

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

STAYVEER 62,5 mg filmovertrukne tabletter

STAYVEER 125 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

STAYVEER 62,5 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 62,5 mg bosentan (som monohydrat).

STAYVEER 125 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 125 mg bosentan (som monohydrat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tabletter):

STAYVEER 62,5 mg filmovertrukne tabletter

Orange-hvide, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, med "62,5" præget på den ene side.

STAYVEER 125 mg filmovertrukne tabletter

Orange-hvide, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, med "125" præget på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH) for at forbedre arbejdskapacitet og symptomer hos patienter med WHO funktionsklasse III. Effektivitet er blevet påvist ved:

- Primær (idiopatisk og arvelig) pulmonal arteriel hypertension
- Pulmonal arteriel hypertension sekundært til sklerodermi uden signifikant interstitiel pulmonal sygdom
- Pulmonal arteriel hypertension associeret med kongenit systemisk til pulmonal shunt og Eisenmengers fysiologi

Nogen bedring er ligeledes vist hos patienter med pulmonal arteriel hypertension WHO funktionsklasse II (se pkt. 5.1).

STAYVEER er ligeledes indiceret til at reducere antallet af nye fingersår hos patienter med systemisk sklerose og eksisterende fingersår (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Administration

Tabletterne skal indtages oralt morgen og aften sammen med eller uden føde. De filmovertrukne tabletter skal synkes med vand.

Patienter skal rådes til ikke at sluge tørremidlet i de hvide polyethylenflasker af høj densitet.

Dosering

Pulmonal arteriel hypertension

Behandling bør kun påbegyndes og monitoreres af en læge, som har erfaring inden for behandling af PAH.

Pakningen indeholder et patientadvarselskort med vigtig sikkerhedsinformation, som patienten skal være opmærksom på før og under behandlingen med STAYVEER.

Voksne

Hos voksne patienter bør behandling med STAYVEER påbegyndes med en dosis på 62,5 mg to gange dagligt i 4 uger, hvorefter dosis forhøjes til en vedligeholdelsesdosis på 125 mg to gange dagligt. De samme anbefalinger gør sig gældende ved reintroduktion af STAYVEER efter behandlingsafbrydelse (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Pædiatriske farmakokinetiske data har vist, at plasmakoncentrationen af bosentan gennemsnitlig var lavere hos børn med PAH i alderen fra 1 år til 15 år end hos voksne patienter, og at koncentrationen ikke blev forhøjet ved en dosisøgning af STAYVEER til over 2 mg/kg legemsvægt eller ved øgning af doseringshyppigheden fra to gange dagligt til tre gange dagligt (se pkt. 5.2). Øgning af dosis eller doseringshyppighed vil sandsynligvis ikke medføre yderligere klinisk gavnlig virkning.

Baseret på disse farmakokinetiske resultater er den anbefalede start- og vedligeholdelsesdosis ved anvendelse til børn med PAH i alderen 1 år og derover 2 mg/kg morgen og aften.

Hos nyfødte med persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte (PPHN) er der ikke påvist gavnlig virkning af bosentan i standardbehandlingen. Der kan ikke gives nogen doseringsanbefalinger (se pkt. 5.1 og 5.2).

Behandling i tilfælde af klinisk forværring af PAH

I tilfælde af klinisk forværring (f.eks. mindst 10 % reduktion i 6-minutters gangdistance i sammenligning med målinger inden behandlingens start) på trods af STAYVEER behandling i mindst 8 uger (måldosis i mindst 4 uger), bør alternativ behandling overvejes. Nogle patienter, som ikke viser nogen respons efter 8 ugers behandling med STAYVEER, kan dog reagere positivt efter yderligere 4 til 8 ugers behandling.

I tilfælde af sen klinisk forværring på trods af behandling med STAYVEER (dvs. efter flere måneders behandling) skal behandlingen revurderes. Nogle patienter, der ikke responderer godt på 125 mg STAYVEER to gange dagligt, kan forbedre deres arbejdskapacitet lidt, hvis dosis øges til 250 mg to gange dagligt. Omhyggelig afvejning af fordele/risici bør foretages under hensyntagen til, at levertoksiciteten er dosisafhængig (se pkt. 4.4 og 5.1).

Behandlingsophør

Der er begrænset erfaring med pludselig seponering af STAYVEER hos patienter med PAH. Der er ikke blevet observeret noget bevis for akut rebound. For at undgå mulig forekomst af skadelig, klinisk forværring, der skyldes potentiel rebound-effekt, bør gradvis nedsættelse af dosis (halvering af dosis i 3 til 7 dage) dog overvejes. Intensiveret monitorering anbefales i seponeringsperioden. Hvis det besluttes at seponere STAYVEER, skal dette gøres gradvist, mens en alternativ behandling indledes.

Systemisk sklerose med eksisterende fingersår

Behandling bør kun initieres og monitoreres af en læge med erfaring i behandling af systemisk sklerose.

Pakningen indeholder et patientadvarselkort med vigtig sikkerhedsinformation, som patienten skal være opmærksom på før og under behandlingen med STAYVEER.

Voksne

STAYVEER-behandling bør initieres med en dosis på 62,5 mg 2 gange dagligt i 4 uger og derefter øges til vedligeholdelsesdosis på 125 mg 2 gange dagligt. De samme anbefalinger gør sig gældende ved reintroduktion af STAYVEER efter behandlingsafbrydelse (se pkt. 4.4).

Erfaring med denne indikation i kontrollerede kliniske studier er begrænset til 6 måneder (se pkt. 5.1).

Patientens respons på behandling og behov for fortsat behandling bør revurderes regelmæssigt. Omhyggelig afvejning af fordele/risici bør foretages under hensyntagen til bosentans levertoksicitet (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data vedrørende sikkerhed og virkning hos patienter under 18 år.

Farmakokinetiske data fra yngre børn med denne sygdom er ikke tilgængelige for STAYVEER.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

STAYVEER er kontraindiceret til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter med let nedsat leverfunktion (dvs. Child-Pugh klasse A) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion. Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter, der er i dialysebehandling (se pkt. 5.2).

Ældre

Der kræves ingen dosisjustering til patienter over 65 år.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Moderat til stærkt nedsat leverfunktion, dvs. Child-Pugh klasse B eller C (se pkt. 5.2)
- *Baseline-værdier* for leveraminotransferaser, dvs. aspartataminotransferase (ASAT) og/eller alaninaminotransferase (ALAT), der er over 3 x den normale øvre grænse (ULN; se pkt. 4.4)
- Samtidig brug af ciclosporin (se pkt. 4.5)
- Graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Kvinder i den fertile alder, som ikke benytter pålidelige præventionsmetoder (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

STAYVEERs virkning er ikke undersøgt hos patienter med svær PAH. Skift til en behandling, som anbefales på det svære stadie af sygdommen (f.eks. epoprostenol) bør overvejes, hvis den kliniske tilstand forværres (se pkt. 4.2).

Balancen mellem fordele/risici for bosentan er ikke undersøgt hos patienter med WHO klasse I funktionsstatus ved PAH.

STAYVEER bør kun påbegyndes, hvis det systemiske systoliske blodtryk er over 85 mmHg.

Der er ikke påvist en fordelagtig virkning af STAYVEER på opheling af eksisterende fingersår.

Leverfunktion

Forøgelser af leveraminotransferaser, dvs. aspartat- og alaninaminotransferaser (ASAT og/eller ALAT) i forbindelse med bosentan er dosisafhængige. Leverenzymændringer forekommer typisk inden for de første 26 uger af behandlingen, men kan også forekomme senere under behandlingen (se pkt. 4.8). Disse forøgelser kan delvist skyldes kompetitiv hæmning af galdesaltelimineringen fra hepatocytter, men andre mekanismer, som ikke er blevet helt fastlagt, er sandsynligvis ligeledes involveret i forekomsten af leverdysfunktion. Akkumuleringen af bosentan i hepatocytter, som kan føre til cytolyse med potentiel alvorlig leverskade eller en immunologisk mekanisme, kan ikke udelukkes. Risikoen for leverdysfunktion kan også øges, når der indgives lægemidler, som hæmmer galdesalteksportpumpen, f.eks. rifampicin, glibenclamid og ciclosporin (se pkt. 4.3 og 4.5) samtidigt med bosentan, men begrænsede data er tilgængelige.

Leveraminotransferaseniveauer skal måles inden behandlingsstart og derefter med månedlige intervaller under hele behandlingsforløbet med STAYVEER. Desuden skal leveraminotransferaseniveauerne måles 2 uger efter enhver dosisforhøjelse.

Anbefalinger i tilfælde af forøgelse af ALAT/ASAT

ALAT/ASAT-niveauer Behandlings- og monitoreringsrekommandationer

> 3 og ≤ 5 × ULN	Resultatet skal bekræftes med en ekstra leverfunktionstest; hvis bekræftet, skal der tages en beslutning på individuel basis om at fortsætte med STAYVEER, eventuelt med reduceret dosis, eller seponere STAYVEER (se pkt. 4.2). Monitorering af aminotransferaseniveauer skal fortsættes mindst hver anden uge. Hvis aminotransferaseniveauer retableres til de samme niveauer som inden behandlingen, skal det overvejes at fortsætte eller reintroducere STAYVEER i henhold til nedenstående betingelser.
> 5 og ≤ 8 × ULN	Resultatet skal bekræftes med en ekstra leverfunktionstest; hvis bekræftet, skal behandling afbrydes og aminotransferaseniveauer monitoreres mindst hver anden uge. Hvis aminotransferaseniveauer retableres til de samme niveauer som inden behandlingen, skal det overvejes at reintroducere STAYVEER i henhold til nedenstående betingelser.
> 8 × ULN	Behandlingen skal afbrydes, og det skal ikke overvejes at reintroducere STAYVEER.

I tilfældet af associerede kliniske symptomer på leverskader, dvs. kvalme, opkastning, feber, mavesmerter, gulsot, usædvanlig apati eller træthed, influenza-lignende syndrom (artralgi, myalgi, feber), skal behandlingen afbrydes, og en reintroduktion af STAYVEER skal ikke overvejes.

Reintroduktion af behandlingen

Reintroduktion af behandling med STAYVEER bør kun overvejes, hvis de potentielle fordele ved behandling med STAYVEER opvejer de potentielle risici, og hvis leveraminotransferaseniveauerne er inden for de samme værdier som før behandlingsstart. Det anbefales, at der søges rådgivning fra en hepatolog. Reintroduktion skal følge de retningslinjer, som er anført i pkt. 4.2.

Aminotransferaseniveauerne skal kontrolleres inden for 3 dage efter reintroduktionen og igen efter yderligere 2 uger og derefter i henhold til ovenstående anbefalinger.

ULN = upper limit of normal (øvre grænse for normalt område)

Hæmoglobinkoncentration

Behandling med bosentan har været forbundet med dosisrelateret fald i hæmoglobinkoncentrationen (se pkt. 4.8). I placebo-kontrollerede studier var bosentan-relaterede fald i hæmoglobinkoncentrationen ikke progressive og stabiliseredes efter de første 4–12 ugers behandling. Det anbefales, at hæmoglobinkoncentrationer undersøges, inden behandlingen initieres, hver måned i løbet af de 4 første måneder og derefter hvert kvartal. Hvis der sker et klinisk relevant fald i hæmoglobinkoncentrationen, skal der foretages en yderligere evaluering og undersøgelser bør iværksættes for at fastlægge årsagen og behovet for specifik behandling. I perioden efter markedsføring har der været rapporteret tilfælde af anæmi, som krævede transfusion af røde blodlegemer (se pkt. 4.8).

Kvinder i fertil alder

Idet STAYVEER kan gøre hormonelle antikonceptiva ineffektive og under hensyntagen til risikoen for, at pulmonal hypertension forværres i forbindelse med graviditet, samt de teratogene effekter, der er observeret hos dyr:

- STAYVEER behandling må ikke påbegyndes hos kvinder i den fertile alder, medmindre de bruger pålidelig prævention, og en graviditetsprøve inden behandlingens start er negativ
- Hormonelle antikonceptiva må ikke være den eneste præventionsmetode under behandlingen med STAYVEER
- Det anbefales at udføre månedlige graviditetsprøver med henblik på tidlig konstatering af graviditet.

For yderligere oplysninger se pkt. 4.5 og 4.6.

