VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

STAYVEER 62,5 mg tabletter, filmdrasjerte

STAYVEER 125 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

STAYVEER 62,5 mg tabletter, filmdrasjerte
Hver filmdrasjert tablett inneholder 62,5 mg bosentan (som monohydrat).

STAYVEER 125 mg tabletter, filmdrasjerte
Hver filmdrasjert tablett inneholder 125 mg bosentan (som monohydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett (tabletter), filmdrasjert(e):

STAYVEER 62,5 mg tabletter, filmdrasjerte
Oransje-hvite, runde, bikonvekse, tabletter, filmdrasjerte med "62,5" preget på én side.

STAYVEER 125 mg tabletter, filmdrasjerte
Oransje-hvite, ovale, bikonvekse, tabletter, filmdrasjerte med "125" preget på én side

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) for å forbedre treningskapasiteten og symptomer hos pasienter med WHO funksjonsklasse III. Effekten er vist ved:

- Primær (idiopatisk og arvelig) pulmonal arteriell hypertensjon
- Pulmonal arteriell hypertensjon sekundært til skleroderma uten signifikant interstitiell pulmonal lidelse
- Pulmonal arteriell hypertensjon forbundet med medfødte systemisk-til-pulmonal shunter og Eisenmengerfysiologi

En viss bedring er også vist hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon WHO funksjonsgruppe II (se pkt. 5.1).

STAYVEER er også indisert for å redusere antall nye digitale sår hos pasienter med systemisk sklerose og aktiv digitalsårlidelse (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte

Tablettene skal tas peroralt morgen og kveld, med eller uten mat. De filmdrasjerte tablettene skal svelges med vann.

Pasienter skal rådes til ikke å svelge tørkemidlet som befinner seg i de hvite høytetthets polyetylen-flaskene.

Dosering

Pulmonal arteriell hypertensjon

Behandling bør bare innledes og overvåkes av lege med erfaring fra behandling av PAH.
Et pasientkort med viktig sikkerhetsinformasjon som pasienter må være oppmerksomme på før og under behandling med STAYVEER er vedlagt i pakningen.

Voksne
Hos voksne pasienter skal behandling med STAYVEER innledes med en dose på 62,5 mg to ganger daglig i 4 uker, og deretter økes til vedlikeholdsdosen på 125 mg to ganger daglig. Samme anbefalinger gjelder for gjenopptak av STAYVEER etter behandlingsavbrudd (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon
Pediatriske farmakokinetikkdata har vist at gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av bosentan hos barn med PAH i alderen 1 år til 15 år, var lavere enn hos voksne pasienter og økte ikke ved økende dose av STAYVEER over 2 mg/kg kroppsvekt eller ved økende doseringshyppighet fra to ganger daglig til tre ganger daglig (se pkt. 5.2). Doseøkning eller hyppigere dosering vil sannsynligvis ikke gi noen ytterligere klinisk fordel.

Ut fra disse farmakokinetikkresultatene er det derfor anbefalt start- og vedlikeholdsdose på 2 mg/kg morgen og kveld ved bruk hos barn med PAH som er 1 år og eldre.

Hos nyfødte med PPHN (persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte) er det ikke vist nytte av bosentan ved standardbehandling. Det kan ikke gis noen doseringsanbefalinger (se pkt. 5.1 og 5.2).

Behandling ved klinisk forverring av PAH

Ved klinisk forverring (f.eks. reduksjon i 6-minutters gå-testdistanse med minst 10 % sammenlignet med målinger før behandling) på tross av behandling med STAYVEER i minst 8 uker (måldose i minst 4 uker), bør alternativ behandling vurderes. Enkelte pasienter som ikke viser reaksjon etter 8 ukers behandling med STAYVEER, kan imidlertid reagere positivt etter ytterligere 4 til 8 ukers behandling.

Ved sen klinisk forverring på tross av behandling med STAYVEER (dvs. etter flere måneders behandling), bør behandlingen vurderes på nytt. Enkelte pasienter som ikke reagerer godt på 125 mg STAYVEER to ganger daglig, kan få litt bedre treningskapasitet dersom dosen økes til 250 mg to ganger daglig. En grundig vurdering av fordeler/risiko bør foretas, og denne må ta hensyn til at levertoksisiteten er doseavhengig (se pkt. 4.4 og 5.1).

Seponering av behandling

Det er begrenset erfaring med brå seponering av STAYVEER hos pasienter med PAH. Holdepunkter for akutt rebound er ikke observert. Men for å unngå mulig, skadelig klinisk forverring pga. potensiell reboundeffekt, skal man overveie å redusere dosen gradvis (halvering av dosen i 3 til 7 dager). Intensivert overvåking anbefales i seponeringsperioden. Dersom seponering av STAYVEER blir aktuelt, må dette gjøres gradvis mens alternativ behandling introduseres.

Systemisk sklerose med aktiv digitalsårlidelse

Behandling bør bare innledes og overvåkes av lege med erfaring fra behandling av systemisk sklerose.
Et pasientkort med viktig sikkerhetsinformasjon som pasienter må være oppmerksomme på før og under behandling med STAYVEER er vedlagt i pakningen.

Voksne
Behandling med STAYVEER skal innledes med en dose på 62,5 mg to ganger daglig i 4 uker, og deretter økes til vedlikeholdsdosen på 125 mg to ganger daglig. Samme anbefalinger gjelder for gjenopptak av STAYVEER etter behandlingsavbrudd (se pkt. 4.4).

Erfaring fra kontrollerte kliniske studier av denne indikasjonen er begrenset til 6 måneder (se pkt. 5.1).

Pasientens respons på behandlingen og behov for fortsatt behandling bør vurderes regelmessig. En grundig vurdering av fordeler/risiko bør foretas, og denne må ta hensyn til bosentans levertoksisitet (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pediatrisk populasjon
Det foreligger ingen data vedrørende sikkerhet og effekt hos pasienter under 18 år. Farmakokinetikkdata for STAYVEER foreligger ikke for små barn med denne sykdommen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

STAYVEER er kontraindisert hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2). Det er ikke nødvendig å justere dosen for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (dvs. Child-Pugh klasse A) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter som gjennomgår dialyse (se pkt. 5.2).

Eldre

Det er ikke nødvendig å justere dosen for pasienter over 65 år.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, dvs. Child Pugh klasse B eller C (se pkt. 5.2)
- Utgangsverdier for leveraminotransferaser, dvs. aspartataminotransferase (ASAT) og/eller alaninaminotransferase (ALAT), høyere enn 3 × øvre normalgrense (ULN; se pkt. 4.4)
- Samtidig behandling med ciklosporin A (se pkt. 4.5)
- Graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- Kvinner i fertil alder som ikke bruker pålitelige prevensjonsmetoder (se pkt. 4.4, 4.5 og 4.6)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekten av STAYVEER er ikke klarlagt hos pasienter med alvorlig PAH. Bytte til en behandling anbefalt for det alvorlige stadiet av sykdommen (f.eks. epoprostenol) bør vurderes hvis den kliniske tilstanden forverres (se pkt. 4.2).

Fordel/risikobalansen ved bruk av bosentan er ikke kartlagt hos pasienter med funksjonsstatus WHO klasse I av PAH.

Behandling med STAYVEER bør kun initieres hvis det systemisk systoliske blodtrykket er høyere enn 85 mmHg.

STAYVEER er ikke vist å ha noen gunstig effekt på tilhelingen av eksisterende digitale sår.

Leverfunksjon

Stigninger i leveraminotransferaser, dvs. aspartat- og alaninaminotransferase (ASAT og/eller ALAT), forbundet med bosentan er doseavhengig. Leverenzymendringer inntreffer vanligvis i løpet av de første 26 ukene av behandlingen men kan også forekomme sent i behandlingen (se pkt. 4.8). Disse økningene kan til dels skyldes konkurrerende hemming av elimineringen av gallesalter fra hepatocytter, men andre mekanismer, som ikke er klarlagte, er sannsynligvis også involvert i forekomsten av leverdysfunksjon. Akkumulering av bosentan i hepatocytter, som fører til cytolyse med potensielt alvorlig leverskade, eller en immunologisk mekanisme, utelukkes ikke. Risikoen for nedsatt leverfunksjon kan også øke når legemidler som hemmer utpumpingen av gallesalter, f.eks. rifampicin, glibenklamid og ciklosporin A (se pkt. 4.3 og 4.5) administreres samtidig med bosentan, men det er begrenset informasjon tilgjengelig.

Leveraminotransferasenivåer må måles før behandlingen innledes, og senere hver måned gjennom hele behandlingsperioden med STAYVEER. I tillegg må leveraminotransferasenivåer måles 2 uker etter eventuelle doseøkninger.

Anbefalinger ved ALAT/ASAT-stigninger

ALAT/ASAT-nivåer	**Behandlings- og kontrollanbefalinger**
> 3 og ≤ 5 × ULN	Resultatet bør bekreftes med en andre leverfunksjonstest; hvis bekreftet, bør det tas en beslutning på individuell basis om å fortsette med STAYVEER, eventuelt med redusert dose, eller seponere administrasjonen av STAYVEER (se pkt. 4.2). Overvåking av aminotransferasenivåene bør fortsette (kontroll minst hver 2. uke). Hvis aminotransferasenivåene går tilbake til verdiene som ble målt før behandlingen startet, skal det vurderes om behandlingen med STAYVEER skal fortsettes eller reintroduseres, som beskrevet nedenfor.
> 5 og ≤ 8 × ULN	Resultatet bør bekreftes med en andre leverfunksjonstest; hvis bekreftet, bør behandlingen seponeres og aminotransferasenivåene kontrolleres minst hver 2. uke. Dersom aminotransferasenivåene går tilbake til verdiene som ble målt før behandlingen startet, skal det vurderes om behandlingen med STAYVEER skal reintroduseres, som beskrevet nedenfor.
> 8 × ULN	Behandlingen må seponeres, og reintroduksjon av STAYVEER skal ikke overveies.

Ved ledsagende kliniske symptomer på leverskade, f.eks. kvalme, oppkast, feber, magesmerter, gulsott, uvanlig letargi eller tretthet, influensaliknende syndrom (artralgi, myalgi, feber), **må behandlingen seponeres og reintroduksjon av STAYVEER skal ikke vurderes.**

Reintroduksjon av behandling
Reintroduksjon av behandling med STAYVEER skal kun overveies dersom de potensielle fordelene ved behandling med STAYVEER oppveier de potensielle farene, og når leveraminotransferasenivåene er innenfor verdiene før behandlingen startet. Det anbefales å søke veiledning hos en leverspesialist. Reintroduksjon må følge retningslinjene oppgitt i pkt. 4.2. **Aminotransferasenivåer må da kontrolleres innen 3 dager etter reintroduksjon, gjentas etter 2 uker, og deretter i henhold til anbefalingene ovenfor.**

ULN = upper limit of normal (øvre normalgrense)

Hemoglobinkonsentrasjon

Behandling med bosentan
har vært forbundet med doserelaterte reduksjoner av hemoglobinkonsentrasjonen (se pkt. 4.8). I placebokontrollerte studier var bosentanrelatert reduksjon av hemoglobinkonsentrasjon ikke progressiv, og stabiliserte seg etter de første 4–12 behandlingsukene. Det anbefales at hemoglobinkonsentrasjonene sjekkes før behandlingen innledes, hver måned i løpet av de første 4 månedene, og deretter kvartalsvis. Hvis det oppstår en klinisk relevant reduksjon av

hemoglobinkonsentrasjon, skal man utføre videre evaluering og utredning for å bestemme årsaken og behovet for spesifikk behandling. I perioden etter innføring på markedet er det rapportert tilfeller av anemi som krevde transfusjon av røde blodceller (se pkt. 4.8).

