bosentaan on ET-retseptorite spetsiifiline antagonist ning see ei seondu teiste retseptoritega.

Efektiivsus

Loommudelid

Pulmonaalhüpertensiooni loommudelites vähendas bosentaani pikaajaline manustamine vaskulaarset resistentsust kopsudes ning kopsuveresoonte ja südame parema vatsakese hüpertroofia taandus. Kopsude fibroosi loommudelites vähendas bosentaan kollageeni deponeerumist kopsudes.

Efektiivsus pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga täiskasvanutel

Täiskasvanud patsientidega, kellel esines WHO III-IV klassi pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (primaarne pulmonaalhüpertensioon või peamiselt sklerodermiast tingitud sekundaarne pulmonaalhüpertensioon) viidi läbi kaks topeltpimedat mitmekeskuselise platseebokontrollitud uuringut – 32 uuritavat (uuring AC-052-351) ja 213 uuritavat (uuring AC-052-352 [BREATHE-1]). Pärast 62,5 mg bosentaani manustamist kaks korda päevas 4 nädala jooksul kasutati säilitusannuseid 125 mg kaks korda päevas uuringus AC-052-351 ja 125 mg ning 250 mg kaks korda päevas uuringus AC-052-352.

Bosentaan lisati patsiendi olemasolevale raviskeemile, mis võis sisaldada kombinatsiooni antikoagulantidest, vasodilataatoritest (nt kaltsiumikanali blokaatorid), diureetikumidest, hapnikust ja digoksiinist, kuid ei sisaldanud epoprostenooli. Kontrollgrupis kasutati lisaks olemasolevale raviskeemile platseeboravimit.

Kõikide uuringute primaarseks lõpp-punktiks oli muutus 6-minutilises kõnnitests 12 nädala pärast esimese ja 16 nädala pärast teise uuringu puhul. Mõlemas uuringus andis bosentaanravi koormustaluvuse märkimisväärse tõusu. Kõnnitests oli mõlemas uuringus platseeboga korrigeeritud kõnnikauguse suurenemine vastavalt 76 meetrit ($p = 0,02$; t-test) ja 44 meetrit ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U-test). Kahe rühma (125 mg kaks korda päevas ja 250 mg kaks korda päevas) vahelised erinevused ei olnud statistiliselt olulised, kuid grupis, kus bosentaani manustati 250 mg kaks korda päevas, täheldati koormustaluvuse paranemist.

Kõndimisel läbitud vahemaa suurenemine oli topeltpimedate patsiendipopulatsiooni puhul täheldatav pärast 4-nädalast ravi, ilmne pärast 8-nädalast ravi ning see säilis kuni 28 nädalat pärast ravi alustamist.

Retrospektiivses responderanalüüsis, mis põhines kõnnikauguse muutusel, randomiseeriti platseebokontrollitud uuringute 95 WHO funktsionaalse klassi ja düspnoega patsienti ravigruppi, kus bosentaani võeti 125 mg kaks korda päevas; täheldati, et 8. nädalal oli 66 patsiendi seisund paranenud, 22 olid stabiilsed ja 7 seisund oli halvenenud. 8. nädalal stabiilses seisundis olevast 22 patsiendist 6 seisund paranes 12./16. nädalaks ning 4 seisund halvenes. 8. nädalal stabiilses seisundis olevast 7

patsiendist 3 seisund paranes 12./16. nädalaks ning 4 seisund halvenes.

Invasiivseid hemodünaamika parameetreid hinnati vaid esimeses uuringus. Bosentaanravi põhjustas olulist südameindeksi suurenemist, mis oli seotud kopsuarteri rõhu märkimisväärse langusega, kopsuveresoonte resistentsuse langusega ja südame parema koja keskmise rõhu langusega.