Pulmonal veno-okklusiv sygdom

Tilfælde af pulmonært ødem har været rapporteret i forbindelse med vasodilatorer (især prostacykliner), når de anvendes til patienter med pulmonær veno-okklusiv sygdom. Skulle der forekomme tegn på pulmonært ødem, når STAYVEER administreres til patienter med PAH, bør muligheden for associeret veno-okklusiv sygdom derfor tages i betragtning. I post marketing perioden har der været sjældne rapporter om pulmonært ødem hos patienter i behandling med STAYVEER, og som havde pulmonær veno-okklusiv sygdom som formodet diagnose.

Patienter med pulmonal arteriel hypertension med samtidig dysfunktion af venstre ventrikel

Der er ikke udført specifikke undersøgelser hos patienter med pulmonal hypertension og samtidig dysfunktion af venstre ventrikel. Imidlertid blev 1 611 patienter (hvoraf 804 fik bosentan og 807 placebo) med alvorlig kronisk hjerteinsufficiens (CHF) behandlet i gennemsnitligt 1½ år i en placebokontrolleret undersøgelse (studiet AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). I denne undersøgelse var der en øget forekomst af hospitalsindlæggelser på grund af CHF i løbet af de første 4-8 uger af behandling med bosentan, som kan have været resultat af væskeretention. I denne undersøgelse manifesterede væskeretention sig som tidlig vægtøgning, nedsat hæmoglobinkoncentration og øget forekomst af ødemer i ben. Ved undersøgelsens afslutning var der ingen forskel mellem det samlede antal indlæggelser på grund af hjerteinsufficiens eller mortalitet hos bosentan- og placebobehandlede patienter. Som følge heraf anbefales det, at patienter undersøges for tegn på væskeretention (f.eks. vægtøgning), især hvis de samtidig lider af alvorlig systolisk dysfunktion. Skulle dette forekomme, anbefales initiering af diuretisk behandling eller en øgning af dosis af en allerede eksisterende diuretisk behandling. Behandling med diuretika bør overvejes hos patienter med konstateret væskeretention før initiering af behandling med STAYVEER.

Pulmonal arteriel hypertension associeret med hiv-infektion

Der er begrænset erfaring fra kliniske studier med anvendelse af STAYVEER hos patienter med PAH associeret med hiv-infektion behandlet med antiretrovirale lægemidler (se pkt. 5.1). Et

interaktionsstudie med bosentan og lopinavir+ritonavir hos raske individer viste øgede plasmakoncentrationer af bosentan med maksimalt niveau i løbet af de første 4 dages behandling (se pkt. 4.5). Når behandling med STAYVEER initieres hos patienter, som kræver ritonavir-boostede proteaseinhibitorer, bør patientens tolerabilitet over for STAYVEER nøje monitoreres i begyndelsen af initieringsfasen med særlig opmærksomhed på risikoen for hypotension og med leverfunktionstest. En øget langtidsrisiko for hepatotoksicitet og hæmatologiske bivirkninger kan ikke udelukkes, når bosentan anvendes i kombination med antiretrovirale lægemidler. På grund af muligheden for interaktioner relateret til bosentans inducerende virkning på CYP450 (se pkt. 4.5), som vil kunne påvirke virkningen af antiretroviral behandling, bør disse patienter også monitoreres omhyggeligt med hensyn til deres hiv-infektion.

Pulmonal hypertension sekundært til kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)

Bosentans sikkerhed og tolerabilitet blev undersøgt i et eksplorativt, ukontrolleret 12-ugers studie hos 11 patienter med pulmonal hypertension sekundært til alvorlig KOL (GOLD klassifikation grad III). Der blev observeret en øget minutventilation og et fald i iltmætning; den hyppigste bivirkning var dyspnø, som forsvandt efter seponering af bosentan.

Samtidig anvendelse med andre lægemidler:

Samtidig anvendelse af STAYVEER og ciclosporin A er kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig anvendelse af STAYVEER og glibenclamid, fluconazol og rifampicin anbefales ikke. For yderligere oplysninger se pkt. 4.5.

Samtidig administration af både en CYP3A4- og en CYP2C9-inhibitor og STAYVEER bør undgås (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Bosentan har en stimulerende virkning på CYP-isoenzymene CYP2C9 og CYP3A4. *In vitro*-data tyder endvidere på en induktion af CYP2C19. Derfor vil plasmakoncentrationer af stoffer, som omsættes af disse isoenzymer, nedsættes ved samtidig indgift af STAYVEER. Muligheden for en ændret virkning af lægemiddelprodukter, som omsættes af disse isoenzymer, bør overvejes. Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse produkter efter påbegyndelse af behandlingen, ved dosisændring, eller ved seponering af samtidig STAYVEER behandling.

Bosentan metaboliseres ved hjælp af CYP2C9 og CYP3A4. Hæmning af disse isoenzymer kan forøge plasmakoncentrationen af bosentan (se ketoconazol). CYP2C9-inhibitorers indflydelse på bosentankoncentrationen er ikke blevet undersøgt. Der skal udvises forsigtighed ved brug af denne kombination.

Fluconazol og andre hæmmere af både CYP2C9 og CYP3A4: Samtidig administration af fluconazol, som hovedsagligt hæmmer CYP2C9, men også i en vis udstrækning CYP3A4, kan medføre store forøgelser af plasmakoncentrationerne af bosentan. Denne kombination anbefales ikke. Af samme årsag kan samtidig administration af både en stærk CYP3A4-inhibitor (som f.eks. ketoconazol, itraconazol eller ritonavir) og en CYP2C9-inhibitor (som f.eks. voriconazol) sammen med STAYVEER ikke anbefales.

Ciclosporin: Samtidig administration af STAYVEER og ciclosporin (en calcineurinhæmmer) er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Ved samtidig administration var de initiale dalkoncentrationer af bosentan cirka 30 gange højere end dem, der blev målt efter indgift af bosentan alene. Ved *steady-state* var plasmakoncentrationen af bosentan 3 til 4 gange højere end ved bosentan alene. Mekanismen for denne interaktion er højst sandsynlig ciclosporins hæmning af transportprotein-medieret optagelse af bosentan i hepatocytter. Plasmakoncentrationen af ciclosporin (et CYP3A4-substrat) faldt med cirka 50 %. Dette skyldes højst sandsynligt bosentans induktion af CYP3A4.

Tacrolimus, sirolimus: Samtidig administration af tacrolimus eller sirolimus og STAYVEER har ikke været undersøgt hos mennesker, men samtidig administration af tacrolimus eller sirolimus og STAYVEER kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af bosentan ligesom ved samtidig administration af ciclosporin. STAYVEER kan nedsætte plasmakoncentrationen af tacrolimus og sirolimus ved samtidig anvendelse. Derfor er samtidig anvendelse af STAYVEER og tacrolimus eller sirolimus ikke tilrådelig. Patienter, der har behov for kombinationen, skal overvåges nøje med hensyn til bivirkninger, der er relateret til STAYVEER samt plasmakoncentrationer af tacrolimus og sirolimus.

Glibenclamid: Samtidig administration af bosentan 125 mg to gange dagligt i 5 dage reducerede plasmakoncentrationen af glibenclamid (et CYP3A4-substrat) med 40 % med potentiel betydelig reduktion af den hypoglykæmiske virkning. Plasmakoncentrationen af bosentan faldt ligeledes med 29 %. Der blev desuden observeret en forøget forekomst af forhøjede aminotransferaser hos patienter, som modtog ledsagende terapi. Både glibenclamid og bosentan inhiberer galdesalt-eksportpumpen, hvilket kunne forklare de forhøjede aminotransferaser. Denne kombination bør ikke bruges. Der foreligger ingen lægemiddelinteraktionsdata for de andre sulfonylurinstoffer.

Rifampicin: Samtidig administration af bosentan 125 mg 2 gange dagligt og rifampicin, en potent inducer af CYP2C9 og CYP3A4, til 9 raske forsøgspersoner i 7 dage reducerede plasmakoncentrationen af bosentan med 58 %; i et enkelt tilfælde op til næsten 90 %. Som resultat deraf kan signifikant nedsat virkning af bosentan forventes ved samtidig administration af rifampicin. Samtidig brug af rifampicin og STAYVEER frarådes. Data fra andre CYP3A4-inducere f.eks. carbamazepin, phenobarbital, phenytoin og perikon mangler, men samtidig administration forventes at medføre reduceret systemisk eksponering for bosentan. En klinisk signifikant reduktion i virkning kan ikke udelukkes.

Lopinavir+ritonavir (og andre ritonavir-boostede proteaseinhibitorer): Samtidig administration af bosentan 125 mg to gange dagligt og lopinavir+ritonavir 400+100 mg to gange dagligt i 9,5 dage til raske forsøgspersoner medførte initiale dalkoncentrationer af bosentan i plasma, som var omtrent 48 gange højere end de koncentrationer, der blev målt efter administration af bosentan alene. På dag 9 var bosentans plasmakoncentration omtrent 5 gange højere end efter administration af bosentan alene. Denne interaktion skyldes med stor sandsynlighed ritonavirs hæmning af transportprotein-medieret optagelse i hepatocytter og af CYP3A4, idet bosentans clearance reduceres herved. Ved samtidig administration af lopinavir+ritonavir eller andre ritonavir-boostede proteaseinhibitorer skal patientens tolerabilitet over for STAYVEER monitoreres.

Efter samtidig administration af bosentan i 9,5 dage faldt plasmaeksponeringen af lopinavir og ritonavir i en klinisk non-signifikant grad (med henholdsvis ca. 14 % og 17 %). Det er imidlertid ikke sikkert, at den fulde effekt af bosentans inducerende virkning er opnået, og en yderligere reduktion af proteaseinhibitorer kan ikke udelukkes. Passende monitorering af hiv-behandling anbefales. Lignende virkning vil kunne forventes med andre ritonavir-boostede proteaseinhibitorer (se pkt. 4.4).

Andre antiretrovirale stoffer: På grund af manglende data kan der ikke gives specifikke rekommandationer for andre antiretrovirale stoffer. Som følge af nevirapins udtalte hepatotoksicitet, som vil kunne forstærke bosentans hepatotoksicitet, frarådes denne kombination.

Hormonelle præventionsmidler: Samtidig administration af bosentan 125 mg to gange dagligt i 7 dage og en enkeltdosis af et oralt kontraceptionsmiddel, der indeholdt norethisteron 1 mg + ethinylestradiol 35 µg, reducerede AUC for norethisteron og ethinylestradiol med henholdsvis 14 % og 31 %. Reduktionen i eksponering var imidlertid op til henholdsvis 56 % og 66 % hos enkelte individer. Derfor er hormonelle præventionsmetoder alene, uanset administrationsmetoden (dvs. orale, injicérbare, transkutane eller implantable former), ikke anvendelige som pålidelige præventionsmetoder (se pkt. 4.4 og 4.6).

Warfarin: Ved samtidig administration af bosentan 500 mg to gange dagligt i 6 dage faldt plasmakoncentrationen af både S-warfarin (et CYP2C9-substrat) og R-warfarin (et CYP3A4-substrat)

med henholdsvis 29 % og 38 %. Klinisk erfaring med samtidig administration af bosentan og warfarin hos patienter med PAH medførte ingen klinisk relevante ændringer i International Normalized Ratio (INR) eller warfarindosis (*baseline* versus afslutning på de kliniske undersøgelser). Den hyppighed, med hvilken warfarindoser blev ændret i løbet af studierne på grund af ændringer i INR eller på grund af bivirkninger, var desuden omtrent den samme blandt bosentan- og placebo-behandlede patienter. Der kræves ingen dosisjustering for warfarin og tilsvarende orale antikoagulantia ved initiering af bosentan, men der anbefales en øget monitorering af INR, især i starten og i optitreringsperioden.

Simvastatin: Samtidig administration af bosentan 125 mg to gange dagligt i 5 dage medførte en reduktion af plasmakoncentrationen af simvastatin (et CYP3A4-substrat) og dets aktive β -hydroxysyremetabolit med henholdsvis 34 % og 46 %. Plasmakoncentrationen af bosentan påvirkedes ikke ved samtidig indgift af simvastatin. Monitorering af kolesterolniveauer og efterfølgende dosisjustering bør overvejes.