Kvinner i fertil alder

På bakgrunn av at STAYVEER kan gjøre hormonelle antikonseptiva ineffektive, risikoen for at pulmonal hypertensjon forverres under graviditet samt de teratogene effekter som er observert hos dyr:

- må ikke behandling med STAYVEER igangsettes hos kvinner som kan få barn, såfremt de ikke bruker sikker prevensjon og siste graviditetstest var negativ
- må ikke hormonelle antikonseptiva brukes som eneste prevensjonsmetode under behandling med STAYVEER
- anbefales månedlig graviditetstesting for å oppdage eventuell graviditet tidlig

For ytterligere informasjon, se pkt. 4.5 og 4.6.

Pulmonal veneokklusiv sykdom

Tilfeller av lungeødem er rapportert med vasodilatorer (hovedsakelig prostacykliner) brukt hos pasienter med pulmonal veneokklusiv sykdom. Skulle det oppstå tegn på lungeødem når STAYVEER gis til pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon, bør derfor muligheten for veneokklusiv sykdom vurderes. I perioden etter markedsføring har det vært sjeldne rapporter om lungeødem hos pasienter behandlet med STAYVEER, som hadde pulmonal veneokklusiv sykdom som mistenkt diagnose.

Pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon og samtidig venstre ventrikkelsvikt

Det er ikke gjort spesifikke studier med pasienter med pulmonal hypertensjon og samtidig venstre ventrikkeldysfunksjon. Imidlertid er 1 611 pasienter (804 bosentan- og 807 placebobehandlede pasienter) med alvorlig kronisk hjertesvikt (CHF) behandlet gjennomsnittlig 1,5 år i en placebokontrollert studie (studie AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). I denne studien var det økt forekomst av sykehusinnleggelser på grunn av CHF de første 4–8 ukene av behandlingen med bosentan, noe som kan ha vært et resultat av væskeretensjon. I denne studien manifesterte væskeretensjon seg ved tidlig vektøkning, redusert hemoglobinkonsentrasjon og økt forekomst av ødemer i bena. På slutten av denne studien var det ingen forskjell i totalt antall sykehusinnleggelser for hjertesvikt eller i dødelighet mellom bosentan- og placebobehandlede pasienter. Det anbefales at pasienter følges opp for tegn på væskeretensjon (f.eks. vektøkning), spesielt hvis de samtidig lider av alvorlig systolisk dysfunksjon. Skulle dette oppstå, anbefales det å starte behandling med diuretika eller øke dosen av diuretika som allerede brukes. Behandling med diuretika bør vurderes hos pasienter med holdepunkter for væskeretensjon før behandling med STAYVEER startes.

Pulmonal arteriell hypertensjon forbundet med HIV-infeksjon

Det er begrenset klinisk studieerfaring med bruk av STAYVEER hos pasienter med PAH forbundet med HIV-infeksjon, behandlet med antiretrovirale legemidler (se pkt. 5.1). En interaksjonsstudie med bosentan og lopinavir+ritonavir hos friske forsøkspersoner viste økt plasmakonsentrasjon av bosentan, med maksimalt nivå de 4 første behandlingsdagene (se pkt. 4.5). Når behandling med STAYVEER startes hos pasienter som trenger ritonavirforsterkede proteasehemmere, bør pasientens toleranse overfor STAYVEER overvåkes nøye med spesiell oppmerksomhet i begynnelsen av oppstartsfasen rettet mot hypotensjonsfaren og leverfunksjonsprøver. En økt langtidsrisiko for levertoksisitet og hematologiske bivirkninger kan ikke utelukkes når bosentan brukes i kombinasjon med antiretrovirale legemidler. På grunn av faren for interaksjoner relatert til bosentans induserende effekt på CYP450 (se pkt. 4.5), som kan påvirke effekten av antiretroviral behandling, bør disse pasientene også følges nøye med hensyn til HIV-infeksjonen.

Pulmonal hypertensjon sekundært til kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS)

Bosentans sikkerhet og tolerabilitet er undersøkt i en utredende, ukontrollert 12 ukers studie med 11 pasienter med pulmonal hypertensjon sekundært til alvorlig KOLS (stadium III ved GOLD-klassifisering). Det ble observert en økning i minuttventilering og et fall i oksygenmetning, og den hyppigste bivirkningen var dyspné, som forsvant ved seponering av bosentan.

Samtidig bruk av andre legemidler

Samtidig bruk av STAYVEER og ciklosporin A er kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig bruk av STAYVEER og glibenklamid, flukonazol og rifampicin anbefales ikke. For nærmere informasjon, se pkt. 4.5.

Samtidig administrasjon av både CYP3A4-hemmer og CYP2C9-hemmer sammen med STAYVEER bør unngås (se pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Bosentan er en induser av cytokrom P450 (CYP)-isoenzymene CYP2C9 og CYP3A4. *In vitro*-data antyder også en induksjon av CYP2C19. Plasmakonsentrasjonene av substanser som metaboliseres av disse isoenzymene vil dermed reduseres ved samtidig administrasjon av STAYVEER. Muligheten for endret effekt av legemidler som metaboliseres av disse isoenzymene bør vurderes. Det kan være nødvendig å justere dosen av disse legemidlene etter initiering, doseendring eller seponering av samtidig behandling med STAYVEER.

Bosentan metaboliseres av CYP2C9 og CYP3A4. Hemming av disse isoenzymene kan øke plasmakonsentrasjonen av bosentan (se ketokonazol). Effekten av CYP2C9-hemmere på bosentankonsentrasjon er ikke studert. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet.

Flukonazol og andre hemmere av både CYP2C9 og CYP3A4: Samtidig administrasjon av flukonazol, som hovedsakelig hemmer CYP2C9, men også i noen grad CYP3A4, kan føre til store økninger i plasmakonsentrasjoner av bosentan. Kombinasjonen anbefales ikke. Av samme grunn anbefales ikke samtidig administrasjon av både en potent CYP3A4-hemmer (som ketokonazol, itrakonazol eller ritonavir) og en CYP2C9-hemmer (som vorikonazol) og STAYVEER.

Ciklosporin A: Samtidig administrasjon av STAYVEER og ciklosporin A (en calcineurinhemmer) er kontraindisert (se pkt. 4.3). De initiale minimumskonsentrasjonene av bosentan ved samtidig administrasjon, var omtrent 30 ganger høyere enn de som ble målt etter bruk av bosentan alene. Ved "steady state" var plasmakonsentrasjonen av bosentan tre til fire ganger høyere enn ved bosentan alene. Mekanismen ved denne interaksjonen er sannsynligvis ciklosporins hemming av transportproteinmediert opptak av bosentan i hepatocytter. Plasmakonsentrasjonene av ciklosporin A (et CYP3A4-substrat) ble redusert med omtrent 50 %. Dette skyldes sannsynligvis bosentans induksjon av CYP3A4.

Tacrolimus, sirolimus: Samtidig administrasjon av tacrolimus eller sirolimus og STAYVEER er ikke utprøvd hos mennesker, men samtidig administrasjon av tacrolimus eller sirolimus og STAYVEER kan føre til økt plasmakonsentrasjon av bosentan i likhet med samtidig administrasjon av ciklosporin A. STAYVEER kan redusere plasmakonsentrasjonen av tacrolimus og sirolimus ved samtidig anvendelse. På grunn av dette anbefales ikke samtidig bruk av STAYVEER og tacrolimus eller sirolimus. Pasienter som har behov for kombinasjonen, skal kontrolleres nøye med tanke på bivirkninger relatert til STAYVEER og blodkonsentrasjoner av tacrolimus og sirolimus.

Glibenklamid: Samtidig administrasjon av bosentan 125 mg to ganger daglig i 5 dager reduserte plasmakonsentrasjonen av glibenklamid (et CYP3A4-substrat) med 40 %, med mulig signifikant reduksjon av den hypoglykemiske effekten. Plasmakonsentrasjonen av bosentan ble også redusert med 29 %. I tillegg ble en økt forekomst av forhøyede aminotransferaser observert hos pasienter som fikk

samtidig behandling. Både glibenklamid og bosentan hemmer utpumpingen av gallesalter, noe som kan forklare de forhøyede aminotransferasene. Denne kombinasjonen må ikke brukes. Det foreligger ingen data om legemiddelinteraksjon med de andre sulfonylureapreparatene.

Rifampicin: Samtidig administrering av bosentan 125 mg to ganger daglig og rifampicin, en potent induktor av CYP2C9 og CYP3A4, til 9 friske personer i 7 dager, reduserte plasmakonsentrasjonen av bosentan med 58 %, og i ett tilfelle med nesten 90 %. En signifikant redusert effekt av bosentan er derfor forventet når det blir administrert samtidig med rifampicin. Samtidig bruk av rifampicin og STAYVEER anbefales ikke. Det finnes ikke data for andre CYP3A4-induktorer, f.eks. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin og johannesurt, men samtidig administrering forventes å medføre redusert systemisk eksponering for bosentan. En klinisk signifikant reduksjon av effekt kan ikke utelukkes.

Lopinavir+ritonavir (og andre ritonavir-induserte proteasehemmere): Samtidig administrering av bosentan 125 mg to ganger daglig og lopinavir+ritonavir 400+100 mg to ganger daglig til friske frivillige i 9,5 dager, førte til innledende minimale plasmakonsentrasjoner av bosentan som var ca. 48 ganger høyere enn ved administrering av kun bosentan. På dag 9 var plasmakonsentrasjonen av bosentan ca. 5 ganger høyere enn ved administrering av kun bosentan. Den mest sannsynlige årsaken til denne interaksjonen er at ritonavir hemmer transportprotein-mediert opptak i hepatocytter og CYP3A4, og derved reduserer clearance av bosentan. Når STAYVEER blir administrert samtidig med lopinavir+ritonavir, eller andre ritonavir-induserte proteasehemmere, bør pasientens tolerabilitet overfor STAYVEER følges.