Bosentaanravi foonil täheldati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni sümptomite vähenemist. Bosentaanravi saanud patsientidel kõnnitesti ajal mõõdetud düspnoe vähenes. Uuringus AC-052-352 klassifitseerus 92% 213 patsiendist WHO funktsionaalsesse klassi III ja 8% klassi IV. Bosentaanravi foonil paranes WHO funktsionaalne klass 42,4%-l patsientidest (platseebogrupis 30,4%-l). Võrreldes platseebogrupi patsientidega oli bosentaanravi saavatel patsientidel üldine muutus WHO funktsionaalses klassis mõlema uuringu ajal oli märkimisväärselt parem. Ravi bosentaaniga 28. nädalal oli seotud seisundi kliinilise halvenemise märkimisväärse vähenemisega võrreldes platseeboga (vastavalt 10,7% ja 37,1%, $p = 0.0015$).

Randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrollitud uuringus (AC-052-364 [EARLY]) said 185 PAH patsienti (WHO funktsionaalne klass II: keskmine 6-minutilise kõnnitesti kõnnikaugus 435 meetrit uuringu alguses) bosentaani 62,5 mg kaks korda päevas 4 nädalat, millele järgnes 125 mg kaks korda päevas ($n = 93$) või platseebo ($n = 92$) 6 kuud. Uuringus osalevad patsiendid ei olnud varem saanud PAH-ravi ($n = 156$) või said stabiilses annuses sildenafili ($n = 29$). Lisaks olid primaarsed lõpp-punktid kopsuveresoonte resistentsuse (PVR) muutus võrreldes algväärtusega ja muutus 6-minutilise kõnnikauguses võrreldes algväärtusega 6 kuu pärast ja võrrelduna platseeboga. Tabelis allpool on esitatud eelnevalt määratletud protokollil analüüsid.

	PVR (düüni sek/cm ⁵)		6-minutiline kõnnikaugus (m)	
	Platseebo (n=88)	Bosentaan (n=80)	Platseebo (n=91)	Bosentaan (n=86)
Algvärtus (BL); keskmine (standardhälve)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Muutus algväärtusest; 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 = pulmonaalne vaskulaarne resistentsus

Võrreldes platseeboga oli ravi bosentaaniga seotud seisundi kliinilise halvenemise vähenemisega, mis tähendab kombineeritud sümptomite progresseerumist, hospitaliseerimist PAH tõttu ja surma (riski proportsionaalne vähenemine 77%, 95% CI 20%–94%, $p = 0,0114$). Raviefekti peamiseks mõjutajaks oli seisundi sümptomaatiline paranemine. Bosentaani grupis oli üks PAH-iga seotud hospitaliseerimine, platseebogrupis kolm. Kummaski ravigrupis esines 6-kuulise topeltpimedas uuringuperioodi jooksul üks surm, mistõttu ei saa elulemuse kohta järeldusi teha.

Pikaajalisi andmeid saadi kõikide 173 EARLY-uuringus osalenud patsientide kohta, kes said ravi bosentaaniga kontrollitud faasis ja/või kes avatud lisafaasis läksid platseebogrupist üle bosentaanigrupi. Keskmine bosentaanravi kestus oli $3,6 \pm 1,8$ aastat (kuni 6,1 aastat), 73% patsientidest said ravi vähemalt 3 aastat ja 62% vähemalt 4 aastat. Patsiendid võisid avatud lisauuringus vajadusel saada lisaks muid PAH ravimeid. Enamikul patsientidest oli diagnoositud idiopaatiline või pärilik pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (61%). Üldiselt jäi 78% patsientidest WHO funktsionaalsesse klassi II. Kaplan-Meieri elulemuse näitajad olid pärast ravi alustamist vastavalt 90% ja 85% 3 ja 4 aasta juures. Samadel ajahetkedel ei olnud 88%-l ja 79%-l patsientidest PAH süvenenud (kriteeriumiteks surm ükskõik millisel põhjusel, kopsu siirdamine, atriaalne septostoomia või intravenoosse või subkutaanse prostanooidravi alustamine). Topeltpimedas faasis manustatud eelneva platseeboravimi ja avatud jätkuperioodis alustatud muude ravimite suhteline mõju on teadmata.