Ketoconazol: Samtidig administration i 6 dage af bosentan 62,5 mg to gange dagligt og ketoconazol, der er en stærk CYP3A4-inhibitor, medførte en stigning i plasmakoncentrationen af bosentan til ca. det dobbelte. En justering af STAYVEER-dosis anses ikke for at være nødvendig. Skønt det ikke er blevet påvist ved *in vivo* undersøgelser, forventes lignende forhøjede plasmakoncentrationer af bosentan med de andre potente CYP3A4-inhibitorer (som f.eks. itraconazol eller ritonavir). Ved kombination med en CYP3A4 inhibitor risikerer patienter med dårlig omsætning af CYP2C9 dog forøgede plasmakoncentrationer af bosentan, som kan være endnu højere og dermed føre til potentielt skadelige bivirkninger.

Epoprostenol: Begrænsede data fra en undersøgelse (AC-052-356, BREATHE-3) i hvilken 10 pædiatriske patienter fik kombinationen af bosentan og epoprostenol viser, at efter såvel enkelt som gentaget dosering var C_{max} og AUC-værdierne for bosentan af samme størrelsesorden hos patienter med eller uden kontinuerlig infusion af epoprostenol (se pkt. 5.1).

Sildenafil: Samtidig administration af bosentan 125 mg to gange dagligt (*steady-state*) og sildenafil 80 mg tre gange dagligt (ved *steady-state*) i 6 dage til raske forsøgspersoner resulterede i en reduktion i sildenafiles AUC på 63 % og en stigning i bosentans AUC på 50 %. Forsigtighed tilrådes ved samtidig administration.

Tadalafil: Bosentan (125 mg to gange dagligt) reducerede tadalafil (40 mg en gang dagligt) systemisk eksponering med 42 % og C_{max} med 27 % efter samtidig administration af flere doser. Tadalafil påvirkede ikke eksponeringen (AUC og C_{max}) af bosentan eller dets metabolitter.

Digoxin: Samtidig administration i 7 dage af bosentan 500 mg to gange dagligt og digoxin reducerede AUC, C_{max} og C_{min} for digoxin med henholdsvis 12 %, 9 % og 23 %. Mekanismen for denne interaktion kan være induktion af P-glykoprotein. Det er usandsynligt, at denne interaktion er klinisk relevant.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (teratogenicitet, embryotoksicitet; se pkt. 5.3). Der foreligger ingen pålidelige data vedr. brug af STAYVEER til gravide kvinder. Den potentielle risiko for mennesker kendes stadig ikke. STAYVEER er kontraindiceret under graviditet (se pkt. 4.3).

Kvinder i den fertile alder

Graviditet skal udelukkes, før der indledes behandling med STAYVEER hos kvinder i den fertile alder, og der skal gives passende rådgivning om pålidelige præventionsmetoder, samt pålidelig prævention skal være iværksat. Patienten og den ordinerende læge skal være opmærksom på, at STAYVEER, på grund af de mulige farmakokinetiske interaktioner, kan gøre de hormonale præventionsmetoder ineffektive (se pkt. 4.5). Kvinder i den fertile alder må derfor ikke anvende hormonale præventionsmetoder (inklusive orale, injicerbare, transkutane eller implantable former) som den eneste form for prævention, men skal anvende en supplerende eller en alternativ pålidelig form for prævention. Hvis der hos den individuelle patient er nogen som helst tvivl om, hvilken form for præventionsrådgivning der skal gives, bør rådgivning finde sted hos en gynækolog. Da hormonel prævention muligvis ikke er effektiv under behandling med STAYVEER, og også på grund af risikoen for at pulmonal hypertension forværres alvorligt under graviditet, anbefales det, at der udføres månedlige graviditetsprøver under STAYVEER-behandlingen for at opdage en graviditet tidligst muligt.

Amning

Data fra en case-rapport beskriver tilstedeværelsen af bosentan i human mælk i en lav koncentration. Der foreligger utilstrækkelige data om virkningen af bosentan på det ammede barn. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Amning frarådes under behandling med STAYVEER.

Fertilitet

Dyrestudier har vist testikulære virkninger (se pkt. 5.3). I et klinisk studie af bosentans indvirkning på testikelfunktionen hos mandlige PAH-patienter havde seks af de 24 deltagere (25 %) en reduktion i spermatozokoncentrationen på mindst 50 % i forhold til *baseline* efter 6 måneders behandling med bosentan. Baseret på disse resultater og prækliniske data kan det ikke udelukkes, at bosentan kan have en skadelig indvirkning på spermatogenesis hos mænd. Hos drengebørn kan det ikke udelukkes, at der på langt sigt er en indvirkning på fertiliteten efter behandling med bosentan.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der er ikke udført specifikke studier af STAYVEERS direkte virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Dog kan STAYVEER medføre hypotension med symptomer som svimmelhed, tågesyn eller synkope, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

I 20 placebo-kontrollerede undersøgelser ved forskellige terapeutiske indikationer blev i alt 2 486 patienter behandlet med bosentan i daglige doser fra 100 mg til 2 000 mg, og 1 838 patienter blev behandlet med placebo. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 45 uger. Bivirkninger blev defineret som hændelser, der forekom hos mindst 1 % af de patienter, som fik bosentan, og med en hyppighed der var mindst 0,5 % større end med placebo. De hyppigst rapporterede bivirkninger er hovedpine (11,5 %), ødem/væskeretention (13,2 %), unormal leverfunktionstest (10,9 %) og anæmi/fald i hæmoglobin (9,9 %).

Behandling med bosentan har været associeret med dosisafhængig stigning i leveraminotransferaser og fald i hæmoglobinkoncentration (se pkt. 4.4.).

Bivirkninger fra 20 placebokontrollerede studier og erfaringer med bosentan efter markedsføring er inddelt efter hyppighed i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne rangeret efter, hvor alvorlige de er. Der blev ikke observeret klinisk relevante forskelle i bivirkningerne i de samlede data i forhold til de godkendte indikationer.

Systemorganklasse	Hypighed	Bivirkning
Blod og lymfesystem	Almindelig	Anæmi, nedsat hæmoglobin (se pkt. 4.4)
	Ikke kendt	Anæmi eller nedsat hæmoglobin, der kræver transfusion af røde blodlegemer ¹
	Ikke almindelig	Trombocytopeni ¹
	Ikke almindelig	Neutropeni, leukopeni ¹
Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhedsreaktioner (herunder dermatitis, pruritus og udslæt) ²
	Sjælden	Anafylaksi og/eller angioødem ¹
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine ³
	Almindelig	Synkope ^{1,4}
Øjne	Ikke kendt	Tågesyn ¹
Hjerte	Almindelig	Palpitationer ^{1,4}
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Rødme
	Almindelig	Hypotension ^{1,4}
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Tilstoppet næse ¹
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Gastroøsofageal refluks sygdom Diarré
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Unormal leverfunktionstest (se pkt. 4.4)
	Ikke almindelig	Forhøjede aminotransferaser i forbindelse med hepatitis (herunder mulig forværring af underliggende hepatitis) og/eller gulsot ¹ (se pkt. 4.4)
	Sjælden	Levercirrose, leversvigt ¹
Hud og subkutane væv	Almindelig	Erythem
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Ødem, væskeretention ⁵

¹ Data stammer fra erfaringer efter markedsføring. Hyppigheder er baseret på statistisk modellering af data fra placebokontrollerede kliniske forsøg.

² Der har været rapporteret overfølsomhedsreaktioner hos 9,9 % af patienterne behandlet med bosentan og hos 9,1 % af patienterne behandlet med placebo.

³ Hovedpine blev rapporteret hos 11,5 % af patienterne behandlet med bosentan og 9,8 % af patienterne behandlet med placebo.

⁴ Disse typer reaktioner kan også relateres til den underliggende sygdom.

⁵ Ødem eller væskeretention blev rapporteret hos 13,2 % af patienterne behandlet med bosentan og 10,9 % af patienterne behandlet med placebo.

Hos patienter med flere andre sygdomme og i behandling med andre lægemidler har der i perioden efter markedsføring været rapporteret sjældne tilfælde af uforklarlig levercirrose efter langvarig behandling med STAYVEER. Der har ligeledes været sjældne rapporter om leversvigt. Disse tilfælde understreger betydningen af nøje overholdelse af månedlig monitorering af leverfunktionen under behandling med STAYVEER (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Ikke-kontrollerede kliniske studier med pædiatriske patienter

Sikkerhedsprofilen i det første pædiatriske, ikke-kontrollerede studie udført med den filmovertrukne tablet (BREATHE-3; n = 19, gennemsnitsalder 10 år [interval 3-15 år], open-label behandling med bosentan 2 mg/kg legemsvægt to gange dagligt; 12-ugers behandlingsvarighed) var sammenlignelig med den, der blev observeret i de pivotale studier med voksne patienter med PAH. I BREATHE-3 var de hyppigste bivirkninger ansigtsrødme (21 %), hovedpine og unormal leverfunktionstest (begge 16 %).

En samlet analyse af ikke-kontrollerede pædiatriske studier udført hos PAH-patienter med bosentan 32 mg dispergible tabletter (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extension) omfattede i alt 100 børn, der blev behandlet med bosentan 2 mg/kg to gange dagligt (n = 33), 2 mg/kg tre gange dagligt (n = 31) eller 4 mg/kg to gange dagligt (n = 36). Ved inklusion var seks patienter mellem 3 måneder og 1 år, 15 børn var mellem 1 år og under 2 år, og 79 børn var mellem 2 og 12 år. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 71,8 uger (interval 0,4-258 uger).

Sikkerhedsprofilen i denne samlede analyse af ikke-kontrollerede pædiatriske studier var sammenlignelig med den sikkerhedsprofil, der blev set i pivotalstudierne hos voksne patienter med PAH, med undtagelse af infektioner, som blev indberettet hyppigere end hos voksne (69,0 % kontra 41,3 %). Denne forskel i infektionshyppighed kan til dels skyldes den længere gennemsnitlige behandlingseksposering i den pædiatriske gruppe (median 71,8 uger) i forhold til den voksne gruppe (median 17,4 uger). De hyppigste bivirkninger var infektioner i øvre luftveje (25 %), pulmonal (arteriel) hypertension (20 %), nasopharyngitis (17 %), pyreksi (15 %), opkastning (13 %), bronchitis (10 %), abdominalsmerter (10 %) og diarré (10 %). Der var ingen relevant forskel i bivirkningshyppigheden hos patienter over og under 2 år, men dette er imidlertid baseret på bare 21 børn under 2 år, herunder 6 patienter i alderen 3 måneder til 1 år. Bivirkninger i form af leverabnormiteter og anæmi/hæmoglobinreduktion indtrådte hos henholdsvis 9 % og 5 % af patienterne.

I et randomiseret, placebokontrolleret studie udført hos PPHN-patienter (FUTURE-4) blev i alt 13 nyfødte behandlet med bosentan dispergible tabletter i en dosis på 2 mg/kg to gange dagligt (8 patienter fik placebo). Den gennemsnitlige varighed af bosentan- og placebobehandlingen var henholdsvis 4,5 dage (interval 0,5-10,0 dage) og 4,0 dage (interval 2,5-6,5 dage). De hyppigste bivirkninger hos de bosentan- og placebobehandlede patienter var henholdsvis anæmi eller hæmoglobinreduktion (7 og 2 patienter), generaliseret ødem (3 og 0 patienter) og opkastning (2 og 0 patienter).

Abnorme laboratorieværdier

Abnorme værdier ved leverfunktionstest

I det kliniske program forekom dosisafhængige stigninger i leveraminotransferaser generelt inden for de første 26 uger af behandlingen, i reglen udviklet gradvist og hovedsageligt asymptomatisk. I post-marketingperioden blev der rapporteret om sjældne tilfælde af levercirrose og leversvigt.

Mekanismen for denne bivirkning er uklar. Disse forøgelser af aminotransferaser kan reverseres spontant, når behandlingen fortsættes med vedligeholdelsesdoser af STAYVEER eller efter dosisreduktion, men afbrydelse eller ophør kan være nødvendig (se pkt. 4.4).

I de 20 integrerede placebokontrollerede undersøgelser blev der observeret stigninger i leveraminotransferaser ≥ 3 x ULN hos 11,2 % af de patienter, der fik bosentan mod 2,4 % af de patienter, der fik placebo. Der blev set stigninger til ≥ 8 x ULN hos 3,6 % af de bosentanbehandlede patienter og hos 0,4 % af de placebobehandlede patienter. Stigninger i aminotransferaser blev associeret med forhøjet bilirubin (≥ 2 x ULN) uden tegn på biliær obstruktion hos 0,2 % (5) af patienterne på bosentan og hos 0,3 % (6) af patienterne på placebo.