Etter samtidig administrering med bosentan i 9,5 dager, sank plasmaeksponeringen for lopinavir og ritonavir, men ikke i klinisk signifikant grad (med henholdsvis ca. 14 % og 17 %). Det er imidlertid mulig at fullstendig induksjon med bosentan ikke var nådd, og en ytterligere redusert effekt av proteasehemmere kan ikke utelukkes. Hensiktsmessig overvåking av HIV-behandling anbefales. Lignende effekter kan forventes med andre ritonavir-induserte proteasehemmere (se pkt. 4.4).

Andre antiretrovirale midler: På grunn av manglende data kan ingen spesifikke anbefalinger gis med hensyn til andre tilgjengelige antiretrovirale midler. Siden nevirapin er uttalt levertoksisk, noe som kan ha en additiv effekt til bosentans levertoksisitet, anbefales ikke denne kombinasjonen.

Hormonelle prevensjonsmidler: Samtidig administrasjon av bosentan 125 mg to ganger daglig i 7 dager og en enkeltdose av et oralt prevensjonsmiddel inneholdende noretisteron 1 mg + etinyløstradiol 35 mikrogram reduserte AUC for noretisteron og etinyløstradiol med henholdsvis 14 % og 31 %. Eksponeringen ble imidlertid redusert med så mye som henholdsvis 56 % og 66 % hos enkeltindivider. Hormonbaserte prevensjonsmidler alene, uavhengig av administrasjonsvei (dvs. midler som tas peroralt, transdermalt, som injiseres eller implanteres), anses ikke som pålitelige prevensjonsmetoder (se pkt. 4.4 og 4.6).

Warfarin: Samtidig administrasjon av bosentan 500 mg to ganger daglig i 6 dager reduserte plasmakonsentrasjonene av både S-warfarin (et CYP2C9-substrat) og R-warfarin (et CYP3A4-substrat) med henholdsvis 29 % og 38 %. Kliniske studier med samtidig administrasjon av bosentan og warfarin hos pasienter med PAH resulterte ikke i klinisk relevante forandringer i INR (International Normalised Ratio) eller warfarindose (start versus slutt i de kliniske studiene). Dessuten var hyppigheten av forandringer i warfarindosen i de kliniske studiene forårsaket av endringer i INR eller på grunn av bivirkninger, lik blant bosentan- og placebobehandlede pasienter. Ingen dosejustering er nødvendig for warfarin og tilsvarende perorale antikoagulantia når bosentan initieres, men intensivert overvåking av INR anbefales, særlig under initiering og opptitreringen.

Simvastatin: Samtidig administrasjon av bosentan 125 mg to ganger daglig i 5 dager reduserte plasmakonsentrasjonene av simvastatin (et CYP3A4-substrat) og dets aktive β-hydroksysyremetabolitt med henholdsvis 34 % og 46 %. Plasmakonsentrasjonene av bosentan ble ikke påvirket av samtidig simvastatin. Overvåkning av kolesterolnivået og påfølgende dosejustering bør vurderes.

Ketokonazol: Samtidig administrasjon i 6 dager av bosentan 62,5 mg to ganger daglig og ketokonazol, en potent CYP3A4-hemmer, økte plasmakonsentrasjonene av bosentan omtrent til det dobbelte.

Dosejustering av STAYVEER anses ikke nødvendig. Selv om dette ikke ble påvist ved studier *in vivo*, forventes lignende økninger i plasmakonsentrasjonen av bosentan med de andre potente CYP3A4-hemmerne (som itrakonazol og ritonavir). Imidlertid er det i kombinasjon med en CYP3A4-hemmer, hos pasienter med langsom CYP2C9-metabolisme, en risiko for større økninger i plasmakonsentrasjoner av bosentan som kan føre til potensielt skadelige bivirkninger.

Epoprostenol: Begrensede data fra en studie (AC-052-356, [BREATHE-3]) hvor 10 pediatriske pasienter fikk en kombinasjon av bosentan og epoprostenol, indikerer at etter både enkelt- og flerdoseadministrasjon er C_{max} og AUC-verdiene for bosentan tilsvarende hos pasienter med og uten samtidig infusjon av epoprostenol (se pkt. 5.1).

Sildenafil: Samtidig administrasjon av bosentan 125 mg to ganger daglig ("steady state") og sildenafil 80 mg tre ganger daglig (ved "steady state") i 6 dager hos friske forsøkspersoner ga en 63 % reduksjon i sildenafils AUC og en 50 % økning av bosentans AUC. Det anbefales forsiktighet ved samtidig administrasjon.

Tadalafil: Bosentan (125 mg to ganger daglig) reduserte systemisk eksponering for tadalafil (40 mg én gang per dag) med 42 % og C_{max} med 27 % etter koadministrering av flere doser. Tadalafil påvirket ikke eksponeringen (AUC og C_{max}) for bosentan eller dets metabolitter.

Digoksin: Samtidig administrasjon i 7 dager av bosentan 500 mg to ganger daglig og digoksin reduserte AUC, C_{max} og C_{min} av digoksin med henholdsvis 12 %, 9 % og 23 %. Mekanismen ved denne interaksjonen kan være induksjon av P-glykoprotein. Denne interaksjonen har trolig ingen klinisk relevans.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier er bare utført med voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (teratogenitet, embryotoksisitet; se pkt. 5.3). Det finnes ingen pålitelige data fra bruk av STAYVEER hos gravide kvinner. Mulig risiko for mennesker er fremdeles ukjent. STAYVEER er kontraindisert ved graviditet (se pkt 4.3).

Kvinner i fertil alder

Før oppstart av STAYVEER-behandling hos kvinner i fertil alder bør graviditet utelukkes, relevante råd om pålitelig prevensjonsmetoder gis og bruk av pålitelig prevensjon startes. Pasienter og foreskrivere må være oppmerksomme på at STAYVEER, på grunn av mulige farmakokinetiske interaksjoner, kan gjøre hormonelle prevensjonsmidler ineffektive (se pkt 4.5). Derfor må kvinner i fertil alder ikke bruke hormonelle prevensjonsmidler (inkludert former som tas peroralt eller transdermalt, som injiseres eller implanteres) som eneste prevensjonsmetode, men må bruke en ekstra eller alternativ pålitelig prevensjonsmetode. Ved tvil om hvilket prevensjonsråd som skal gis til den enkelte pasient, anbefales konsultasjon av en gynekolog. På grunn av mulig svikt av hormonell prevensjon ved STAYVEER-behandling og med tanke på risikoen for at lungehypertensjon forverres alvorlig under graviditet, anbefales månedlige graviditetstester under behandlingen med STAYVEER for tidlig påvisning av graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om bosentan går over i morsmelk. Amming anbefales ikke under behandling med STAYVEER.

Fertilitet

Dyrestudier viste effekter på testikler (se pkt. 5.3). I en klinisk studie hvor man undersøkte effektene av bosentan på testikkelfunksjonen hos menn med PAH, hadde seks av de 24 forsøkspersonene (25 %) etter 6 måneders behandling med bosentan, minst 50 % redusert sædcellekonsentrasjon i forhold til baseline. På bakgrunn av disse funnene og prekliniske data, kan det ikke utelukkes at bosentan kan ha en skadelig effekt på spermatogenesen hos menn. Hos guttebarn kan en langsiktig innvirkning på fertilitet ikke utelukkes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke utført spesifikke studier for å undersøke STAYVEERs direkte effekt på evnen til å kjøre og bruke maskiner. STAYVEER kan imidlertid indusere hypotensjon, med symptomer som svimmelhet, tåkesyn eller synkope, og dette kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

I 20 placebokontrollerte studier med flere forskjellige indikasjoner, ble totalt 2 486 pasienter behandlet med bosentan i døgndoser fra 100 mg til 2 000 mg og 1 838 pasienter fikk placebo. Gjennomsnittlig behandlingstid var 45 uker. Bivirkninger ble definert som hendelser som forekom hos minst 1 % av pasientene som fikk bosentan og med en frekvens på minst 0,5 % over placebo. De hyppigste bivirkningene er hodepine (11,5 %), ødem/væskeretensjon (13,2 %), unormale leverfunksjonsprøver (10,9 %) og anemi/hemoglobinfall (9,9 %).

Behandling med bosentan har vært forbundet med doseavhengige stigninger i leveraminotransferaser og fall i hemoglobinkonsentrasjon (se pkt. 4.4).

Bivirkninger som er observert i 20 placebokontrollerte studier av bosentan og etter markedsføring, er rangert etter frekvens ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige (≥ 1/10); vanlige (≥ 1/100 til < 1/10); mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100); sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000); svært sjeldne (< 1/10 000); ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i bivirkninger mellom datasettene samlet og de godkjente indikasjonene.

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Anemi, hemoglobinfall (se pkt. 4.4)
	Ikke kjent	Anemi eller hemoglobinfall som krever transfusjon av røde blodceller[1]
	Mindre vanlige	Trombocytopeni[1]
	Mindre vanlige	Nøytropeni, leukopeni[1]
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert dermatitt, kløe og utslett)[2]
	Sjeldne	Anafylaksi og/eller angioødem[1]
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine[3]
	Vanlige	Synkope[1,4]
Øyesykdommer	Ikke kjent	Tåkesyn[1]
Hjertesykdommer	Vanlige	Hjertebank[1, 4]
Karsykdommer	Vanlige	Rødming
	Vanlige	Hypotensjon[1, 4]
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Nesetetthet[1]
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Gastroøsofageal reflukssykdom Diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Unormale leverfunksjonsprøver (se pkt. 4.4)
	Mindre vanlige	Aminotransferasestigninger forbundet med hepatitt (inkludert mulig forverring av underliggende hepatitt) og/eller gulsott[1] (se pkt. 4.4)
	Sjeldne	Levercirrhose, leversvikt[1]
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Erytem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Ødem, væskeretensjon[5]

[1] Data etter markedsføring, frekvenser basert på statistisk modellering av data fra placebokontrollerte, kliniske forsøk.
[2] Overfølsomhetsreaksjoner ble rapportert hos 9,9 % av pasientene på bosentan og 9,1 % av pasientene på placebo.
[3] Hodepine ble rapportert hos 11,5 % av pasientene på bosentan og 9,8 % av pasientene på placebo.
[4] Disse typene av reaksjoner kan også være relatert til den underliggende sykdommen.
[5] Ødem eller væskeretensjon ble rapportert hos 13,2 % av pasientene på bosentan og 10,9 % av pasientene på placebo.

Etter markedsføring er det rapportert sjeldne tilfeller av uforklarlige levercirrhose etter langtids behandling med STAYVEER hos pasienter med flere samtidige sykdommer og legemiddelbehandlinger. Sjeldne tilfeller av leversvikt er også rapportert. Disse tilfellene styrker viktigheten av å holde seg strengt til programmet med månedlig overvåking av leverfunksjon gjennom hele behandlingsperioden med STAYVEER (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Ukontrollerte kliniske studier med pediatriske pasienter

Sikkerhetsprofilen i den første pediatriske ukontrollerte studien som ble utført med den filmdrasjerte tabletten (BREATHE-3: n = 19, median alder 10 år [område 3-15 år], åpent administrert bosentan 2 mg/kg to ganger daglig, behandlingsvarighet 12 uker) var tilsvarende den observert i de sentrale studiene med voksne pasienter med PAH. I BREATHE-3 var de hyppigste bivirkningene rødming (21 %), hodepine og unormale leverfunksjonsprøver (begge 16 %).