Prospektiivses mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus (AC-

052-405 [BREATHE-5]) said pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni WHO III funktsionaalse klassiga ja kaasasündinud südamehaigusega seotud Eisenmengeri sündroomiga patsiendid bosentaani 62,5 mg kaks korda päevas 4 nädalat, seejärel 125 mg kaks korda päevas veel 12 nädalat (n=37, kellest 31-l oli valdavalt paremalt vasakule kahesuunaline šunt). Primaarseks eesmärgiks oli näidata, et bosentaan ei süvenda hüpokseemiat. Pärast 16 nädalat suurenes hapniku keskmine saturatsioon bosentaanigrupis platseebogrupiga (n=17 patsienti) võrreldes 1,0% võrra (95% CI -0,7% -2,8%), mis näitas, et bosentaan ei süvendanud hüpokseemiat. Bosentaanigrupis vähenes tunduvalt keskmine kopsuarterite resistentsus (suurimat efekti täheldati patsientidel, kellel oli kahesuunaline intrakardiaalne šunt). 16 nädala pärast oli 6-minutilise kõnnikauguse keskmine platseebokorrigeeritud tõus 53 meetrit ($p = 0,0079$), mis väljendus ka koormustaluvuse tõus. Kaksikümmend kuus patsienti jätkasid bosentaani manustamist (AC-052-409) BREATHE-5 uuringu 24-nädalases avatud lisafaasis (ravi keskmine kestus = $24,4 \pm 2,0$ nädalat) ja üldiselt raviefekt säilis.

16 patsiendiga, kellel esines HIV-infektsiooniga seotud WHO III funktsionaalse klassi PAH, viidi läbi avatud, mittevõrdlev uuring (AC-052-362[BREATHE-4]). Patsiendid said bosentaani 62,5 mg kaks korda päevas 4 nädalat, millele järgnes 125 mg kaks korda päevas veel 12 nädalat. Pärast 16-nädalast ravi suurenes koormustaluvus võrreldes algväärtusega märkimisväärselt: keskmine 6-minutilise kõnnikauguse muutus oli 91,4 meetrit 332,6 meetrile ($p < 0,001$). Bosentaani mõju kohta antiretroviraalse ravimi efektiivsusele ei saa ametlikku järeldust teha (vt ka lõik 4.4).

Puuduvad uuringud, mis näitavad bosentaanravi mõju elulemusele. Siiski märgiti pikaajaline viiruskoormus kõigi 235 patsiendi puhul, keda raviti bosentaaniga kahes olulises platseebokontrollitud uuringus (AC-052-351 ja AC-052-352) ja/või nende uuringute kahes kontrollimata avatud lisauuringus. Bosentaani võeti keskmiselt 1,9 aastat $\pm 0,7$ aastat (minimaalselt: 0,1 aastat; maksimaalselt: 3,3 aastat) ja patsiente jälgiti keskmiselt 2,0 $\pm 0,6$ aastat. Enamikul patsientidel oli diagnoositud primaarne pulmonaalne hüpertensioon (72%) ja nende WHO funktsionaalne klass oli III (84%). Selles üldpopulatsioonis olid Kaplan-Meieri elulemuse näitajad 93% ja 84% vastavalt 1 ja 2 aastat pärast ravi alustamist bosentaaniga. Elulemuse näitajad olid madalamad patsientide alagrupis, kus PAH oli sekundaarne ja tingitud süsteemsest skleroosist. Neid näitajaid võis mõjutada epoprostenoolravi alustamine 43 patsiendil 235-st.

Uuring, mis viidi läbi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga lastel BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentaani õhukese polümeerikattega tablettide efektiivsust hinnati avatud platseebokontrollita uuringus, kus osales 19 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga pediatrilist patsienti vanuses 3 kuni 15 aastat. See uuring oli algselt mõeldud kui farmakokineetiline uuring (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 kaalukategooriasse 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.