I den samlede analyse af 100 PAH-børn fra de ikke-kontrollerede pædiatriske studier FUTURE 1/2 og FUTURE 3/Extension blev der set stigning i leveraminotransferaser til $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 2 % af patienterne.

I FUTURE-4-studiet, der omfattede 13 nyfødte med PPHN, der blev behandlet med bosentan 2 mg/kg to gange dagligt i under 10 dage (interval 0,5-10,0 dage), var der ingen tilfælde af leveraminotransferaser $\geq 3 \times \text{ULN}$ under behandlingen, men der indtrådte ét tilfælde af hepatitis 3 dage efter, bosentanbehandlingen var afsluttet.

Hæmoglobin

I de placebokontrollerede studier med voksne blev der rapporteret et fald i hæmoglobinkoncentrationen til under 10 g/dl fra *baseline* hos 8,0 % af de patienter, som fik bosentan, og hos 3,9 % af de patienter, som fik placebo (se pkt. 4.4).

I den samlede analyse af 100 PAH-børn fra de ikke-kontrollerede pædiatriske studier FUTURE 1/2 og FUTURE 3/Extension blev der set et fald i hæmoglobinkoncentrationen fra *baseline* til under 10 g/dl hos 10,0 % af patienterne. Der var ingen fald til under 8 g/dl.

I FUTURE-4-studiet oplevede 6 ud af 13 bosentanbehandlede nyfødte med PPHN et fald i hæmoglobin fra en værdi inden for referenceområdet ved *baseline* til et niveau under den nedre normalgrænse under behandlingen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Bosentan er blevet indgivet som en enkeltdosis på op til 2 400 mg hos raske frivillige og op til 2 000 mg/dag i 2 måneder hos patienter, der led af en anden sygdom end pulmonal hypertension. Den mest almindelige bivirkning var hovedpine i mild til moderat grad.

Massiv overdosering kan muligvis medføre udtalt hypotension, som kræver aktiv støtte af hjerte-kar-systemet. I perioden efter markedsføring blev der rapporteret ét tilfælde med en overdosis på 10 000 mg bosentan, som blev taget af en ung mandlig patient. Han havde symptomer som kvalme, opkastning, hypotension, svimmelhed, svedtendens og sløret syn. Han kom sig fuldstændig inden for 24 timer, hvor blodtrykket blev understøttet. OBS: Bosentan kan ikke fjernes ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antihypertensiva, ATC-kode: C02KX01

Virkningsmekanisme

Bosentan er en dobbelt endothelinreceptoragonist (ERA) med affinitet til både endothelin A- og B- (ET_A- og ET_B-) receptorer. Bosentan nedsætter både den pulmonale og systemiske vaskulære modstand, hvilket forøger hjertets minutvolumen, uden at hjertefrekvensen øges.

Neurohormonet endothelin-1 (ET-1) er en af de mest potente vasokonstriktorer, der kendes, og kan også fremme fibrose, celleproliferation, hjertehypertrofi og remodellering og er pro-inflammatorisk.

Disse effekter formidles af endothelinbindinger til ET_A- og ET_B-receptorer i endothelium og vaskulære, glatte muskelceller. ET-1 koncentrationer i væv og plasma er forhøjede ved flere kardiovaskulære sygdomme og bindevævssygdomme, inklusive PAH, sklerodermi, akut og kronisk hjerteinsufficiens, myokardieiskæmi, systemisk hypertension og aterosklerose, hvilket kunne tyde på, at ET-1 spiller en patogen rolle i forbindelse med disse sygdomme. Ved PAH og hjerteinsufficiens er der ved fravær af endothelin receptorantagonisme en stærk sammenhæng mellem forhøjede ET-1-koncentrationer og sygdommens sværhedsgrad og prognoser.

Bosentan konkurrerer med bindingen af ET-1 og andre ET-peptider til både ET_A- og ET_B-receptorer med en lidt højere affinitet til ET_A-receptorer ($K_i = 4,1\text{--}43$ nanomolær) end til ET_B-receptorer ($K_i = 38\text{--}730$ nanomolær). Bosentan er en specifik antagonist til ET-receptorer og bindes ikke til andre receptorer.

Virkning

Dyremodeller

I dyremodeller med pulmonal hypertension medførte vedvarende peroral indgift af bosentan en reduktion i pulmonal vaskulær modstand og en reversion af pulmonal vaskulær hypertrofi og højre ventrikel hypertrofi. I en dyremodel for lungefibrose nedsatte bosentan collagenaflejringen i lungerne.

Virkning hos voksne patienter med pulmonal arteriel hypertension

To randomiserede, dobbeltblinde, multicenter og placebokontrollerede studier er blevet udført på 32 (undersøgelse AC-052-351) og 213 (undersøgelse AC-052-352, BREATHE-1) voksne patienter med WHO funktionsklasse III–IV PAH (primær pulmonal hypertension eller pulmonal hypertension sekundært til hovedsageligt sklerodermi). Efter behandling med bosentan 62,5 mg to gange dagligt i 4 uger var vedligeholdelsesdoserne i disse studier på 125 mg to gange dagligt i AC-052-351 og 125 mg to gange dagligt og 250 mg to gange dagligt i AC-052-352.

Bosentan blev givet som supplement til patienternes aktuelle behandling, som kunne bestå af en kombination af antikoagulantia, vasodilatorer (fx. calciumantagonister), diuretika, oxygen og digoxin, men ikke eprostamol. Kontrollen bestod af placebo plus aktuell behandling.

Det primære slutpunkt for hver undersøgelse var en ændring i 6-minutters gangdistance ved 12 uger for den første undersøgelse og 16 uger for den anden undersøgelse. I begge studier resulterede behandlingen med bosentan i en signifikant forbedring af arbejdskapaciteten. Den placebokorrigerede forøgelse i gangdistance i sammenligning med initialværdierne var henholdsvis 76 meter ($p = 0,02$; t-test) og 44 meter ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U test) ved det primære slutpunkt for hvert studie. Forskellene mellem de to grupper på 125 mg to gange dagligt og 250 mg to gange dagligt var ikke statistisk signifikante, men der var en tendens til forbedret arbejdskapacitet i den gruppe, der blev behandlet med 250 mg to gange dagligt.

Forbedringen i gangdistance var mærkbar efter 4 ugers behandling og helt tydelig efter 8 ugers behandling og blev opretholdt i op til 28 uger ved en dobbeltblind behandling i en undergruppe af patientpopulationen.

I en retrospektiv respondensanalyse baseret på ændringen i gangdistance, WHO funktionsklasse og dyspnø hos de 95 patienter, som var randomiseret til bosentan 125 mg to gange daglig i de placebokontrollerede studier, blev det observeret, at i uge 8 havde 66 patienter forbedrede resultater, 22 var stabiliseret, og 7 havde forringede resultater. Ud af de 22 patienter, der var stabiliseret i uge 8, viste 6 forbedringer i uge 12/16, og 4 havde dårligere resultater sammenlignet med udgangspunktet. Ud af de 7 patienter, som havde dårligere resultater i uge 8, havde 3 forbedrede resultater i uge 12/16, og 4 dårligere resultater sammenlignet med basalniveau.

Invasive hæmodynamiske parametre blev kun vurderet i den første undersøgelse. Behandling med bosentan førte til en signifikant forøgelse af hjerteindeks som var forbundet med en signifikant

nedsættelse af det pulmonale arterielle tryk, pulmonal vaskulær modstand og gennemsnitligt tryk i højre atrium.

Bosentanbehandlingen reducerede symptomerne på PAH. Dyspnømålinger under gangtest viste en forbedring hos patienter, der blev behandlet med bosentan. I AC-052-352 studiet blev 92 % af de 213 patienter klassificeret ud fra initialværdier som WHO funktionsklasse III og 8 % som funktionsklasse IV. Behandlingen med bosentan forbedrede WHO funktionsklasse hos 42,4 % af patienterne (placebo 30,4 %). Den totale ændring i WHO funktionsklasser i løbet af begge studier var signifikant bedre blandt patienter, der blev behandlet med bosentan, end blandt patienter, der fik placebo. Behandling med bosentan var forbundet med en signifikant reduktion i forekomsten af klinisk forværring i sammenligning med placebo ved 28 uger (henholdsvis 10,7 % imod 37,1 %; $p = 0,0015$).

I et randomiseret, dobbeltblindt, multi-center, placebokontrolleret studie (AC-052-364 [EARLY]), 185 PAH fik patienter i WHO funktionsklasse II (gennemsnitlig *baseline* 435 meter i 6 minutters gangdistance) 62,5 mg bosentan to gange dagligt i 4 uger efterfulgt af 125 mg to gange dagligt ($n = 93$) eller placebo ($n = 92$) i 6 måneder. Inkluderede patienter var PAH-behandlingsnaive ($n = 156$) eller på en stabil dosis sildenafil ($n = 29$). De to primære endepunkter var den procentvise ændring fra *baseline* i pulmonal vaskulær modstand (PVR) og ændring fra *baseline* ved tilbagelagt afstand i 6 minutters gangdistance i forhold til 6. måned versus placebo. Tabellen nedenfor viser den forud specificerede protokolanalyse.

	PVR (dyn.sek/cm ⁵)		Tilbagelagt afstand i 6 minutters gangdistance (m)	
	Placebo (n = 88)	Bosentan (n = 80)	Placebo (n = 91)	Bosentan (n = 86)
Baseline (BL); gennemsnit (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Ændring fra BL; gennemsnit (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Behandlingseffekter	-22,6 %		19	
95 % CL	-34, -10		-4, 42	
P-værdi	< 0,0001		0,0758	

CL = konfidensgrænse; PVR = pulmonal vaskulær modstand; SD = standardafvigelse

Behandling med bosentan var associeret med en reduktion i hastigheden af klinisk forværring defineret som en kombination af symptomatisk progression, hospitalsindlæggelse for PAH og død sammenlignet med placebo (proportional reduktion i risiko på 77 %, 95 % konfidensinterval [CI] 20-94 %, $p = 0,0114$). Målet for behandlingseffekten var drevet af en forbedring i komponenten symptomatisk progression. Der var én hospitalsindlæggelse som følge af forværring af PAH i bosentangruppen og tre hospitalsindlæggelser i placebogruppen. Kun et dødsfald forekom i hver behandlingsgruppe i de 6 måneder det dobbeltblinde forsøg varede, og derfor kan der ikke drages konklusioner med hensyn til overlevelse.

Langtidsdata blev genereret fra alle 173 patienter, som blev behandlet med bosentan i den kontrollerede fase, og/eller som skiftede fra placebo til bosentan i den åbne forlængelsesfase af EARLY-studiet. Den gennemsnitlige eksponeringsvarighed for bosentan-behandling var $3,6 \pm 1,8$ år (op til 6,1 år), og 73 % af patienter blev behandlet i mindst 3 år og 62 % i mindst 4 år. Patienterne kunne om nødvendigt få supplerende PAH-behandling i det open-label forlængelsesstudie. Størstedelen af patienterne havde diagnosen idiopatisk eller arvelig PAH (61 %). Totalt forblev 78 % af patienterne i WHO funktionsklasse II. Kaplan-Meier-estimer for overlevelse var henholdsvis 90 % og 85 % 3 og 4 år efter behandlingsstart. På samme tidspunkter var 88 % og 79 % stadig fri for forværring af PAH (defineret som død uanset årsag, lungetransplantation, atrieseptostomi eller påbegyndt intravenøs eller subkutan behandling med prostanoider). De relative bidrag fra tidligere placebobehandling i den dobbeltblinde fase og fra anden medicinering indledt i den åbne forlængelsesperiode kendes ikke.