En samleanalyse av ukontrollerte pediatriske studier av PAH og bosentan 32 mg dispergerbar tablettformulering (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Forlengelse) omfattet totalt 100 barn som ble behandlet med bosentan 2 mg/kg to ganger daglig (n = 33), 2 mg/kg tre ganger daglig (n = 31) eller 4 mg/kg to ganger daglig (n = 36). Ved registrering var seks pasienter mellom 3 måneder og 1 år, 15 barn var mellom 1 og < 2 år, og 79 var mellom 2 og 12 år. Median behandlingsvarighet var 71,8 uker (område 0,4–258 uker).

Sikkerhetsprofilen i denne samleanalysen av ukontrollerte pediatriske studier var omtrent som observert i de sentrale studiene med voksne PAH-pasienter, bortsett fra for infeksjoner, som ble rapportert hyppigere enn hos voksne (69,0 % kontra 41,3 %). Denne differansen i infeksjonsfrekvens kan til dels skyldes lenger median eksponering for medisinsk behandling hos pediatriske pasienter (median 71,8 uker) enn hos voksne (median 17,4 uker). De hyppigste bivirkningene var øvre luftveisinfeksjoner (25 %), pulmonal (arteriell) hypertensjon (20 %), nasofaryngitt (17 %), pyreksi (15 %), oppkast (13 %), bronkitt (10 %), magesmerter (10 %) og diaré (10 %). Det var ingen relevant forskjell mellom bivirkningsfrekvenser hos pasienter eldre og yngre enn 2 år. Dette er imidlertid basert på bare 21 barn yngre enn 2 år, deriblant 6 pasienter mellom 3 måneder og 1 år. Bivirkninger som unormale leververdier og anemi/redusert hemoglobin forekom hos henholdsvis 9 % og 5 % av pasientene.

I en randomisert, placebokontrollert studie med PPHN-pasienter (FUTURE-4), ble totalt 13 nyfødte behandlet med bosentan dispergerbar tablettformulering i en dose på 2 mg/kg to ganger daglig (8 pasienter fikk placebo). Median varighet av behandlingen med bosentan og placebo var henholdsvis 4,5 dager (område 0,5–10,0 dager) og 4,0 dager (område 2,5–6,5 dager). De hyppigste bivirkningene hos de bosentan- og placebo-behandlede pasientene var henholdsvis anemi eller redusert hemoglobin (7 og 2 pasienter), generalisert ødem (3 og 0 pasienter) og oppkast (2 og 0 pasienter).

Laboratorieavvik

Unormale levertester

I det kliniske programmet oppsto doserelaterte stigninger i leveraminotransferaser vanligvis i løpet av de første 26 behandlingsukene, utviklet seg vanligvis gradvis og var i hovedsak asymptomatiske. Etter markedsføring er det rapportert sjeldne tilfeller av levercirrhose og leversvikt.

Mekanismen til denne bivirkningen er uklar. Disse stigningene i aminotransferaser kan reversere spontant mens behandlingen fortsetter med vedlikeholdsdoser med STAYVEER, eller etter dosereduksjon, men avbrudd eller seponering kan være nødvendig (se pkt. 4.4).

I de 20 integrerte placebokontrollerte studiene ble økninger i leveraminotransferaser ≥ 3 × ULN observert hos 11,2 % av bosentanbehandlede pasienter, sammenlignet med 2,4 % hos placebobehandlede pasienter. Økninger til ≥ 8 × ULN ble sett hos 3,6 % av bosentanbehandlede pasienter og 0,4 % av placebobehandlede pasienter. Økninger i aminotransferaser var forbundet med økt bilirubin (≥ 2 × ULN) uten holdepunkter for galleblokkering hos 0,2 % (5 pasienter) på bosentan og 0,3 % (6 pasienter) på placebo.

I samleanalysen av 100 barn med PAH fra de ukontrollerte pediatriske studiene FUTURE 1/2 og FUTURE 3/Forlengelse, ble en økning i leveraminotransferaser til ≥ 3 × øvre normalverdi observert hos 2 % av pasientene.

I FUTURE-4-studien som omfattet 13 nyfødte med PPHN som ble behandlet med bosentan 2 mg/kg to ganger daglig i mindre enn 10 dager (område 0,5–10,0 dager), var det ingen tilfeller av leveraminotransferaser ≥ 3 × øvre normalverdi under behandling, men ett tilfelle av hepatitt forekom 3 dager etter avsluttet bosentanbehandling.

Hemoglobin

I de placebokontrollerte studiene med voksne ble det rapportert et fall i hemoglobinkonsentrasjon til under 10 g/dl fra start hos 8,0 % av bosentanbehandlede pasienter og 3,9 % av placebobehandlede pasienter (se pkt. 4.4).

I samleanalysen av 100 barn med PAH fra de ukontrollerte pediatriske studiene FUTURE 1/2 og FUTURE 3/Forlengelse, ble det hos 10 % av pasientene rapportert en reduksjon av hemoglobinkonsentrasjonen fra baseline til under 10 g/dl. Det forekom ingen reduksjon til under 8 g/dl.

I FUTURE-4-studien forekom det hos 6 av 13 bosentan-behandlede nyfødte med PPHN en reduksjon i hemoglobin, fra en verdi innenfor referanseområdet ved baseline til under nedre normalverdi i løpet av behandlingen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Bosentan har vært administrert som en enkeltdose på inntil 2 400 mg til friske forsøkspersoner og inntil 2 000 mg/døgn i 2 måneder til pasienter med andre lidelser enn pulmonal hypertensjon. Den vanligste bivirkningen var hodepine av lett til moderat intensitet.

Massiv overdosering kan resultere i uttalt hypotensjon som krever aktiv kardiovaskulær støtte. I perioden etter innføring på markedet har det vært rapportert én overdosering med 10 000 mg bosentan tatt av en ungdom, en gutt. Han hadde symptomer som kvalme, oppkast, hypotensjon, svimmelhet, svetting og tåkesyn. Han ble fullstendig restituert innen 24 timer med blodtrykksstøtte. Merk: bosentan fjernes ikke ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: andre antihypertensiva, ATC-kode: C02KX01

Virkningsmekanisme

Bosentan er en dobbel endotelinreseptorantagonist (ERA) med affinitet for både endotelin A og B (ET_A og ET_B)-reseptorer. Bosentan reduserer både pulmonal og systemisk karmotstand, noe som fører til økt minuttvolum uten økt puls.

Nevrohormonet endotelin-1 (ET-1) er en av de kraftigste vasokonstriktorene man kjenner til, og kan også gi fibrose, celleproliferasjon, hjertehypertrofi og –forandringer, og er proinflammatorisk. Disse effektene formidles av endotelinbinding til ET_A og ET_B-reseptorer i endotelet og glatte muskelceller i kar. ET-1-konsentrasjonene i vev og plasma øker ved en rekke kardiovaskulære sykdommer og bindevevssykdommer, inkludert PAH, skleroderma, akutt og kronisk hjertesvikt, myokardiskemi, systemisk hypertensjon og aterosklerose, noe som tyder på at ET-1 har en patogen rolle ved disse sykdommene. Ved PAH og hjertesvikt er stigning i ET-1-konsentrasjonene sterkt korrelert med alvorlighetsgrad og prognose for sykdommene ved fravær av endotelinreseptorantagonisme.

Bosentan konkurrerer med bindingen av ET-1 og andre ET-peptider til både ET_A- og ET_B-reseptorer, med en noe høyere affinitet for ET_A-reseptorer (K_i = 4,1–43 nanomolar) enn for ET_B-reseptorer (K_i = 38-730 nanomolar). Bosentan antagoniserer spesifikt ET-reseptorer, og binder seg ikke til andre reseptorer.

Effekt

Dyremodeller

I dyremodeller for pulmonal hypertensjon reduserte kronisk peroral administrasjon av bosentan pulmonal karmotstand og reverserte pulmonal kar- og høyre ventrikkelhypertrofi. I en dyremodell for pulmonal fibrose reduserte bosentan kollagenavleiring i lungene.

Effekt hos voksne pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon

To randomiserte, dobbeltblinde, multisenter, placebokontrollerte studier har vært utført med 32 (studie AC-052-351) og 213 (studie AC-052-352 [BREATHE-1]) voksne pasienter med PAH i WHO funksjonsklasse III–IV (primær pulmonal hypertensjon eller pulmonal hypertensjon sekundært hovedsaklig til skleroderma). Etter 4 uker med bosentan 62,5 mg to ganger daglig var vedlikeholdsdosene som ble studert ved disse studiene 125 mg to ganger daglig i AC-052-351, og 125 mg to ganger daglig og 250 mg to ganger daglig i AC-052-352.

Bosentan ble gitt i tillegg til pasientenes eksisterende behandling, som kunne omfatte en kombinasjon av antikoagulantia, vasodilatorer (f.eks. kalsiumantagonister), diuretika, oksygen og digoksin, men ikke epoprostenol. Kontroll var placebo pluss eksisterende behandling.

Det primære endepunktet for hver studie var endring i 6-minutters gådistanse ved 12 uker for den første studien og 16 uker for den andre studien. I begge studiene resulterte behandling med bosentan i signifikante økninger i treningskapasitet. De placebokorrigerte økningene i gådistanse sammenlignet med start var henholdsvis 76 meter (p = 0,02; t-test) og 44 meter (p = 0,0002; Mann-Whitney U-test) ved primært endepunkt i hver studie. Forskjellen mellom de to gruppene på 125 mg to ganger daglig og 250 mg to ganger daglig var ikke statistisk signifikant, men det var en trend mot forbedret treningskapasitet i gruppen behandlet med 250 mg to ganger daglig.

Forbedringen i gådistanse var merkbar etter 4 ukers behandling, var helt tydelig etter 8 ukers behandling, og ble opprettholdt i inntil 28 uker med dobbeltblind behandling i en subgruppe av pasientpopulasjonen.

I en retrospektiv responderanalyse basert på endringer i gådistanse, WHO funksjonsklasse og dyspné hos 95 pasienter randomisert til bosentan 125 mg to ganger daglig i de placebokontrollerte studiene, ble det funnet at i uke 8 var tilstanden til 66 pasienter forbedret, 22 var stabile og 7 hadde blitt dårligere. Av de 22 pasientene som var stabile i uke 8, hadde 6 blitt bedre i uke 12/16 og 4 blitt dårligere sammenlignet med start. Av de 7 pasientene som hadde blitt dårligere i uke 8, ble 3 bedre i uke 12/16 og 4 ble dårligere sammenlignet med start.