Hemodünaamikat mõõdeti 17 patsiendil. Südameindeksi keskmine muutus võrreldes algväärtusega oli $0,5 \text{ l/min/m}^2$, pulmonaalse arteriaalse rõhu keskmine langus oli 8 mmHg, keskmine PVR-i vähenemine oli $389 \text{ düüni} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$. Hemodünaamika selline paranemine võrreldes algväärtustega oli epoprostenooli saavate ja mittesaavate laste grupis sarnane. Muutused koormustesti parameetrites olid 12. nädalas võrreldes algväärtusega väga erinevad ning ükski muutus polnud 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 algselt mõeldud kui farmakokineetiline uuring (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 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 bosentaanravi 2 mg/kg kaks korda ööpäevas (n = 33) või 2 mg/kg kolm korda ööpäevas (n = 31). 43 (67,2%) olid ≥ 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 algselt mõeldud kui farmakokineetiline uuring (vt lõik 5.2) ning efektiivsusega seotud tulemusnäitajad olid ainult uurimuslikud. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni etioloogia Dana Pointi liigituse järgi oli idiopaatiline (46%), pärilik (3%), pärast korrigeerivat südameoperatsiooni tekkinud ja sellega seotud pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (38%) ning šundiga süsteemsest ringest kopsuringesse 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 [sildenafilit]) 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 (s.t 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 kaks korda ööpäevas annusega rühmas 96,9% ja kolm korda ööpäevas annusega rühmas 96,7%.

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

Vastsündinute püsiva pulmonaalse hüpertensiooniga vastsündinute uuring:

FUTURE 4 (AC-052-391)

See oli topeltpime, platseeboga kontrollitud, 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 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 [*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.

Kombinatsioon epoprostenooliga

Bosentaani kombinatsiooni epoprostenooliga on uuritud kahes uuringus: AC-052-355 (BREATHE-2) ja AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime paralleelgruppidega uuring, kus bosentaani võrreldi platseeboga 33-l raske pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsiendil, kes samal ajal said ravi epoprostenooliga. AC-052-356 oli avatud mittekontrollitud uuring; 10 lapspatsienti 19-st said 12-nädalase uuringu ajal koos bosentaaniga ka epoprostenooli. Kombinatsioonravi ohutusprofiil ei erinenud eraldi toimeainete ohutusprofiilist ning nii lapsed kui ka täiskasvanud talusid kombineeritud ravi hästi. Kombinatsiooni kliinilist kasu ei tõestatud.

Süsteemne skleroos koos sõrmehaavandihaiigusega

Kahes randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseeboga kontrollitud 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. Uuringu 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. Topeltpimeda ravi kestus oli uuringus AC-052-401 16 nädalat ja uuringus AC-052-331 24 nädalat.

Süsteemse skleroosi ja sõrmehaavandite taustaravi 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. Uuringu AC-052-401 tekkis bosentaani ravirühmas topeltpimeda ravi 16 nädala ajal patsientidel keskmiselt 1,4 uut sõrmehaavandit ja platseeborühmas 2,7 uut sõrmehaavandit ($p = 0,0042$). Uuringu 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 arvule oli mitme sõrmehaavandiga patsientidel märgatavam.

Kummaski uuringus ei täheldatud bosentaani mõju sõrmehaavandite paranemisajale.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Bosentaani farmakokineetikat on dokumenteeritud peamiselt tervetel uuritavatel. Patsientide kohta saadud piiratud andmed on näidanud, et täiskasvanud pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni põdeva patsiendi ekspositsioon bosentaaniga on ligikaudu kaks korda kõrgem kui tervetel täiskasvanutel.

Tervetel täiskasvanutel on bosentaani farmakokineetika annusest ja ajast sõltuv. Kliirens ja jaotusruumala vähenevad suurema intravenoosse annuse korral ning aja jooksul suurenevad. Pärast suukaudset manustamist on süsteemne ekspositsioon proportsionaalne annusega kuni 500 mg. Suuremate suukaudsete annuste jooksul suurenevad C_{max} ja AUC vähem kui annuse proportsiooni põhjal oletada võib.

Imendumine

Tervetel täiskasvanutel on bosentaani biosaadavus ligikaudu 50% ja toit seda ei mõjuta. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 3...5 tunniga.

Jaotumine

Bosentaan seondub suurel määral (> 98%) plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga. Bosentaan ei tungi erütrotsüütidesse.