I et prospektivt multicenter, randomiseret, dobbelblinded, placebokontrolleret studie (AC-052-405 [BREATHE-5]) fik patienter med PAH WHO funktionsklasse III og Eisenmenger fysiologi associeret med kongenit hjertesygdom bosentan 62,5 mg to gange dagligt i 4 uger, herefter 125 mg to gange dagligt i yderligere 12 uger (n = 37, af hvilke 31 havde en overvejende højre mod venstre tovejs-shunt). Det primære formål var at vise, at bosentan ikke forværrer hypoxæmi. Efter 16 uger var den gennemsnitlige iltmætning øget i bosentan gruppen med 1,0 % (95 % CI; -0,7-2,8 %) sammenlignet med placebo gruppen (n = 17), hvilke viste, at bosentan ikke forværrer hypoxæmi. Den gennemsnitlige pulmonale vaskulære modstand var signifikant reduceret i bosentan gruppen (med en overvejende virkning observeret i subgruppen af patienter med tovejs intrakardiel shunt). Efter 16 uger var den gennemsnitlige placebokorrigerede øgning i 6 minutters gangdistance, 53 meter (p = 0,0079), hvilket afspejler forbedring i arbejdskapaciteten. Seksogtyve patienter fortsatte med at få bosentan i den 24-ugers åbne forlængelsesfase (AC-052-409) af BREATHE-5-studiet (middelvarighed af behandlingen = 24,4 ± 2,0 uger), og generelt blev virkningen opretholdt.

Et åbent, non-komparativt studie (AC-052-362 [BREATHE-4]) blev udført med 16 patienter med WHO funktionsklasse III PAH associeret med hiv-infektion. Patienterne blev behandlet med bosentan 62,5 mg to gange dagligt i 4 uger efterfulgt af 125 mg to gange dagligt i yderligere 12 uger. Efter 16 ugers behandling var der signifikante forbedringer fra udgangsværdier for arbejdskapacitet: Den gennemsnitlige øgning i 6 minutters gangdistance +91,4 m fra 332,6 m i gennemsnit ved udgangsværdier (p < 0,001). Der kan ikke drages nogen formel konklusion med hensyn til virkningen af bosentan på virkningen af antiretrovirale lægemidler (se også pkt. 4.4).

Der foreligger ingen studier med formålet at vise fordelagtige virkninger af behandling med STAYVEER på overlevelse. Vitalstatus over længere tid for alle 235 patienter, som blev behandlet med bosentan, blev imidlertid noteret, i de to pivotale placebo-kontrollerede studier (AC-052-351 og AC-052-352) og/eller deres to ukontrollerede, open-label forlængelser. Den gennemsnitlige varighed for eksponering for bosentan var 1,9 år ± 0,7 år; (min: 0,1 år; max: 3,3 år) og patienterne blev observeret i gennemsnitligt 2,0 ± 0,6 år. Størstedelen af patienterne blev diagnosticeret som primær pulmonal hypertension (72 %) og var i WHO funktionsklasse III (84 %). I denne samlede population var Kaplan-Meier estimerede vedrørende overlevelse 93 % og 84 % henholdsvis 1 og 2 år efter behandlingsstart med bosentan. Overlevelsesestimererne var lavere i subgruppen af patienter med PAH sekundært til systemisk sklerose. Estimererne kan have været påvirket af initieringen af epoprostenol behandling hos 43/235 patienter.

Studier udført hos børn med pulmonal arteriel hypertension

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan filmovertrukne tabletter blev evalueret i et åbent ikke-kontrolleret studie med 19 pædiatriske patienter med PAH i alderen 3 til 15 år. Dette studie var primært designet som et farmakokinetisk studie (se pkt. 5.2). Patienterne havde primær pulmonal hypertension (10 patienter) eller PAH relateret til kongenit hjertesygdom (9 patienter) og var i WHO-funktionsklasse II (n = 15, 79 %) eller III (n = 4, 21 %) ved *baseline*. Patienterne blev delt i tre grupper afhængigt af legemsvægt og fik administreret bosentan i en dosis på cirka 2 mg/kg to gange dagligt i 12 uger. Halvdelen af patienterne i hver gruppe var allerede i behandling med intravenøs epoprostenol og epoprostenoldosis var uændret i hele studiets forløb.

Hæmodynamikken blev målt hos 17 patienter. Middelstigningen fra basalniveau ved hjerteindeks var 0,5 l/min/m², gennemsnitligt fald i gennemsnitligt pulmonalt arterielt tryk var 8 mmHg, og gennemsnitligt fald i PVR var 389 dyn·sec·cm⁻⁵. Disse hæmodynamiske forbedringer fra basalniveau var ens både med og uden samtidig administration af epoprostenol. Ændringer i parametre ved motionstest efter 12 uger sammenlignet med udgangsværdierne var meget variable og ingen var signifikante.

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

FUTURE 1 var et åbent, ikke-kontrolleret studie med dispergible bosentantabletter, der blev administreret som en vedligeholdelsesdosis på 4 mg/kg to gange dagligt hos 36 patienter i alderen 2 til 11 år. Studiet var primært designet som et farmakokinetisk studie (se pkt. 5.2). Ved *baseline* havde

patienterne idiopatisk (31 patienter [86 %]) eller familiær (5 patienter [14 %]) PAH og var i WHO-funktionsklasse II (n = 23, 64 %) eller III (n = 13, 36 %). I FUTURE 1-studiet var den gennemsnitlige eksponering for studiebehandlingen 13,1 uger (interval: 8,4 til 21,1). 33 af disse patienter fik fortsat behandling med bosentan dispergible tabletter i en dosis på 4 mg/kg to gange dagligt i den ikke-kontrollerede forlængelsesfase FUTURE 2 med en gennemsnitlig samlet behandlingsvarighed på 2,3 år (interval: 0,2 til 5,0 år). I FUTURE 1 fik 9 patienter epoprostenol ved *baseline*. 9 patienter blev nyopstartet på PAH-specifik medicinering under studiet. Kaplan-Meier-estimatet (hændelsesfri) for forværring af PAH (død, lungetransplantation eller hospitalsindlæggelse på grund af PAH-forværring) efter 2 år var 78,9 %. Kaplan-Meier-estimatet for samlet overlevelse efter 2 år var 91,2 %.

FUTURE 3 (AC-052-373)

I dette åbne, randomiserede studie med bosentan 32 mg dispergible tabletter blev 64 børn med stabil PAH i alderen 3 måneder til 11 år randomiseret til 24 ugers behandling med bosentan 2 mg/kg to gange dagligt (n = 33) eller 2 mg/kg tre gange dagligt (n = 31). 43 (67,2 %) var ≥ 2 år til 11 år, 15 (23,4 %) var mellem 1 og 2 år, og 6 (9,4 %) var mellem 3 måneder og 1 år. Studiet var primært designet som et farmakokinetisk studie (se pkt. 5.2), og virkningsendepunkterne var kun eksplorative. PAH-ætiologien i henhold til Dana-pointklassifikation omfattede idiopatisk PAH (46 %), arvelig PAH (3 %), PAH relateret til korrigerende hjertekirurgi (38 %) og PAH relateret til kongenit hjertesygdom forbundet med systemiske-til-pulmonale shunts, herunder Eisenmengers syndrom (13 %). Patienterne var i WHO-funktionsklasse I (n = 19, 29 %), II (n = 27, 42 %) eller III (n = 18, 28 %) ved opstart af studiebehandlingen. Ved inklusionen i studiet var patienterne i behandling med PAH-medicin (hyppigst med phosphodiesterase type-5-hæmmer [sildenafil] alene [35,9 %], bosentan alene [10,9 %] eller en kombination af bosentan, iloprost og sildenafil [10,9 %]), og de fortsatte deres PAH-behandling under studiet.

Ved studiestarten fik under halvdelen af de inkluderede patienter (45,3 % [29/64]) behandling med bosentan alene uden anden PAH-medicin. 40,6 % (26/64) fortsatte med bosentan som monoterapi i de 24 uger med studiebehandling uden at opleve PAH-forværring. Analysen af den totale inkluderede population (64 patienter) viste, at størstedelen som minimum forblev stabile (dvs. uden forværring), baseret på en ikke-pædiatrisk-specifik vurdering af WHO-funktionsklasse (97 % to gange dagligt, 100 % tre gange dagligt) og lægens samlede kliniske vurdering (94 % to gange dagligt, 93 % tre gange dagligt) i behandlingsperioden. Kaplan-Meier-estimatet (hændelsesfri) for forværring af PAH (død, lungetransplantation eller hospitalsindlæggelse på grund af PAH-forværring) efter 24 uger var hhv. 96,9 % og 96,7 % i grupperne med dosering to gange dagligt og tre gange dagligt.

Der var ingen evidens for nogen klinisk fordel ved 2 mg/kg tre gange dagligt i forhold til 2 mg/kg to gange dagligt.

Studie udført hos nyfødte med persisterende pulmonal hypertension hos nyfødte (PPHN)

FUTURE 4 (AC-052-391)

Dette var et dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret studie udført hos præmature og fuldbårne nyfødte (gestationsalder 36-42 uger) med PPHN. Patienter med suboptimalt respons på inhaleret nitrogenmonoxid (iNO) til trods for mindst 4 timers kontinuerlig behandling blev behandlet med bosentan dispergible tabletter i en dosis på 2 mg/kg to gange dagligt (n = 13) eller placebo (n = 8) via nasogastrisk sonde som tillægsbehandling til iNO, indtil de var fuldstændigt afvænnet fra iNO, eller indtil behandlingssvigt (defineret som behov for ekstrakorporal membranoxxygenering [EMCO] eller opstart af anden pulmonal vasodilatator), og i højst 14 dage.

Den gennemsnitlige eksponering for studiebehandlingen var 4,5 (interval: 0,5-10,0) dage i bosentangruppen og 4,0 (interval: 2,5-6,5) dage i placebogruppen.

Resultaterne viste ingen yderligere gavnlige virkning af bosentan i denne population:

- Den gennemsnitlige tid til komplet afvænnelse fra iNO var 3,7 dage (95 % konfidensgrænser [CLs] 1,17; 6,95) med bosentan og 2,9 dage (95 % CLs 1,26; 4,23) med placebo (p = 0,34).

- Den gennemsnitlige tid til komplet afvænnelse fra mekanisk ventilation var 10,8 dage (95 % CLs 3,21; 12,21 dage) med bosentan og 8,6 dage (95 % CLs 3,71; 9,66) med placebo ($p = 0,24$).
- En patient i bosentangruppen fik konstateret behandlingssvigt (behov for EMCO iht. protokoldefinitionen) på baggrund af stigende oxygeneringsindekssværdier i løbet af 8 timer efter den første dosis af studielægemidlet. Denne patient kom sig i løbet af opfølgingsperioden på 60 dage.

Kombination med epoprostenol

Kombinationen af bosentan og epoprostenol er undersøgt i to undersøgelser: AC-052-355 (BREATHE-2) og AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 var et multicenter, randomiseret dobbeltblindt parallelgruppestudie af bosentan sammenlignet med placebo hos 33 patienter med alvorlig PAH, som var i samtidig behandling med epoprostenol. AC-052-356 var et åbent, ikke-kontrolleret studie. 10 ud af de 19 pædiatriske patienter fik samtidig behandling med bosentan og epoprostenol i de 12 uger, studiet varede. Kombinationens sikkerhedsprofil var ikke forskellig fra den, der forventedes fra hver enkelt komponent, og kombinationsbehandlingen var veltålt hos børn og voksne. Den kliniske fordel ved kombinationsbehandling er ikke vist.

Systemisk sklerose med fingersårssygdom

Der er udført to randomiserede, dobbeltblinde, multicenter, placebokontrollerede studier med henholdsvis 122 (studie AC-052-401 [RAPIDS-1]) og 190 (studie AC-052-331 [RAPIDS-2]) voksne patienter med systemisk sklerose og fingersårssygdom (enten akutte fingersår eller fingersår i anamnesen inden for det foregående år). I studie AC-052-331 skulle patienter have haft mindst et fingersår i nyligt udbrud, og i begge studier havde 85 % af patienterne akutte fingersår ved basalniveau. Efter 4 ugers behandling med bosentan 62,5 mg to gange dagligt var vedligeholdelsesdosis i begge studier 125 mg to gange dagligt. Varigheden af den dobbeltblinde behandling var 16 uger i studie AC-052-401 og 24 uger i studie AC-052-331.

Igangværende medicinsk behandling for systemisk sklerose og fingersår blev tilladt, hvis disse var konstante i mindst 1 måned før påbegyndelse af behandlingen og under det dobbeltblinde studie.