Invasive hemodynamiske parametre ble vurdert kun i den første studien. Behandling med bosentan førte til en signifikant økning i slagindeks forbundet med en signifikant reduksjon i pulmonalt arterietrykk, pulmonal karmotstand og gjennomsnittlig høyre atrietrykk.

En reduksjon i symptomene av PAH ble observert med bosentanbehandling. Dyspnémålinger ved gåtester viste en forbedring hos bosentanbehandlede pasienter. I AC-052-352 studien ble 92 % av de 213 pasientene ved start klassifisert som WHO funksjonsklasse III og 8 % som klasse IV. Behandling med bosentan førte til en forbedring i WHO funksjonsklasse hos 42,4 % av pasientene (placebo 30,4 %). Total endring i WHO funksjonsklasse i begge studiene var signifikant bedre blant bosentanbehandlede pasienter sammenlignet med placebobehandlede pasienter. Behandling med bosentan ble forbundet med en signifikant reduksjon i hyppigheten av klinisk forverring sammenlignet med placebo ved 28 uker (henholdsvis 10,7 % kontra 37,1 %; p = 0,0015).

I en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie (AC-052-364 [EARLY]), fikk 185 PAH-pasienter med WHO funksjonsklasse II (gjennomsnittlig 6-minutters gådistanse ved start 435 meter) bosentan 62,5 mg to ganger daglig i 4 uker, fulgt av 125 mg to ganger daglig (n = 93), eller placebo (n = 92) i 6 måneder. De inkluderte pasientene var PAH-behandlingsnaïve (n = 156) eller på en stabil dose av sildenafil (n = 29). Det sammensatte primære endepunktet var prosentvis endring i pulmonal karmotstand (PVR, pulmonary vascular resistance) fra start og endring i 6-minutters gådistanse fra start til måned 6 kontra placebo. Tabellen under viser de forhåndsdefinerte protokollanalysene.

	PVR (dyn.sek/cm^5)		**6-minutters gådistanse (m)**	
	Placebo (n =88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Baseline (BL), gj.snitt (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Endring fra BL, gj.snitt (SD)	128 (465)	–69 (475)	–8 (79)	11 (74)
Behandlingseffekt	–22,6 %		19	
95 % CL	–34, -10		–4, 42	
P-verdi	< 0,0001		0,0758	

CL = konfidensnivå (confidence limit); PVR = pulmonal karmotstand (pulmonary vascular resistance); SD = standardavvik.

Behandling med bosentan var forbundet med reduksjon i grad av klinisk forverring, definert som en kombinasjon av symptomatisk progresjon, sykehusinnleggelse for PAH og dødsfall, sammenlignet med placebo (proporsjonal risikoreduksjon 77 %, 95 % konfidensintervall [KI] 20–94 %, p = 0,0114). Behandlingseffekten var drevet av bedring i komponenten symptomatisk progresjon. Det var én sykehusinnleggelse relatert til PAH-forverring i bosentangruppen og tre sykehusinnleggelser i placebogruppen. Det oppsto kun ett dødsfall i hver behandlingsgruppe i løpet av den 6 måneder lange dobbeltblinde studieperioden, og det kan derfor ikke konkluderes vedrørende overlevelse.

Langtidsdata ble samlet fra alle de 173 pasientene som ble behandlet med bosentan i den kontrollerte fasen og/eller byttet fra placebo til bosentan i den åpne forlengede fasen av EARLY studien. Gjennomsnittlig behandlingslengde med bosentan var 3,6 ± 1,8 år (opptil 6,1 år), der 73 % av pasientene ble behandlet i minst 3 år og 62 % i minst 4 år. Pasientene kunne få tilleggsbehandling mot PAH som påkrevet i den åpne forlengelsen. Majoriteten av pasientene ble diagnostisert med idiopatisk eller arvelig PAH (61 %). Totalt forble 78 % av pasientene i WHO funksjonsklasse II. Kaplan-Meier estimat på overlevelse var på henholdsvis 90 % og 85 % ved år 3 og 4 etter oppstart av behandlingen. På samme tidspunkt var 88 % og 79 % av pasientene uten PAH-forverring (definert som alle dødsårsaker, lungetransplantasjon, arteriell septostomi eller oppstart av intravenøs eller subkutan prostanoid behandling). De relative bidragene av tidligere placebobehandling i dobbelt-blind fasen og annen medisinering startet opp i den åpne forlengelsen er ukjent.

I en prospektiv, multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie (AC-052-405 [BREATHE-5]), fikk pasienter med PAH WHO funksjonsklasse III og Eisenmengerfysiologi forbundet med medfødt hjertesykdom bosentan 62,5 mg to ganger daglig i 4 uker, fulgt av 125 mg to ganger daglig i ytterligere 12 uker (n = 37, der 31 hadde en overveiende høyre til venstre, toveis shunt). Hovedmålet var å vise at bosentan ikke forverret hypoksemi. Etter 16 uker var gjennomsnittlig oksygenmetning økt i bosentangruppen med 1,0 % (95 % KI –0,7 %–2,8 %) sammenlignet med placebogruppen (n=17), noe som viser at bosentan ikke forverret hypoksemi. Gjennomsnittlig pulmonal karmotstand var signifikant redusert i bosentangruppen (med mest fremtredende effekt observert i undergruppen av pasienter med toveis intrakardial shunt). Etter 16 uker var gjennomsnittlig placebokorrigert økning i 6-minutters gådistanse 53 meter (p = 0,0079), noe som reflekterte bedring i treningskapasitet. Tjueseks pasienter fortsatte med bosentan i den 24-ukers åpne forlengelsen (AC-052-409) av BREATHE-5 studien (gjennomsnittlig varighet = 24,4 ± 2,0 uker), og generelt ble effekten opprettholdt.

En åpen, ikke-komparativ studie (AC-052-362 [BREATHE-4]) ble utført med 16 pasienter med WHO funksjonsklasse III PAH forbundet med HIV-infeksjon. Pasientene ble behandlet med bosentan 62,5

mg to ganger daglig i 4 uker, fulgt av 125 mg to ganger daglig i ytterligere 12 uker. Etter 16 ukers behandling var det en signifikant bedring fra start i treningskapasitet: den gjennomsnittlige økningen i 6-minutters gådistanse var 91,4 meter fra 332,6 meter i gjennomsnitt ved start ($p < 0,001$). Det kan ikke trekkes noen formell konklusjon vedrørende bosentans effekt på antiretrovirale legemidlers effekt (se også pkt. 4.4).

Det er ikke foretatt studier for å vise gunstig effekt av STAYVEER-behandling på overlevelse. Langtids vitalstatus ble imidlertid registrert for alle 235 pasienter som fikk bosentan i de to pivotale, placebokontrollerte studiene (AC-052-351 og AC-052-352) og/eller de to ukontrollerte, åpne forlengelsene. Gjennomsnittlig eksponering for bosentan var 1,9 år ± 0,7 år (min. 0,1 år, maks. 3,3 år) og pasientene ble observert i gjennomsnittlig 2,0 ± 0,6 år. Flertallet (72 %) av pasientene ble diagnostisert som primær pulmonal hypertensjon og tilhørte WHO funksjonsklasse III (84 %). I denne samlede gruppen var Kaplan-Meier-estimatene for overlevelse henholdsvis 93 % og 84 % ett og to år etter behandlingsstart med bosentan. Estimatene for overlevelse var lavere i undergruppen med pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon sekundært til systemisk sklerose. Estimatene kan ha blitt påvirket av at epoprostenolbehandling ble innført hos 43/235 pasienter.

Studier med barn med pulmonal arteriell hypertensjon

BREATHE-3 (AC-052-356)
Bosentan filmdrasjerte tabletter ble undersøkt i en åpen ukontrollert studie med 19 pediatriske pasienter i alderen 3 til 15 år med PAH. Denne studien ble primært designet som en farmakokinetikkstudie (se pkt. 5.2). Pasientene hadde primær pulmonal hypertensjon, (10 pasienter) eller PAH relatert til medfødte hjertesykdommer (9 pasienter) og var i WHO funksjonsklasse II (n = 15, 79 %) eller klasse III (n = 4, 21 %) ved baseline. Pasienter ble fordelt i forhold til kroppsvekt i tre grupper og fikk dosert bosentan i en dose på omtrent 2 mg/kg to ganger daglig i 12 uker. Halvparten av pasientene i hver gruppe ble allerede behandlet med intravenøs epoprostenol, og dosen av epoprostenol var konstant gjennom studien.

Hemodynamikk ble målt hos 17 pasienter. Gjennomsnittlig økning i slagindeks fra start var 0,5 l/min/m^2, gjennomsnittlig fall i gjennomsnittlig pulmonalt arterietrykk var 8 mmHg og gjennomsnittlig fall i PVR var 389 dyn·sek·cm^{-5}. Disse hemodynamiske forbedringene fra start var like med og uten samtidig administrasjon av epoprostenol. Endringer i testparametre for fysisk aktivitet i uke 12 fra start var svært variable og ingen var signifikante.

FUTURE 1/2 (AC-052-365/AC-052-367)
FUTURE 1 var en åpen, ukontrollert studie hvor den dispergerbare tablettformuleringen av bosentan ble administrert i en vedlikeholdsdose på 4 mg/kg to ganger daglig til 36 pasienter i alderen 2 til 11 år. Den ble primært designet som en farmakokinetikkstudie (se pkt. 5.2). Ved baseline hadde pasientene idiopatisk (31 pasienter [86 %]) eller familiær (5 pasienter [14 %]) PAH og var i WHO funksjonsklasse II (n = 23, 64 %) eller klasse III (n = 13, 36 %). I FUTURE 1-studien var median eksponeringstid under studiebehandlingen 13,1 uker (område: 8,4 til 21,1). 33 av disse pasientene fikk fortsatt behandling med bosentan dispergerbare tabletter i en dose på 4 mg/kg to ganger daglig i FUTURE 2 (ukontrollert forlengelsefase) med en median total behandlingsvarighet på 2,3 år (område: 0,2 to 5,0 år). I FUTURE 1 fikk 9 pasienter epoprostenol ved baseline. 9 pasienter ble satt på første gangs behandling med PAH-spesifikt legemiddel under studien. Kaplan-Meier estimatet («event-free») for forverring av PAH (død, lungetransplantasjon eller sykehusinnleggelse) ved 2 år var 78,9 %. Kaplan-Meier-estimatet for total overlevelse ved 2 år var 91,2 %.