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

Biotransformatsioon ja eritumine

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

Mitmekordse annustamise järel väheneb bosentaani plasmakontsentratsioon järk-järgult kuni 50...65%-ni võrreldes üksikannuse manustamise järgse plasmakontsentratsiooniga. See vähenemine on tõenäoliselt tingitud metaboliseerivate maksaensüümide induktsioonist. Stabiilne kontsentratsioon saavutatakse 3...5 päevaga.

Bosentaan eritub sapiga pärast metaboliseerumist maksas tsütokroom P450 isoensüümide CYP2C9 ja CYP3A4 poolt. Vähem kui 3% manustatud annusest jõuab uriini.

Bosentaan moodustab kolm metaboliiti ja vaid üks neist on farmakoloogiliselt aktiivne. See metaboliit eritub muutumatul kujul peamiselt sapiga. Täiskasvanud patsientidel on aktiivse metaboliidi ekspositsioon suurem kui tervetel uuritavatel. Kolestaasi ilmingutega patsientidel võib aktiivse metaboliidi ekspositsioon suurenda.

Bosentaan on CYP2C9 ja CYP3A4 indutseerija ja tõenäoliselt ka CYP2C19 ja P-glükoproteiini indutseerija. In vitro inhibeerib bosentaan hepatotsüütide kultuuris sapisoolade eksportpumpa.

In vitro andmed on näidanud, et bosentaanil ei ole olulist inhibeerivat toimet testitud CYP isoensüümidele (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Hetkel ei ole oodata, et bosentaan suurendaks nende isoensüümide poolt metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsioone.

Farmakokineetika eripopulatsioonidel

Iga muutuja uurimise järgselt võib öelda, et ei ole oodata, et bosentaani farmakokineetikat täiskasvanutel mõjutaks olulisel määral sugu, kehakaal, rass või vanus.

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 suukaudse annustamise farmakokineetikat pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga 19 lapsel vanuses 3 kuni 15 aastat, kelle annus oli kehakaalust sõltuvalt 2 mg/kg kaks korda ööpäevas. Selles uuringus bosentaani mõju vähenes aja jooksul ning kooskõlas teadaolevate bosentaani induktsiooniliste omadustega. Kaks korda ööpäevas 31,25 mg, 62,5 mg või 125 mg bosentaani saanud lapsipatsientide 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 bosentaani plasmakontsentratsioon ja AUC-väärtused olid 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 laste keskmine bosentaani plasmakontsentratsioon oli ligikaudu pool täiskasvanud patsientide plasmakontsentratsioonist kaks korda ööpäevas manustatud 125 mg säilitusannuse juures, kuid näitas ulatuslikku kattumist täiskasvanute plasmakontsentratsioonidega.

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.

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

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh klass A) patsientidel ei ole olulisi muutusi farmakokineetikas täheldatud. Bosentaani stabiilse faasi AUC oli 9% kõrgem kui aktiivse metaboliidi Ro 48-5033 AUC, ja kerge maksakahjustusega patsientidel oli see 33% kõrgem kui tervetel vabatahtlikel.

Mõõduka maksakahjustuse (Child-Pugh klass B) mõju bosentaani ja selle peamise metaboliidi Ro 48-5033 farmakokineetikale uuriti uuringus, kuhu kaasati 5 pulmonaalse hüpertensiooniga patsienti, kellel esines portaalhüpertensioon ja maksakahjustus (Child-Pugh klass B), ja 3 patsienti, kellel esines muul põhjusel pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon ja kelle maksafunktsioon oli normaalne. Patsientidel, kellel esines Child-Pugh klassi B maksakahjustus, oli keskmine (95% CI) bosentaani stabiilse faasi AUC 360 (212-613) ng·h/ml, st 4,7 korda kõrgem, ja aktiivse metaboliidi Ro 48-5033 keskmine (95% CI) AUC oli 106 (58,4-192) ng·h/ml, st 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 uuringusse kaasatud patsientide arv oli piiratud ja patsiendid olid väga erinevad, näitavad need andmed bosentaani primaarse metaboliidi Ro 48-5033 ekspositsiooni olulist suurenemist mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass B) patsientidel.