Antallet af nye fingersår fra basalniveau til afslutningen af studiet var det primære mål i begge studier. Behandling med bosentan resulterede i færre nye fingersår i behandlingens varighed sammenlignet med placebo. I studie AC-052-401 udviklede patienter i bosentan-gruppen i løbet af de 16 uger dobbeltblind behandling gennemsnitligt 1,4 nye fingersår vs. 2,7 nye fingersår i placebogruppen ($p = 0,0042$). I studie AC-052-331 var de tilsvarende tal i løbet af 24 ugers dobbeltblind behandling henholdsvis 1,9 vs. 2,7 nye fingersår ($p = 0,0351$). I begge studier var det mindre sandsynligt at patienter, som blev behandlet med bosentan, udviklede flere nye fingersår i løbet af studiet, og det tog længere tid at udvikle hvert af disse nye fingersår hos disse end hos patienter behandlet med placebo. Virkningen af bosentan på reduktion af antallet af nye fingersår var mere udtalt hos patienter med mange fingersår.

Ingen af studierne påviste virkning af bosentan på heling af fingersår.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af bosentan er hovedsagelig vist hos raske individer. Begrænsede data fra patienter viser, at eksponeringen for bosentan hos voksne patienter med PAH er ca. 2 gange højere end hos voksne, raske individer.

Hos raske individer udviser bosentan dosis- og tidsafhængig farmakokinetik. Clearance og distributionsvolumen falder med forøgede intravenøse doser og forøges med tiden. Efter peroral indgift er den systemiske eksponering proportional med doser op til 500 mg. Ved højere perorale doser forøges C_{max} og AUC mindre end proportionalt med dosis.

Absorption

Hos raske individer er bosentans absolutte biotilgængelighed omkring 50 % og påvirkes ikke af føde. Den maksimale plasmakoncentration opnås inden for 3–5 timer.

Fordeling

Bosentan har en høj bindingsgrad (> 98 %) til plasmaproteiner, især albumin. Bosentan penetrerer ikke erythrocytter.

Et distributionsvolumen (V_{ss}) på ca. 18 liter blev konstateret efter en intravenøs dosis på 250 mg.

Biotransformation og elimination

Efter en enkelt intravenøs dosis på 250 mg var clearance 8,2 l/t. Den terminale eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) er 5,4 timer.

Efter gentagne doser falder plasmakoncentrationerne af bosentan gradvist til 50–65 % af de koncentrationer, som observeres efter administration af en enkeltdosis. Dette fald skyldes sandsynligvis en autoinduktion af metaboliserende leverenzymmer. *Steady-state* tilstande opnås inden for 3–5 dage.

Bosentan elimineres gennem galden efter metabolisering i leveren via cytochrom P450-isoenzymmer CYP2C9 og CYP3A4. Mindre end 3 % af en indgiven peroral dosis genfindes i urinen.

Bosentan danner tre metabolitter, og kun en af disse er farmakologisk aktiv. Denne metabolit udskilles hovedsagelig uomdannet via galden. Hos voksne patienter er eksponeringen for den aktive metabolit større end hos raske individer. Hos patienter med konstateret cholestase kan eksponeringen for den aktive metabolit være forhøjet.

Bosentan har en fremmede effekt på CYP2C9 og CYP3A4 og muligvis også på CYP2C19 og P-glykoprotein. *In vitro* inhiberer bosentan galdesalt-eksportpumpen i hepatocyt kulturer.

In vitro- data påviste, at bosentan ikke havde nogen relevant inhiberende virkning på de CYP-isoenzymmer, som blev testet (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 og 3A4). Bosentan forventes derfor ikke at forøge plasmakoncentrationerne af lægemidler, som metaboliseres af disse isoenzymer.

Farmakokinetik i særlige populationer

Baseret på det undersøgte område for hver variabel forventes bosentans farmakokinetik ikke at blive påvirket af køn, legemsvægt, race eller alder i den voksne population i væsentlig grad.

Børn

Farmakokinetikken er blevet undersøgt hos pædiatriske patienter i 4 kliniske studier (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 og FUTURE-4; se pkt. 5.1). På grund af begrænsede data fra børn under 2 år er farmakokinetikken endnu ikke tilstrækkeligt klarlagt i denne alderskategori.

I studie AC-052-356 (BREATHE-3) blev farmakokinetikken af oral enkeltdosis og gentagne doser bosentan som filmovertrukne tabletter undersøgt hos 19 børn i alderen fra 3 til 15 år med PAH, som fik en vægtbaseret dosis på 2 mg/kg to gange dagligt. I dette studie aftog eksponeringen for bosentan over tid på en måde, der svarede til bosentans kendte autoinduktionsegenskaber. Middel AUC (CV%) værdier for bosentan hos pædiatriske patienter behandlet med 31,25, 62,5 eller 125 mg to gange dagligt var henholdsvis 3 496 (49), 5 428 (79) og 6 124 (27) ng t/ml, og var lavere end værdien 8 149 (47) ng t/ml, der blev set hos voksne patienter med PAH, som blev behandlet med 125 mg to gange dagligt. Ved *steady-state* er den systemiske eksponering hos pædiatriske patienter med en legemsvægt

på 10–20 kg, 20–40 kg og > 40 kg henholdsvis 43 %, 67 % og 75 % af den systemiske eksponering hos voksne.

I studie AC-052-365 (FUTURE 1) blev der administreret dispergible tabletter til 36 PAH-børn i alderen fra 2 til 11 år. Der blev ikke set dosisproportionalitet, idet *steady-state*-plasmakoncentrationerne af bosentan og AUC'erne var ens ved orale doser på 2 og 4 mg/kg (AUC_τ: 3 577 ng· t/ml og 3 371 ng t/ml for hhv. 2 mg/kg to gange dagligt og 4 mg/kg to gange dagligt). Den gennemsnitlige eksponering for bosentan hos disse pædiatriske patienter var cirka det halve af eksponering hos voksne patienter ved 125 mg to gange dagligt som vedligeholdelsesdosis, men viste en betydelig overlappning med eksponeringerne hos voksne.

I studie AC-052-373 (FUTURE 3), hvor der blev anvendt dispergible tabletter, var eksponeringen for bosentan hos de patienter, der blev behandlet med 2 mg/kg to gange dagligt, sammenlignelig med den eksponering, der blev set i FUTURE 1-studiet. I den samlede population (n = 31) resulterede 2 mg/kg to gange dagligt i en daglig eksponering på 8 535 ng t/ml; AUC_τ var 4 268 ng t/ml (CV 61 %). Hos patienter i alderen mellem 3 måneder og 2 år var den daglige eksponering 7 879 ng t/m; AUC_τ var 3 939 ng t/ml; (CV 72 %). Hos patienterne mellem 3 måneder og 1 år (n = 2) var AUC_τ 5 914 ng t/ml (CV 85 %), og hos patienter mellem 1 og 2 år (n = 7) var AUC_τ 3 507 ng t/ml (CV 70 %). Hos patienterne over 2 år (n = 22) var den daglige eksponering 8 820 ng t/ml; AUC_τ var 4 410 ng t/ml (CV 58 %). Administration af bosentan 2 mg/kg tre gange dagligt øgede ikke eksponeringen; den daglige eksponering var 7 275 ng t/ml (CV 83 %, n = 27).

Baseret på resultaterne fra BREATHE-3-, FUTURE-1- og FUTURE-3-studierne er det vist, at eksponering for bosentan når sit højeste niveau ved lavere doser hos pædiatriske patienter end hos voksne, og at højere doser end 2 mg/kg to gange dagligt (4 mg/kg to gange dagligt eller 2 mg/kg tre gange dagligt) ikke vil medføre en større eksponering for bosentan hos pædiatriske patienter.

I studie AC-052-391 (FUTURE 4) udført hos nyfødte steg bosentankoncentrationerne langsomt og kontinuerligt i løbet af det første doseringsinterval, hvilket resulterede i lav eksponering (AUC₀₋₁₂ i helblod: 164 ng t/ml, n = 11). Ved *steady-state* var AUC_τ i helblod 6 165 ng t/ml (CV 133 %, n = 7), hvilket svarer til den eksponering, der blev set hos voksne PAH-patienter, der fik 125 mg to gange dagligt, under hensyntagen til en blod/plasmafordelingsratio på 0,6.

Konsekvenserne af disse resultater med hensyn til hepatotoksicitet er ukendte. Køn og samtidig anvendelse af intravenøs epoprostenol havde ingen signifikant virkning på bosentans farmakokinetik.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A) er der ikke blevet observeret nogen relevante farmakokinetiske ændringer. *Steady-state*-AUC for bosentan var 9 % højere, og AUC for den aktive metabolit, Ro 48-5033, var 33 % højere hos patienter med let nedsat leverfunktion end hos raske voluntører.

Virningen af moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) på farmakokinetikken af bosentan og dets primære metabolit Ro 48-5033 er blevet undersøgt i et studie, der omfattede 5 patienter med pulmonal hypertension forbundet med portal hypertension og leverinsufficiens i Child-Pugh klasse B og 3 patienter med PAH af andre årsager og med normal leverfunktion. Hos patienterne med leverinsufficiens i Child-Pugh klasse B var bosentans gennemsnitlige (95 % CI) AUC ved *steady-state* 360 (212-613) ng t/ml, dvs. 4,7 gange højere, og det gennemsnitlige (95 % CI) AUC af den aktive metabolit Ro 48-5033 var 106 (58,4-192) ng t/ml, dvs. 12,4 gange højere end hos patienterne med normal leverfunktion (bosentan: gennemsnitligt [95 % CI] AUC: 76,1 [9,07-638] ng t/ml; Ro 48-5033: gennemsnitligt [95 % CI] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng t/ml). Selvom antallet af inkluderede patienter var begrænset og med høj variabilitet, indikerer disse data en udtalt stigning i eksponeringen for bosentan og dets primære metabolit Ro 48-5033 hos patienter med moderat leverinsufficiens (Child-Pugh klasse B).

Bosentans farmakokinetik er ikke undersøgt hos patienter med Child-Pugh klasse C nedsat leverfunktion. STAYVEER er kontraindiceret til patienter med moderat til svær leverinsufficiens, dvs. Child-Pugh klasse B eller C (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15–30 ml/min) faldt plasmakoncentrationer af bosentan med omkring 10 %. Plasmakoncentrationer af bosentanmetaboliter steg til omkring det dobbelte hos disse patienter i sammenligning med personer med normal nyrefunktion. Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen specifik klinisk erfaring med patienter, der er i dialyse. Baseret på fysisk-kemiske egenskaber og den høje proteinbindingsgrad forventes det ikke, at bosentan kan fjernes fra cirkulationen i betydeligt omfang ved dialyse (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

En 2-årig karcinogenicitetsundersøgelse med mus viste en øget kombineret forekomst af hepatocellulære adenomer og karcinomer hos hanmus, men ikke hos hunmus, ved plasmakoncentrationer på ca. 2 til 4 gange de plasmakoncentrationer, der blev opnået ved den terapeutiske dosis hos mennesker. Hos rotter medførte peroral administration af bosentan i 2 år en lille, signifikant stigning i den kombinerede forekomst af metastaserende skjoldbruskkirteladenomer og karcinomer hos hanrotter, men ikke hos hunrotter, ved plasmakoncentrationer på ca. 9 til 14 gange de plasmakoncentrationer, der blev opnået ved terapeutiske doser hos mennesker. Bosentan var negativ i tests for genotoksicitet. Der fandtes bevis på en let tyroid hormonel ubalance, som blev fremkaldt af bosentan hos rotter. Der fandtes dog intet bevis for at bosentan påvirker thyroideafunktionen (thyroxin, TSH) hos mennesker.

Virksomheden af bosentan på mitokondriefunktionen er ikke kendt.

Bosentan har vist sig at være teratogent hos rotter ved plasmakoncentrationer, der er mere end 1,5 gange højere end de plasmakoncentrationer, der blev opnået ved terapeutiske doser hos mennesker. Teratogene virkninger, herunder misdannelser af hoved og ansigt og de større kar, var dosisafhængige. Ligheden mellem det mønster for misdannelser, der er iagttaget i forbindelse med andre ET-receptorantagonister og hos ET-knockoutmus, indikerer, at der er tale om en klasseeffekt. Der bør tages passende forholdsregler for kvinder i den fertile alder (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.6).

Udvikling af testikulær tubulær atrofi og nedsat fertilitet er blevet forbundet med kronisk administration af endothelinreceptorantagonister hos gnavere.