FUTURE 3 (AC-052-373)
I denne åpne, randomiserte studien med bosentan 32 mg dispergerbar tablettformulering, ble 64 barn med stabil PAH i alderen 3 måneder til 11 år, randomisert til 24 ukers bosentanbehandling i en dose på 2 mg/kg to ganger daglig (n = 33) eller 2 mg/kg tre ganger daglig (n = 31). 43 (67,2 %) var i alderen ≥ 2 år til 11 år, 15 (23,4 %) var mellom 1 og 2 år, og 6 (9,4 %) var mellom 3 måneder og 1 år. Studien var primært designet som en farmakokinetikkstudie (se pkt. 5.2), og effektendepunktene var kun eksplorative. Etiologien til PAH, i henhold til Dana Point-klassifiseringen, inkludert idiopatisk PAH (46 %), arvelig PAH (3 %), assosiert PAH etter korrigerende hjertekirurgi (38 %), og PAH relatert til

medfødt hjertesykdom assosiert med systemisk-til-pulmonal shunter, inkludert Eisenmengers syndrom (13 %). Pasientene var i funksjonsklasse I (n = 19, 29 %), klasse II (n = 27, 42 %) eller klasse III (n = 18, 28 %) ved oppstart av studiebehandlingen. Ved opptak i studien ble pasientene behandlet med PAH-legemidler (vanligste behandling var kun fosfodiesterease 5-hemmer [sildenafil] [35,9 %], kun bosentan [10,9 %] og en kombinasjon av bosentan, iloprost og sildenafil [10,9 %]), og de fortsatte med sin PAH-behandling under studien.

Ved studiestart ble mindre enn halvparten av pasientene som var med i studien (45,3 % [29/64]), behandlet med kun bosentan, uten kombinasjon med annen PAH-medsinering. 40,6 % (26/64) fortsatte med kun bosentan under den 24-ukers studiebehandlingen, uten å oppleve PAH-forverring. Analysen med den totale populasjonen inkludert (64 pasienter), viste at majoriteten forble i det minste stabil (dvs. uten forverring) basert på vurdering av ikke-pediatrisk spesifikk WHO funksjonsklasse (97 % to ganger daglig, 100 % tre ganger daglig) og legens totale kliniske inntrykk (94 % to ganger daglig, 93 % tre ganger daglig) under behandlingsperioden. Kaplan-Meier-estimatet («event-free») for forverring av PAH (død, lungetransplantasjon eller sykehusinnleggelse pga. PAH-forverring) ved 24 uker, var 96,9 % og 96,7 % i henholdsvis gruppen med to ganger daglig og gruppen med tre ganger daglig.

Det var ingen evidens for noen klinisk fordel av dosering av 2 mg/kg tre ganger daglig fremfor 2 mg/kg to ganger daglig.

Studier utført med nyfødte med PPHN (persisterende pulmonal hypertensjon hos nyfødte):

FUTURE 4 (AC-052-391)
Dette var en dobbelblind, placebokontrollert, randomisert studie med nyfødte som var født for tidlig eller til termin (gestasjonsalder 36–42 uker) og som hadde PPHN. Pasienter med suboptimal respons på inhalert nitrogenoksid (iNO) til tross for minst 4 timers kontinuerlig behandling, ble behandlet med bosentan dispergerbare tabletter i en dose på 2 mg/kg to ganger daglig (N = 13) eller placebo (N = 8) via nasogastrisk slange som tilleggsbehandling til iNO, inntil fullstendig seponering av iNO eller inntil behandlingssvikt (definert som behov for ECMO [extra-corporeal membran oxygenation] eller igangsetting av behandling med alternativ pulmonal vasodilator), i maksimalt 14 dager.

Median eksponeringstid for studiebehandlingen var 4,5 (område: 0,5–10,0) dager i bosentangruppen og 4,0 (område: 2,5–6,5) dager i placebogruppen.

Resultatene indikerer ingen ytterligere nytte av bosentan i denne populasjonen:
- Median tid til fullstendig seponering av iNO var 3,7 dager (95 % konfidensnivå [CLs] 1,17, 6,95) for bosentan og 2,9 dager (95 % CLs 1,26, 4,23) for placebo (p = 0,34).
- Median tid til fullstendig avvenning fra mekanisk ventilasjon var 10,8 dager (95 % CLs 3,21, 12,21 dager) for bosentan og 8,6 dager (95 % CLs 3,71, 9,66 dager) for placebo (p = 0,24).
- Én pasient i bosentangruppen opplevde behandlingssvikt (behov for ECMO ifølge protokolldefinisjonen), som ble erklært på bakgrunn av økt verdi for oksygeneringsindeks i løpet av 8 timer etter første administrasjon av studielegemiddel. Denne pasienten ble restituert i løpet av den 60-dagers oppfølgingsperioden.

Kombinasjon med epoprostenol

Kombinasjonen av bosentan og epoprostenol er undersøkt i to studier: AC-052-355 (BREATHE-2) og AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 var en multisenter, randomisert, dobbeltblind, parallellgruppestudie av bosentan mot placebo hos 33 pasienter med alvorlig PAH som fikk samtidig epoprostenolterapi. AC-052-356 var en åpen, ukontrollert studie hvor 10 av de 19 pediatriske pasientene sto på samtidig bosentan- og epoprostenolterapi i den 12 uker lange studien. Kombinasjonens sikkerhetsprofil var ikke forskjellig fra det som forventes med hver komponent, og kombinasjonsterapien ble godt tolerert av barn og voksne. Den kliniske nytten av kombinasjonen er ikke klarlagt.

Systemisk sklerose med digitalsårlidelse

To randomiserte, dobbeltblinde, multisenter, placebokontrollerte studier er gjennomført med 122 (studie AC-052-401 [RAPIDS-1]) og 190 (studie AC-052-331 [RAPIDS-2]) voksne pasienter med systemisk sklerose og digitalsårlidelse (aktive digitale sår eller digitale sår innenfor forrige år). I studie AC-052-331 måtte pasientene ha minst ett nytt digitalt sår, og i de to studiene hadde 85 % av pasientene aktiv digitalsårlidelse ved start. Etter 4 uker med bosentan 62,5 mg to ganger daglig, var den undersøkte vedlikeholdsdosen i begge studiene 125 mg to ganger daglig. Varigheten av dobbeltblind behandling var 16 uker i studie AC-052-401 og 24 uker i studie AC-052-331.

Grunnbehandling for systemisk sklerose og digitalsår var tillatt hvis den hadde vart i minst 1 måned før behandlingsstart og gjennom hele den dobbeltblinde studieperioden.

Antall nye digitale sår fra oppstart til studieslutt var et primært endepunkt i begge studier. Behandling med bosentan ga færre nye digitale sår i løpet av behandlingstiden, sammenlignet med placebo. I løpet av 16 ukers dobbeltblind behandling i studie AC-052-401 fikk pasientene i bosentangruppen gjennomsnittlig 1,4 nye digitale sår sammenlignet med 2,7 nye digitale sår i placebogruppen ($p = 0.0042$). I løpet av 24 ukers dobbeltblind behandling i studie AC-052-331 var tilsvarende tall henholdsvis 1,9 sammenlignet med 2,7 nye digitale sår ($p = 0,0351$). I begge studier var pasientene på bosentan mindre utsatt for å få mange nye digitale sår i løpet av studien, og det tok lengre tid før de fikk hvert påfølgende nye digitale sår enn de som fikk placebo. Effekten av bosentan på reduksjon av antall nye digitale sår var mer uttalt hos pasienter med mange digitalsår.

Ingen av studiene viste effekt av bosentan på tilhelingstiden for digitale sår.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Bosentans farmakokinetikk er hovedsakelig dokumentert hos friske forsøkspersoner. Begrensede data fra pasienter viser at eksponeringen for bosentan hos voksne pasienter med PAH er ca. 2 ganger høyere enn hos friske voksne.

Hos friske forsøkspersoner viser bosentan dose- og tidsavhengig farmakokinetikk. Clearance og distribusjonsvolum reduseres med økte intravenøse doser og øker med tid. Etter peroral administrasjon er den systemiske eksponeringen proporsjonal med doser inntil 500 mg. Ved høyere perorale doser øker C_{max} og AUC mindre enn proporsjonalt med dosen.

Absorpsjon

Hos friske forsøkspersoner er absolutt biotilgjengelighet av bosentan ca. 50 %, og påvirkes ikke av mat. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås innen 3–5 timer.

Distribusjon

Bosentan er høygradig bundet (> 98 %) til plasmaproteiner, hovedsakelig albumin. Bosentan penetrerer ikke inn i erytrocytter.

Et distribusjonsvolum (V_{ss}) på omtrent 18 liter ble bestemt etter en intravenøs dose på 250 mg.

Biotransformasjon og eliminasjon

Etter en enkel intravenøs dose på 250 mg, var clearance 8,2 l/t. Den terminale halveringstiden ($t_{½}$) er 5,4 timer.

Ved gjentatt dosering synker plasmakonsentrasjoner av bosentan gradvis til 50– 65 % av dem som ses etter administrasjon av en enkeltdose. Denne reduksjonen skyldes antagelig autoinduksjon av metaboliserende leverenzymer. "Steady state" nås i løpet av 3–5 dager.

Bosentan elimineres ved galleutskillelse etter metabolisme i leveren av cytokrom P450-isoenzymer, CYP2C9 og CYP3A4. Mindre enn 3 % av en administrert peroral dose gjenfinnes i urinen.

Bosentan danner tre metabolitter og bare én av disse er farmakologisk aktiv. Denne metabolitten utskilles hovedsakelig uendret via gallen. Hos voksne pasienter er eksponeringen for den aktive metabolitten større enn hos friske forsøkspersoner. Hos pasienter med holdepunkter for kolestase kan eksponeringen for den aktive metabolitten være økt.

Bosentan er en induser av CYP2C9 og CYP3A4, og muligens også av CYP2C19 og P-glykoprotein. *In vitro* hemmer bosentan utpumping av gallesalter i hepatocyttkulturer.

In vitro-data har vist at bosentan ikke har noen relevant hemmende effekt på testede CYP-isoenzymer (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Derfor forventes ikke bosentan å øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som metaboliseres av disse isoenzymene.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Basert på det undersøkte området av hver variabel forventes det ikke at farmakokinetikken til bosentan influeres av kjønn, kroppsvekt, rase eller alder hos den voksne befolkningen i noen relevant utstrekning.

Barn

Farmakokinetikken ble studert hos pediatriske pasienter i 4 kliniske studier (BREATHE-3, FUTURE-1, FUTURE-3 og FUTURE-4; se pkt. 5.1). På grunn av begrensede data på barn under 2 års alder, er fremdeles ikke farmakokinetikken godt karakterisert for denne alderskategorien.

I studien AC-052-356 (BREATHE-3) evaluerte man farmakokinetikken ved enkle og gjentatte perorale doser av den filmdrasjerte tablettformuleringen av bosentan hos 19 barn i alderen 3 til 15 år med PAH som ble dosert på bakgrunn av kroppsvekt med 2 mg/kg to ganger daglig. I denne studien falt eksponeringen for bosentan med tiden i samsvar med bosentans kjente autoinduksjonsegenskaper. Gjennomsnittlig AUC (CV%)-verdier for bosentan hos pediatriske pasienter behandlet med 31,25, 62,5 eller 125 mg to ganger daglig var hhv. 3 496 (49), 5 428 (79) og 6 124 (27) ng·time/ml, og var lavere enn verdien 8 149 (47) ng·time/ml observert hos voksne pasienter med PAH som fikk 125 mg to ganger daglig. Ved "steady state" var den systemiske eksponeringen hos pediatriske pasienter som veide 10–20 kg, 20–40 kg og > 40 kg hhv. 43 %, 67 % og 75 % av den systemiske eksponeringen hos voksne.