Bosentaani farmakokineetikat ei ole Child-Pugh klassi C maksakahjustusega patsientidel uuritud. Bosentaan on mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh klass B või C) vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 15...30 ml/min) patsientidel vähenes bosentaani

plasmakontsentratsioon ligikaudu 10%. Bosentaani metaboliitide plasmakontsentratsioonid on nendel patsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega ligikaudu kaks korda suuremad. Annuse kohaldamine ei ole neerukahjustusega patsientidel vajalik. Puudub kliiniline kogemus dialüüsi saavate patsientidega. Bosentaani füüsikalise-keemiliste omaduste ja suure valkudega seonduvuse põhjal võib eeldada, et dialüüsi abil ei ole bosentaani võimalik olulisel määral vereringest kõrvaldada (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kaheaastase kartsinogeensuse uuringu käigus hiirtel täheldati hepatotsellulaarsete adenoomide ja kartsinoomide kombineeritud esinemissageduse suurenemist isasloomadel, kuid mitte emasloomadel; kasutati 2 kuni 4 korda kõrgemat plasmakontsentratsiooni kui inimestel saavutatud terapeutiline kontsentratsioon. Rottidel põhjustas bosentaani suukaudne manustamine 2 aasta jooksul väikese, statistiliselt olulise tõusu kilpnäärme follikulaarrakulise kartsinoomi kombineeritud esinemissageduses isasloomadel, kuid mitte emasloomadel; kasutati plasmakontsentratsioone, mis olid 9 kuni 14 korda kõrgemad kui inimestel saavutatud terapeutiline kontsentratsioon. Bosentaani genotoksilisuse testide tulemused olid negatiivsed. Rottidel esines bosentaani poolt indutseeritud kerget kilpnäärmehormoonide tasakaaluhäiret. Siiski ei leitud tõendeid bosentaani mõju kohta kilpnäärmehormoonidele (türoksiinile – TSH) inimestel.

Bosentaani mõju mitokondrite funktsioonile pole teada.

Bosentaanil on leitud olevat teratogeenne toime rottidele, kui plasmakontsentratsioon on 1,5 korda kõrgem kui inimestel saavutatud terapeutiline plasmakontsentratsioon. Teratogeensed toimed, sh pea ja kaela ning suurte veresoonte väärarengud olid annusest sõltuvad. Muude ET-retseptorite antagonistidega ja väljalülitatud ET-ga hiirtel täheldatud väärarengute mustrisarnasus näitab klassiefekti. Fertiilses eas naiste puhul tuleb kasutada sobivaid meetmeid (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.6).

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

Isastel ja emastel rottidel teostatud viljakusealastes uuringutes pole ilmnenud mingit mõju spermatooside arvule, liikuvusele, elujõulisusele ega ka paaritumisegevusele või viljakusele inimeste raviannustest vastavalt 21 ja 43 korda kõrgemate eeldatavate plasmakontsentratsioonide juures. Samuti ei täheldatud mingit soovimatut mõju implanteerumata lootele ega loote implantatsioonile.

Munandijuhade veidi sagedasemat atroofiat täheldati rottidel, kellele manustati suukaudselt bosentaani 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 1500 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 50 korda suuremad inimese maksimaalsest soovitatavast annusest) 6 kuu jooksul. Rotipogade toksilisuse uuringus, milles raviti rotte alates 4. päevast *post partum* kuni täiskasvanueani, vähenes pärast võõrutamist munandite ja munandimanuste absoluutne kaal ja spermatooside arv munandimanustes. Täheldatud kõrvaltoimeteta tase oli vastavalt 21 korda (21. päeval *post partum*) ja 2,3 korda (69. päeval *post partum*) inimese raviannuse kontsentratsioonist suurem.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumtärklisglükolaat (A-tüüpi)
Povidoon
Magneesiumstearaat

Tableti kate:
Hüpromelloos
Triatsetiin
Talk
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC-PE-PVdC / alumiiniumblistrid (tripleks-süsteem)
Pakendi suurused: 14, 28, 56 ja 112 tabletti
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pharmaswiss Ceska republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praha 7
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

62,5 mg: 841614
125 mg: 841714

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.03.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2017