Ved fertilitetsundersøgelser hos han- og hunrotter blev der ikke observeret nogen indflydelse på spermatozotallet, sædens motilitet og levedygtighed, ej heller på parringsevnen eller fertiliteten ved eksponeringer, der var henholdsvis 21 og 43 gange højere end det forventede terapeutiske niveau hos mennesker. Der observeredes heller ingen negative virkninger på udviklingen af præimplantationsembryoet eller på implantationen.

Der blev set en let øget forekomst af testikulær tubulær atrofi hos rotter, der fik oralt administreret bosentan i doser på helt ned til 125 mg/kg/dag (cirka 4 gange højere end den maksimalt anbefalede dosis til mennesker [MRHD] og de laveste afprøvede doser) i to år, men ikke ved doser på helt op til 1 500 mg/kg/dag (cirka 50 gange højere end MRHD) i 6 måneder. I et toksicitetsstudie med unge rotter, hvor rotterne blev behandlet fra dag 4 *post partum* og frem til voksenalderen, blev der observeret nedsat totalvægt af testiklerne og epididymis og nedsat spermatozotal i epididymis efter afvænnning. NOAEL var hhv. 21 gange (på dag 21 *post partum*) og 2,3 gange (dag 69 *post partum*) højere end den terapeutiske eksponering hos mennesker.

Der blev imidlertid ikke set nogen indvirkning på generel udvikling, vækst, sensorisk og kognitiv funktion og reproduktionsevne ved eksponeringer, der var 7 (hanner) og 19 (hunner) gange højere end den terapeutiske eksponering hos mennesker (dag 21 *post partum*). Ved voksenalderen (dag 69 *post*

partum) blev der ikke set nogen virkninger af bosentan ved en eksponering, der var 1,3 (hanner) og 2,6 (hunner) gange højere end den terapeutiske eksponering hos børn med PAH.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

Majsstivelse

Prægelatineret stivelse

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Povidon

Glyceroldibehentat

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Hypromellose

Glyceroltriacetat

Talcum

Titandioxid (E171)

Jernoxid, gult (E172)

Jernoxid, rødt (E172)

Ethylcellulose

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år

For hvide polyethylenflasker af høj densitet skal indholdet anvendes inden for 30 dage efter anbrud.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

For PVC/PE/PVDC/aluminium-blisterpakninger:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

For hvide polyethylenflasker af høj densitet:

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

STAYVEER 62,5 mg filmovertrukne tabletter

PVC/PE/PVDC/aluminium-blisterpakninger, der indeholder 14 filmovertrukne tabletter.

Æsker med 56 eller 112 filmovertrukne tabletter.

Hvide polyethylenflasker af høj densitet med et tørremiddel af silicagel, der indeholder 56 filmovertrukne tabletter

Æsker med 56 filmovertrukne tabletter.

STAYVEER 125 mg filmovertrukne tabletter

PVC/PE/PVDC/aluminium-blisterpakninger, der indeholder 14 filmovertrukne tabletter.

Æsker med 56 eller 112 filmovertrukne tabletter.

Hvide polyethylenflasker af høj densitet med et tørremiddel af silicagel, der indeholder 56 filmovertrukne tabletter
Æsker med 56 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

STAYVEER 62,5 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/13/832/001

EU/1/13/832/003

EU/1/13/832/005

STAYVEER 125 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/02/220/002

EU/1/02/220/004

EU/1/13/832/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. juni 2013

Dato for seneste fornyelse: 08. januar 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er, herunder leVERRAPPORTER, for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Uddannelsesprogrammet består af et patientadvarselskort, som patienten skal have på sig. Det overordnede mål med patientadvarselskortet er at oplyse patienterne om at være opmærksomme på vigtig sikkerhedsinformation før og under behandlingen med STAYVEER.

Patientadvarselskortet, som medfølger i pakningen, er beregnet til:

- At fremme patienternes opmærksomhed på nødvendigheden af regelmæssige blodprøver til undersøgelse af leverfunktion.
- At informere patienterne om nødvendigheden af at undgå graviditet og sikre, at de anvender effektive præventionsmetoder.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED 56 OG 112 TABLETTER**

UDVENDIG ÆSKE/BLISTRE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

STAYVEER 62,5 mg filmovertrukne tabletter

bosentan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 62,5 mg bosentan (som monohydrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmovertrukne tabletter

112 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/832/001
EU/1/13/832/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

STAYVEER 62,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
ÆSKE MED 56 OG 112 TABLETTER**

UDVENDIG ÆSKE/BLISTRE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

STAYVEER 125 mg filmovertrukne tabletter

bosentan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 125 mg bosentan (som monohydrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmovertrukne tabletter

112 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/832/002
EU/1/13/832/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

STAYVEER 125 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ÆSKE MED 56 TABLETTER

UDVENDIG ÆSKE OG FLASKEETIKET/FLASKER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

STAYVEER 62,5 mg filmovertrukne tabletter

bosentan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 62,5 mg bosentan (som monohydrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

Anvendes inden for 30 dage efter anbrud

Åbnet dato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/832/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT (GÆLDER KUN ÆSKER)

STAYVEER 62,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE (GÆLDER KUN ÆSKER)

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA (GÆLDER KUN ÆSKER)

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ÆSKE MED 56 TABLETTER

UDVENDIG ÆSKE OG FLASKEETIKET/FLASKER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

STAYVEER 125 mg filmovertrukne tabletter

bosentan

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 125 mg bosentan (som monohydrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

Anvendes inden for 30 dage efter anbrud

Åbnet dato:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/832/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT (GÆLDER KUN ÆSKER)

STAYVEER 125 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE (GÆLDER KUN ÆSKER)

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA (GÆLDER KUN ÆSKER)

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTRE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

STAYVEER 62,5 mg tabletter

bosentan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag Int

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTRE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

STAYVEER 125 mg tabletter

bosentan

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag Int

3. UDLØBSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

PATIENTADVARSELSKORT

<p>((Forside)) Vigtige sikkerhedsadvarsler for patienter, der tager STAYVEER (bosentan) Dette kort indeholder vigtige oplysninger om STAYVEER. De skal læse det grundigt, inden De starter behandling med STAYVEER.</p> <p>Deres Navn: _____ Ordinerende læge: _____ Spørg Deres læge, hvis De har nogen spørgsmål vedrørende STAYVEER. Janssen-Cilag International NV</p>	<p>((Bagside)) Prævention Anvender De i øjeblikket nogen form for prævention? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nej Hvis ja, så skriv navnene her: _____ _____ Medbring dette kort ved Deres næste besøg hos lægen eller gynækologen, som så vil være i stand til at råde Dem til, om De skal anvende en supplerende eller en anden form for prævention.</p>
<p>((Inderside 1)) Hvis De er en kvinde i den fødedygtige alder, skal De læse denne side grundigt Graviditet STAYVEER kan skade fostrets udvikling. Derfor må De ikke tage STAYVEER, hvis De er gravid, og De må heller ikke blive gravid, mens De tager STAYVEER. Hvis De har pulmonal arteriel hypertension kan en graviditet endvidere forårsage en alvorlig forværring i symptomerne på Deres sygdom. Hvis De tror, at De kan være gravid, skal De fortælle det til lægen eller gynækologen.</p> <p>Prævention Prævention, der er baseret på hormonelle metoder som f.eks. p-piller, hormonindsprøjtninger, implantater eller plastre til at sætte på huden, er ikke pålidelige til at forebygge graviditet hos kvinder, der er i behandling med STAYVEER. De skal anvende en barrieremetode - f.eks. kondom, pessar eller svangerskabsforebyggende svamp i skeden - sammen med den hormonelle prævention. De skal drøfte disse spørgsmål med Deres læge eller gynækolog – udfyld bagsiden af dette kort og medbring det ved Deres næste besøg hos læge eller gynækolog. De skal have udført en graviditetsprøve, inden De begynder behandlingen med STAYVEER og månedligt under behandlingen, selv om De ikke tror, at De er gravid. Dato for første månedlige prøve: _____</p>	<p>((Inderside 2)) Blodprøver for leverfunktion Nogle patienter, der er i behandling med STAYVEER, har unormale leverfunktions-værdier. Derfor vil lægen regelmæssigt, mens De er i behandling med STAYVEER, tage blodprøver for at undersøge, om der sker ændringer i Deres leverfunktion.</p> <p>Husk at få foretaget blodprøver for at undersøge leverfunktionen hver måned. Hvis dosis øges, skal De yderligere have foretaget en prøve efter 14 dage.</p> <p>Dato for den første månedlige prøve: _____ Deres månedlige leverblodprøve-plan:</p> <p><input type="checkbox"/> Jan _____ <input type="checkbox"/> Maj _____ <input type="checkbox"/> Sep _____ <input type="checkbox"/> Feb _____ <input type="checkbox"/> Jun _____ <input type="checkbox"/> Okt _____ <input type="checkbox"/> Mar _____ <input type="checkbox"/> Jul _____ <input type="checkbox"/> Nov _____ <input type="checkbox"/> Apr _____ <input type="checkbox"/> Aug _____ <input type="checkbox"/> Dec _____</p>

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

STAYVEER 62,5 mg filmovertrukne tabletter

STAYVEER 125 mg filmovertrukne tabletter

bosentan

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret STAYVEER til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage STAYVEER
3. Sådan skal De tage STAYVEER
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

STAYVEER tabletter indeholder bosentan, som blokerer virkningen af det naturligt forekommende hormon endothelin-1 (ET-1), som er årsag til forsnævring af blodkarrene. STAYVEER får derfor blodkarrene til at udvide sig. Det tilhører gruppen af lægemidler, der kaldes ”endothelinreceptor-antagonister”.

STAYVEER anvendes til at behandle:

- **Pulmonal arteriel hypertension (PAH).** PAH er en sygdom med svær forsnævring af blodkarrene i lungerne, hvilket resulterer i et for højt blodtryk i blodkarrene (de pulmonale arterier), som fører blodet fra hjertet til lungerne. Det høje tryk nedsætter den mængde ilt, der kan komme over i blodet i lungerne, og gør fysisk aktivitet vanskeligere. STAYVEER udvider de pulmonale arterier, hvilket gør det lettere for hjertet at pumpe blod igennem dem. Dette nedsætter blodtrykket og lindrer symptomerne.

STAYVEER bruges til at behandle patienter med klasse III PAH med henblik på at forbedre evnen til at udføre fysisk aktivitet og bedre symptomerne. 'Klassen' siger noget om, hvor alvorlig sygdommen er: 'Klasse III' medfører en udtalt begrænsning af den fysiske aktivitet. Der er også vist visse forbedringer hos patienter med klasse II-PAH. 'Klasse II' medfører en let begrænsning af den fysiske aktivitet. Den PAH, som STAYVEER er indiceret for, kan være:

- primær (uden nogen kendt årsag eller familiær);
 - forårsaget af sklerodermi (også kaldet systemisk sklerose, en sygdom, hvor der er abnorm vækst i det bindevæv, som støtter huden og andre organer);
 - forårsaget af medfødte hjertefejl med shunt (unormale passager), som giver unormal blodgennemstrømning gennem hjerte og lunger.
- **Fingersår:** (sår på fingre og tæer) hos voksne patienter med en tilstand kaldet sklerodermi. STAYVEER nedsætter antallet af forekomsten af nye finger- og tåsar.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage STAYVEER

Tag ikke STAYVEER

- **hvis De er allergisk over for bosentan** eller et af de øvrige indholdsstoffer i STAYVEER (angivet i punkt 6)
- **hvis De har leverproblemer** (spørg Deres læge)
- **hvis De er gravid, eller kunne blive gravid**, fordi De ikke bruger pålidelige præventionsmetoder. Læs venligst oplysningerne under "Prævention" og "Brug af anden medicin sammen med STAYVEER"
- **hvis De bliver behandlet med ciclosporin** (et lægemiddel, som anvendes efter en transplantation eller til behandling af psoriasis)

Fortæl det til Deres læge, hvis noget af dette gælder for Dem.

Advarsler og forsigtighedsregler

Prøver, som Deres læge vil udføre før behandling

- en blodprøve for at kontrollere Deres leverfunktion
- en blodprøve for at kontrollere for blodmangel (lavt hæmoglobin)
- en graviditetstest, hvis De er en kvinde i den fødedygtige alder

Hos nogle patienter, som tager STAYVEER, har man fundet unormale leverfunktionsprøver og blodmangel (lavt hæmoglobin).