I studien AC-052-365 (FUTURE 1) ble dispergerbare tabletter administrert til 36 barn med PAH i alderen fra 2 til 11 år. Doseproporsjonalitet ble ikke observert fordi "steady state" plasmakonsentrasjon og AUC-verdier for bosentan var tilsvarende med perorale doser på 2 og 4 mg/kg (AUC_τ var 3 577 ng·time/ml og 3 371 ng·time/ml for henholdsvis 2 mg/kg to ganger daglig og 4 mg/kg to ganger daglig. Gjennomsnittlig eksponering for bosentan hos disse pediatriske pasientene var omtrent halvparten av eksponeringen hos voksne pasienter ved 125 mg to ganger daglig vedlikeholdsdose, men med stort overlapp med eksponeringene hos voksne.

I studien AC-052-373 (FUTURE 3) var eksponeringen for bosentan hos pasienter behandlet med 2 mg/kg to ganger daglig i form av dispergerbare tabletter, sammenlignbar med eksponeringen i FUTURE 1-studien. I den totale populasjonen (n = 31) førte 2 mg/kg to ganger daglig til en daglig eksponering på 8 535 ng·time/ml; AUC_τ var 4 268 ng·time/ml (CV: 61 %). Hos pasienter i alderen 3 måneder til 2 år var den daglige eksponeringen 7 879 ng·time/ml; AUC_τ var 3 939 ng·time/ml (CV: 72 %). Hos pasienter mellom 3 måneder og 1 år (n = 2) var AUC_τ 5 914 ng·time/ml (CV: 85 %), og hos pasienter mellom 1 og 2 år (n = 7) var AUC_τ 3 507 ng·time/ml (CV: 70 %). Hos pasienter over 2 år (n = 22) var den daglige eksponeringen 8 820 ng·time/ml; AUC_τ var 4 410 ng·time/ml (CV: 58 %). Dosering av bosentan 2 mg/kg tre ganger daglig økte ikke eksponeringen; daglig eksponering var 7 275 ng·time/ml (CV: 83 %, n = 27).

Basert på funnene i studiene BREATHE-3, FUTURE-1 og FUTURE-3 ser det ut som eksponering for bosentan når et platå ved lavere doser hos pediatriske pasienter enn hos voksne, og at doser over 2 mg/kg to ganger daglig (4 mg/kg to ganger daglig eller 2 mg/kg tre ganger daglig) ikke vil gi større eksponering for bosentan hos pediatriske pasienter.

I studien AC-052-391 (FUTURE 4) med nyfødte, økte bosentankonsentrasjonen langsomt og kontinuerlig over første doseringsintervall og medførte lav eksponering (AUC_{0-12} i fullblod: 164 ng·time/ml, n = 11). Ved "steady state" var AUC_{τ} 6 165 ng·time/ml (CV: 133 %, n = 7), som tilsvarer eksponeringen som er observert hos voksne PAH-pasienter som får 125 mg to ganger daglig, tatt i betraktning et distribusjonsforhold for blod/plasma på 0,6.

Konsekvensene av disse funnene med hensyn til levertoksisitet er ukjente. Kjønn og samtidig bruk av intravenøs epoprostenol hadde ingen signifikant effekt på bosentans farmakokinetikk.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) har det ikke vært observert relevante endringer i farmakokinetikken. "Steady state" AUC av bosentan var 9 % høyere og AUC av den aktive metabolitten Ro 48-5033, var 33 % høyere hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon enn hos friske forsøkspersoner.

Betydningen av moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) på farmakokinetikken til bosentan og den primære metabolitten Ro 48-5033, ble undersøkt i en studie som omfattet 5 pasienter med pulmonal hypertensjon i forbindelse med portal hypertensjon og nedsatt leverfunksjon Child-Pugh klasse B, og 3 pasienter med PAH av andre årsaker samt normal leverfunksjon. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon Child-Pugh klasse B, var gjennomsnittlig (95 % KI) AUC for bosentan ved "steady state" 360 (212–613) ng·time/ml, dvs. 4,7 ganger høyere, og gjennomsnittlig (95 % KI) AUC for den aktive metabolitten Ro 48-5033 var 106 (58,4–192) ng·time/ml, dvs. 12,4 ganger høyere enn hos pasienter med normal leverfunksjon (bosentan: gjennomsnittlig [95 % KI] AUC: 76,1 [9,07–638] ng·time/ml; Ro 48-5033: gjennomsnittlig [95 % KI] AUC 8,57 [1,28–57,2] ng·time/ml). Selv om antall inkluderte pasienter var begrenset og hadde høy variabilitet, indikerer disse dataene en markert økning av eksponeringen for bosentan og den primære metabolitten Ro 48-5033 hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klasse B).

Farmakokinetikken til bosentan har ikke vært studert hos pasienter med Child-Pugh klasse C nedsatt leverfunksjon. STAYVEER er kontraindisert hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon, dvs. Child-Pugh klasse B eller C (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15–30 ml/min), ble plasmakonsentrasjoner av bosentan redusert med ca. 10 %. Plasmakonsentrasjoner av bosentanmetabolitter økte til omtrent det dobbelte hos disse pasientene, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger ikke spesifikk klinisk erfaring hos pasienter som gjennomgår dialyse. Basert på fysiokjemiske egenskaper og den høye graden av proteinbinding, forventes det ikke at bosentan, i noen signifikant grad, blir fjernet fra sirkulasjonen ved dialyse (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

En 2-års karsinogenitetsstudie hos mus viste en økt kombinert forekomst av hepatocellulære adenomer og karsinomer hos hanner, men ikke hunner, ved plasmakonsentrasjoner omtrent 2 til 4 ganger plasmakonsentrasjonene oppnådd ved terapeutisk dose hos mennesker. Hos rotter ga peroral administrasjon av bosentan i 2 år en liten, signifikant økning i den kombinerte forekomsten av tyreoidfollikulære celleadenomer og karsinomer hos hanner, men ikke hunner, ved plasmakonsentrasjoner omtrent 9 til 14 ganger plasmakonsentrasjonene oppnådd ved terapeutisk dose hos mennesker. Bosentan testet negativt for gentoksisitet. Det var holdepunkter for en lett

tyreoidhormonell ubalanse indusert av bosentan hos rotter. Det var imidlertid ikke holdepunkter for at bosentan påvirker tyreoidfunksjonen (tyroksin, TSH) hos mennesker.

Bosentans effekt på mitokondriefunksjon er ikke kjent.

Bosentan har vist seg å være teratogent hos rotter ved plasmanivåer høyere enn 1,5 ganger plasmakonsentrasjonene oppnådd ved terapeutisk dose hos mennesker. Teratogene effekter, inkludert misdannelser i hode og ansikt og i de store blodårene, var doseavhengige. Likhetene i mønsteret av misdannelser observert med andre ET-reseptorantagonister og i ET "knockoutmus" indikerer en gruppeeffekt. Nødvendige forholdsregler må tas for kvinner i fertil alder (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.6).

Utvikling av tubulær testikkelatrofi og svekket fertilitet er blitt koblet til kronisk administrering av endotelinreseptor-antagonister til gnagere.

I fertilitetsstudier med hann- og hunnrotter ble det ikke observert effekter på sædcelletall, -motilitet og –levedyktighet, eller på paringsevne eller fertilitet, ved eksponeringer som var henholdsvis 21 og 43 ganger høyere enn teraputisk nivå hos mennesker, og det var heller ingen bivirkninger på utviklingen av preimplantasjonsembryoet eller på implantasjon.

Svakt økt insidens av tubulær testikkelatrofi ble observert hos rotter som hadde fått bosentan peroralt i doser så lave som 125 mg/kg/dag (ca. 4 ganger maksimal anbefalt dose til mennesker [MRHD] og de laveste testede dosene) i to år, men ikke ved doser så høye som 1 500 mg/kg/dag (ca. 50 ganger MRHD) i 6 måneder. I en toksisitetsstudie hvor juvenile rotter ble behandlet fra dag 4 *post partum* til de var voksne, ble det observert nedsatt absolutt vekt av testikler og bitestikler, samt redusert antall sædceller i bitestikler etter seponering. NOAEL var henholdsvis 21 ganger (ved Dag 21 *post partum*) og 2,3 ganger (Dag 69 *post partum*) den terapeutiske eksponeringen hos mennesker.

Ved Dag 21 *post partum* ble det imidlertid ikke påvist noen effekter på generell utvikling, vekst, sanser, kognitiv funksjon og reproduksjonsfunksjon ved 7 ganger høyere (hanner) og 19 ganger høyere (hunner) eksponering enn ved terapeutisk bruk hos mennesker. I voksen alder (Dag 69 *post partum*) ble det ikke påvist noen effekter av bosentan ved 1,3 ganger høyere (hanner) og 2,6 ganger høyere (hunner) eksponering enn ved terapeutisk bruk hos barn med PAH.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:
Maisstivelse
Pregelatinisert stivelse
Natriumstivelseglykolat (type A)
Povidon
Glyseroldibehenat
Magnesiumstearat

Drasjering:
Hypromellose
Glyseroltriacetat
Talkum
Titandioksid (E171)
Jernoksid gult (E172)
Jernoksid rødt (E172)
Etylcellulose

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år
For hvite høytetthets polyetylen-flasker, skal disse brukes innen 30 dager etter første åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

For blisterpakninger av PVC/PE/PVDC/aluminium:
Oppbevares ved høyst 25 °C.

For hvite høytetthets polyetylen-flasker:
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

STAYVEER 62,5 mg tabletter, filmdrasjerte
Blisterpakninger av PVC/PE/PVDC/aluminium med 14 filmdrasjerte tabletter.
Esker med 56 eller 112 filmdrasjerte tabletter.

Hvite høytetthets polyetylen-flasker med silikagel tørkemiddel med 56 filmdrasjerte tabletter
Esker med 56 filmdrasjerte tabletter.

STAYVEER 125 mg tabletter, filmdrasjerte
Blisterpakninger av PVC/PE/PVDC/aluminium med 14 filmdrasjerte tabletter.
Esker med 56 eller 112 filmdrasjerte tabletter.