Prøver, som Deres læge vil udføre under behandling

Under behandling med STAYVEER vil Deres læge sørge for regelmæssige blodprøver for at kontrollere forandringer i Deres leverfunktion og hæmoglobinniveau.

Se patientadvarselkortet (i pakken med STAYVEER-tabletter) for mere information om alle disse prøver. Det er vigtigt, at De får foretaget disse blodundersøgelser regelmæssigt, så længe De tager STAYVEER. Vi foreslår, at De noterer datoen for Deres sidste undersøgelse og ligeledes for Deres næste undersøgelse (spørg Deres læge angående datoen) på Deres patientadvarselkort. Det vil hjælpe Dem til at huske, hvornår den næste undersøgelse sker.

Blodprøver til undersøgelse af leverfunktion

Disse vil blive foretaget hver måned i behandlingsperioden med STAYVEER. Efter en dosisøgning skal der yderligere foretages en undersøgelse efter 2 uger.

Blodprøver for blodmangel

Disse foretages hver måned i de første 4 måneder af behandlingen, derefter hver 3. måned, da patienter, som tager STAYVEER, kan få blodmangel.

Hvis disse resultater er unormale, kan Deres læge beslutte at nedsætte Deres dosis eller stoppe behandlingen med STAYVEER og foretage yderligere prøver for at undersøge årsagen.

Børn og unge

STAYVEER anbefales ikke til pædiatriske patienter med systemisk sklerose og aktiv finger/tå-sårssygdom. Se også pkt. 3. Sådan skal De tage STAYVEER.

Brug af anden medicin sammen med STAYVEER

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin eller for nylig har brugt anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Det er især vigtigt at informere lægen, hvis De tager:

- ciclosporin (et lægemiddel, der anvendes efter transplantationer samt til behandling af psoriasis), som ikke må tages sammen med STAYVEER.
- sirolimus eller tacrolimus (lægemidler, der anvendes efter transplantationer), da det ikke anbefales at bruge disse sammen med STAYVEER.

- glibenclamid (mod sukkersyge), rifampicin (til behandling af tuberkulose), fluconazol (et lægemiddel til behandling af svampeinfektioner), ketoconazol (et lægemiddel til behandling af Cushings syndrom) eller nevirapin (til behandling af hiv-infektion), da det ikke anbefales at bruge disse lægemidler sammen med STAYVEER.
- andre lægemidler til behandling af hiv-infektion, da disse kan kræve speciel overvågning, hvis de tages sammen med STAYVEER.
- hormonale præventionsmidler, da disse ikke er effektive som eneste præventionsmetode, hvis De tager STAYVEER. Inden i pakningen med STAYVEER-tabletter finder De et patientadvarselkort, som De skal læse omhyggeligt. Deres læge og/eller gynækolog vil sørge for en passende præventionsmetode til Dem.
- andre lægemidler til behandling af pulmonal hypertension: sildenafil og tadalafil.
- warfarin (et antikoagulerende middel).
- simvastatin (bruges til at behandles hyperkolesterolemie).

Trafik- og arbejdssikkerhed

STAYVEER påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. STAYVEER kan imidlertid medføre hypotension (for lavt blodtryk), som kan gøre Dem svimmel, påvirke Deres syn og påvirke Deres evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis De bliver svimmel eller får tågesyn, når De tager STAYVEER, må De hverken køre bil eller betjene værktøj eller maskiner.

Kvinder i den fødedygtige alder

Tag IKKE STAYVEER, hvis De er gravid eller planlægger at blive gravid.

Graviditetstest

STAYVEER kan skade ufødte børn, som er undfanget før eller under behandlingen. Hvis De er en kvinde, som kan blive gravid, vil Deres læge bede Dem om at tage en graviditetstest, før De begynder at tage STAYVEER, og regelmæssigt mens De tager STAYVEER.

Prævention

Hvis De kan blive gravid, skal De anvende en pålidelig svangerskabsforebyggende metode (prævention), mens De tager STAYVEER. Deres læge eller gynækolog vil fortælle Dem om pålidelige svangerskabsforebyggende metoder, der skal bruges, mens De tager STAYVEER. Da STAYVEER kan gøre hormonelle præventionsmidler (f. eks. tabletter, indsprøjtninger, implantater eller hudplastre) uvirksomme, er denne metode alene ikke pålidelig. Hvis De anvender et hormonelt præventionsmiddel, skal De derfor også anvende en barrieremetode (f.eks. femidom, pessar eller svangerskabsforebyggende svamp, eller Deres partner skal også anvende kondom). Inden i Deres pakning med STAYVEER-tabletter er der et patientadvarselkort. De skal udfylde dette kort og medbringe det ved Deres næste konsultation, således at lægen eller gynækologen kan vurdere, om De har brug for en supplerende eller anden form for pålidelig prævention. Det anbefales, at der udføres månedlige graviditetsprøver, så længe De tager STAYVEER og er i den fødedygtige alder.

Fortæl det omgående til Deres læge, hvis De bliver gravid, mens De tager STAYVEER, eller planlægger at blive gravid i nærmeste fremtid.

Amning

STAYVEER udskilles i modermælk. De bør holde op med at amme, hvis De får ordineret STAYVEER, da det ikke vides om STAYVEER i modermælken kan skade Deres barn. Tal med lægen om dette.

Frugtbarhed

Hvis De er en mand og tager STAYVEER, er det muligt, at dette lægemiddel kan nedsætte Deres sædtal. Det kan ikke udelukkes, at dette kan påvirke Deres evne til at gøre en kvinde gravid. Kontakt lægen, hvis De har spørgsmål eller bekymringer i den henseende.

STAYVEER indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal De tage STAYVEER

Behandling bør kun påbegyndes og overvåges af en læge, som har erfaring inden for behandling af PAH eller systemisk sklerose. Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Brug af STAYVEER sammen med mad og drikke

STAYVEER kan tages sammen med mad eller uden mad.

Den anbefalede dosis er

Voksne

Hos voksne starter behandlingen sædvanligvis med 62,5 mg to gange dagligt (morgen og aften) i de første 4 uger. Derefter vil Deres læge sædvanligvis råde Dem til at tage en tablet à 125 mg to gange dagligt, afhængigt af hvordan De reagerer på STAYVEER.

Børn og unge

Doseringsanbefalingerne til børn gælder kun for PAH. Hos børn i alderen 1 år og derover starter behandlingen med STAYVEER sædvanligvis med 2 mg pr. kg legemsvægt to gange dagligt (morgen og aften). Deres læge vil vejlede Dem med hensyn til doseringen.

Hvis De mener, at virkningen af STAYVEER er for kraftig eller for svag, skal De tale med Deres læge om en eventuel justering af dosis.

Sådan skal De tage STAYVEER

Tabletterne skal tages morgen og aften og sluges med vand. Tabletterne kan tages i forbindelse med eller uden for måltider.

Hvis De har taget for meget STAYVEER

Hvis De tager flere tabletter, end De har fået besked på, skal De omgående søge læge.

Hvis De har glemt at tage STAYVEER

Hvis De har glemt at tage STAYVEER, skal De gøre det, så snart De kommer i tanke om det og derefter på de normale tidspunkter. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis De holder op med at tage STAYVEER

Hvis De pludselig stopper behandlingen med STAYVEER, kan det medføre, at Deres symptomer forværres. De skal ikke holde op med at tage STAYVEER, medmindre Deres læge har bedt Dem om det. Deres læge kan bede Dem reducere dosis over nogle få dage, før De stopper helt med behandlingen.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De alvorligste bivirkninger ved STAYVEER er

- Abnorm leverfunktion, som kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer

- Anæmi (blodmangel), som kan påvirke op til 1 ud af 10 personer. Anæmi kræver sommetider blodtransfusion

Deres lever- og blodværdier vil blive overvåget under behandlingen med STAYVEER (se pkt. 2). Det er vigtigt, at De får foretaget disse test efter Deres læges anvisning.

Tegn på, at Deres lever ikke fungerer korrekt, omfatter:

- kvalme
- opkastning
- feber
- mavesmerter
- gulsot (gulfarvning af Deres hud eller af det hvide i øjnene)
- mørkfarvet urin
- hudkløe
- sløvhed eller træthed (usædvanlig træthed eller udmattelse)
- influenzalignende syndrom (led- og muskelsmerter med feber)

Hvis De opdager et eller flere af disse tegn, skal De **omgående fortælle det til Deres læge**.

Andre bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer):

- Hovedpine
- Ødem (hævede fødder og ankler eller andre tegn på væskeophobning)

Almindelige (kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer):

- Ansigtserødme eller hudrødme
- Overfølsomhedsreaktioner (herunder hudirritation, kløe og udslæt)
- Tilbageløb af mavesyre til spiserøret (gastroøsofageal reflukssygdom)
- Diarré
- Synkope (besvimelse)
- Hjertebanken (hurtige eller uregelmæssige hjerteslag)
- Lavt blodtryk
- Tilstoppet næse

Ikke almindelige (kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer):

- Trombocytopeni (lavt antal blodplader)
- Neutropeni/leukopeni (lavt antal hvide blodlegemer)
- Forhøjede leverfunktionsprøver med hepatitis (leverbetændelse), herunder mulig forværring af underliggende hepatitis, og/eller gulsot (gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene)

Sjældne (kan forekomme hos **op til 1 ud af 1 000** personer):

- Anafylaksi (generelle allergiske reaktioner), angioødem (hævelser, hyppigst omkring øjne, læber, tunge eller svælg)
- Levercirrhose (skrumpelever), leversvigt (alvorlig forstyrrelse af leverfunktionen)

Tågesyn har også været indberettet med ukendt hyppighed (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Bivirkninger hos børn og unge

De bivirkninger, der er indberettet for børn og unge, der er blevet behandlet med STAYVEER, er de samme som for voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisteren efter "EXP".
For hvide polyethylenflasker af høj densitet, skal det anvendes inden for 30 dage efter anbrud.

For PVC/PE/PVDC/aluminium-blisterpakninger:
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

For flasker af hvidt højdensitetspolyethylen:
Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

STAYVEER indeholder:

- **STAYVEER 62,5 mg filmovertrukne tabletter:** Aktivt stof: bosentan som monohydrat. Hver tablet indeholder 62,5 mg bosentan (som monohydrat).
- **STAYVEER 125 mg filmovertrukne tabletter:** Aktivt stof: bosentan som monohydrat. Hver tablet indeholder 125 mg bosentan (som monohydrat).
- **Øvrige indholdstoffer, tabletkerne:** majsstivelse, prægelatineret stivelse, natriumstivelsesglycolat (type A), povidon, glyceroldibehenat og magnesiumstearat.
Filmovertræk: hypromellose, glyceroltriacetat, talcum, titandioxid (E171), gult jernoxid (E172), rødt jernoxid (E172) samt ethylcellulose.

Udseende og pakningstørrelser

STAYVEER 62,5 mg filmovertrukne tabletter:

STAYVEER 62,5 mg filmovertrukne tabletter er orange-hvide, runde filmovertrukne tabletter med "62,5" på den ene side.

PVC/PE/PVDC/aluminium-blister indeholdende **14 filmovertrukne tabletter**. Æsker indeholder 56 eller 112 filmovertrukne tabletter (STAYVEER 62,5 mg filmovertrukne tabletter).

Hvide polyethylenflasker af høj densitet med et tørremiddel af silicagel, der indeholder 56 filmovertrukne tabletter. Æsker med 56 filmovertrukne tabletter (STAYVEER 62,5 mg filmovertrukne tabletter).

Tørremidlet må ikke sluges.

STAYVEER 125 mg filmovertrukne tabletter:

STAYVEER 125 mg filmovertrukne tabletter er orange-hvide, ovale filmovertrukne tabletter med "125" på den ene side.

PVC/PE/PVDC/aluminium-blistre indeholdende **14 filmovertrukne tabletter**. Æsker indeholder 56 eller 112 filmovertrukne tabletter (STAYVEER 125 mg filmovertrukne tabletter).

Hvide polyethylenflasker af høj densitet med et tørremiddel af silicagel, der indeholder 56 filmovertrukne tabletter. Æsker med 56 filmovertrukne tabletter (STAYVEER 125 mg filmovertrukne tabletter).

Tørremidlet må ikke sluges.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

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

Fremstiller:

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om STAYVEER, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Österreich

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.