Hvite høytetthets polyetylen-flasker med silikagel tørkemiddel med 56 filmdrasjerte tabletter
Esker med 56 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overenstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

STAYVEER 62,5 tabletter, filmdrasjerte
EU/1/13/832/001
EU/1/13/832/003
EU/1/13/832/005

STAYVEER 125 mg tabletter, filmdrasjerte

EU/1/13/832/002
EU/1/13/832/004
EU/1/13/832/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24 juni 2013

Dato for siste fornyelse: 08 januar 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), http://www.ema.europa.eu/.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2)

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) inkludert rapporter om leverbivirkninger for dette legemidlet, er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Opplæringsprogrammet består av et pasientkort som pasienten skal ha med seg. Hovedmålet med pasientkortet er å gi pasientene opplæring om viktig sikkerhetsinformasjon som de må være oppmerksomme på før og under behandling med STAYVEER.

Pasientkortet, som er vedlagt i legemiddelpakningen, er ment å:
- øke pasientens oppmerksomhet om behovet for regelmessige blodprøver for testing av leverfunksjonen.
- informere pasientene om hvor viktig det er å unngå graviditet og å bruke effektive antikonseptiva.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
ESKE MED 56 OG 112 TABLETTER

YTRE EMBALLASJE / GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

STAYVEER 62,5 mg tabletter, filmdrasjerte

bosentan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 62,5 mg bosentan (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 tabletter, filmdrasjerte
112 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

STAYVEER 62,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
ESKE MED 56 OG 112 TABLETTER

YTRE EMBALLASJE / GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

STAYVEER 125 mg tabletter, filmdrasjerte

bosentan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 125 mg bosentan (som monohydrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 tabletter, filmdrasjerte
112 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

STAYVEER 125 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE ESKE MED 56 TABLETTER

YTRE EMBALLASJE OG FLASKEETIKETT/ FLASKER

1. LEGEMIDLETS NAVN

STAYVEER 62,5 mg tabletter, filmdrasjerte

bosentan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 62,5 mg bosentan (som monohydrat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}
Skal brukes innen 30 dager etter første åpning.

Åpningsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/832/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT (GJELDER KUN FOR ESKE)

STAYVEER 62,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE (GJELDER KUN FOR ESKE)

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER (GJELDER KUN FOR ESKE)

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE ESKE MED 56 TABLETTER

YTRE EMBALLASJE OG FLASKEETIKETT/ FLASKER

1. LEGEMIDLETS NAVN

STAYVEER 125 mg tabletter, filmdrasjerte

bosentan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 125 mg bosentan (som monohydrat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

56 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Tørkemidlet må ikke svelges.

8. UTLØPSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}
Skal brukes innen 30 dager etter første åpning.

Åpningsdato:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/832/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT (GJELDER KUN FOR ESKE)

STAYVEER 125 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE (GJELDER KUN FOR ESKE)

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER (GJELDER KUN FOR ESKE)

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

STAYVEER 62,5 mg tabletter

bosentan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag Int

3. UTLØPSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

STAYVEER 125 mg tabletter

bosentan

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Janssen-Cilag Int

3. UTLØPSDATO

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

PASIENTKORT

((Forside))

Viktige sikkerhetsadvarsler for pasienter som tar STAYVEER (bosentan)

Dette kortet inneholder viktig informasjon om STAYVEER. Les dette kortet nøye før du starter behandling med STAYVEER.

Ditt navn: _____

Foreskrivende lege: _____

Dersom du har spørsmål om STAYVEER, må du kontakte legen din.

Janssen-Cilag International NV

((Bakside))

Prevensjon

Bruker du prevensjonsmidler nå?

☐ Ja ☐ Nei

Hvis ja, skriv navnet på disse her:

_____

_____

Ta med deg dette kortet til din lege eller gynekolog på ditt neste besøk, og hun/han vil kunne gi deg råd om du trenger å bruke en ekstra eller alternativ prevensjonsmetode.

((Innside 1))

Les denne siden nøye hvis du er en kvinne i fruktbar alder

Graviditet

STAYVEER kan skade fosterets utvikling. Derfor må du ikke ta STAYVEER dersom du er gravid, og du må heller ikke bli gravid mens du tar STAYVEER.

Hvis du lider av sykdom med høyt lungeblodtrykk, kan sykdommens symptomer forverres alvorlig dersom du blir gravid. Informer din lege eller gynekolog hvis du mistenker at du kan være gravid.

Prevensjon

Prevensjon basert på hormoner – som perorale prevensjonmidler eller p-piller, hormonsprøyter, implantater eller prevensjonsplastre er ikke sikre nok til å forhindre graviditet hos kvinner som tar STAYVEER. Du må bruke en barriermetode som prevensjon – som et kondom, pessar eller p-pute – i tillegg til noen av de hormonelle prevensjonsmidlene. Diskuter eventuelle spørsmål du måtte ha med din lege eller gynekolog – fyll inn opplysningene på baksiden av dette kortet og ta det med til din lege eller gynekolog på ditt neste besøk.

Du må ta en graviditetstest før oppstart med STAYVEER og hver måned under behandlingen selv om du ikke tror du er gravid.

Dato for første månedlige test: _____

((Innside 2))

Blodprøve for leverfunksjon

Enkelte pasienter som tar STAYVEER, får unormale leverfunksjonsverdier. Under behandling med STAYVEER vil legen din ta regelmessige blodprøver for å kontrollere endringer i leverfunksjonen.

Husk å ta leverblodprøve hver måned.

Etter en doseøkning vil det bli tatt en ekstra prøve etter 2 uker.

Dato for første månedlige prøve: _____

Månedsoversikt for leverblodprøver:

☐ Jan _____ ☐ Mai _____ ☐ Sep _____

☐ Feb _____ ☐ Jun _____ ☐ Okt _____

☐ Mar _____ ☐ Jul _____ ☐ Nov _____

☐ Apr _____ ☐ Aug _____ ☐ Des _____

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

STAYVEER 62,5 mg tabletter, filmdrasjerte
STAYVEER 125 mg tabletter, filmdrasjerte
bosentan

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva STAYVEER er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker STAYVEER
3. Hvordan du bruker STAYVEER
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer STAYVEER
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva STAYVEER er og hva det brukes mot

STAYVEER tabletter inneholder bosentan, som blokkerer et naturlig forekommende hormon som kalles endotelin-1 (ET-1) som innsnevrer blodårer. STAYVEER får derfor blodårene til å utvide seg og tilhører legemiddelgruppen som kalles "endotelinreseptorantagonister".

STAYVEER brukes for å behandle:
- **Lungearteriehypertensjon** (PAH). PAH er en sykdom som medfører innsnevring av blodårene i lungene, og dette fører til høyt blodtrykk i blodårene (lungearteriene) som fører blod fra hjertet til lungene. Dette trykket reduserer mengden av oksygen som går over i blodet i lungene og gjør fysisk aktivitet vanskeligere. STAYVEER utvider lungearteriene og gjør det lettere for hjertet å pumpe blod gjennom dem. Dette reduserer blodtrykket og lindrer symptomene.

STAYVEER brukes for å behandle pasienter med lungearteriehypertensjon (PAH) klasse III, for å bedre treningskapasitet (evnen til å drive fysisk aktiviet) og symptomer. "Klassen" viser til sykdommens alvorlighetsgrad: "Klasse III" innebærer uttalt begrensning av fysisk aktivitet. Noe bedring er også vist hos pasienter med PAH klasse II. "Klasse II" innebærer en viss begrensning av fysisk aktivitet. Typen PAH som STAYVEER er indisert for kan være:
- primær (uten identifisert årsak eller familiær);
- forårsaket av skleroderma (også kalt systemisk sklerose, en sykdom hvor det er unormal vekst av bindevevet som støtter huden og andre organer);
- forårsaket av kongenital (medfødt) hjertefeil med shunts (unormale passasjer) som medfører unormal blodgjennomstrømning i hjerte og lunger.

- **Digitale sår** (sår på fingrene og tærne) hos voksne pasienter med en tilstand kalt skleroderma. STAYVEER reduserer antall nye sår som oppstår på fingrene og tærne.

2. Hva du må vite før du bruker STAYVEER

Bruk ikke STAYVEER
- **dersom du er allergisk overfor bosentan** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- **dersom du har leverproblemer** (spør legen din)
- **dersom du er gravid eller kan bli gravid** fordi du ikke bruker en pålitelig prevensjonsmetode. Les informasjonen under "Prevensjon" og "Andre legemidler og STAYVEER"
- **dersom du bruker ciklosporin A** (et legemiddel som brukes etter transplantasjon eller til behandling av psoriasis)

Informer legen din hvis noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler
Prøver legen tar før behandlingen
- en blodprøve for å sjekke din leverfunksjon
- en blodprøve for å sjekke om du har anemi (lavt hemoglobin)
- en graviditetstest hvis du er kvinne i fruktbar alder

Hos noen pasienter som har tatt STAYVEER er det funnet unormale leverfunksjonsprøver og anemi (lavt hemoglobin).

Prøver legen tar under behandlingen
Ved behandling med STAYVEER avtaler legen din regelmessige blodprøver for å se etter endringer i leverfunksjon og hemoglobinnivå.

Se også pasientkortet (inne i pakningen med STAYVEER tabletter) vedrørende alle disse prøvene. Det er viktig at du får tatt disse regelmessige blodprøvene så lenge du tar STAYVEER. Vi foreslår at du noterer datoene for de siste og neste prøvene i pasientkortet (datoene kan du få fra legen), slik at du lettere husker neste prøve.

Blodprøver for leverfunksjon
Disse utføres hver måned gjennom hele behandlingsperioden med STAYVEER. Etter en doseøkning vil ytterligere én test tas etter 2 uker.

Blodprøver for anemi
Disse utføres hver måned de første 4 behandlingsmånedene, deretter hver 3. måned, da pasienter som tar STAYVEER kan få anemi.

Hvis disse resultatene er unormale, kan legen din beslutte å redusere dosen eller stanse behandlingen med STAYVEER og ta ytterligere prøver for å undersøke årsaken.

Barn og ungdom
STAYVEER anbefales ikke for pediatriske pasienter med systemisk sklerose og aktiv digitalsårlidelse. Se også pkt. 3. Hvordan du bruker STAYVEER.

Andre legemidler og STAYVEER
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Det er spesielt viktig å si fra til legen dersom du tar:
- ciklosporin A (et legemiddel som brukes etter transplantasjon og for å behandle psoriasis), som ikke må brukes sammen med STAYVEER
- sirolimus eller takrolimus, legemidler som brukes etter transplantasjon, siden disse ikke anbefales brukt sammen med STAYVEER
- glibenklamid (et legemiddel mot diabetes), rifampicin (et legemiddel mot tuberkulose), flukonazol (et legemiddel mot soppinfeksjon), ketokonazol (et legemiddel mot Cushings syndrom), eller nevirapin (et legemiddel mot HIV), siden disse legemidlene ikke anbefales brukt sammen med STAYVEER

- andre legemidler for behandling av HIV-infeksjon, som kan kreve spesiell oppfølging dersom de brukes sammen med STAYVEER
- hormonelle prevensjonsmidler, som brukt alene ikke er tilstrekkelig effektive når du bruker STAYVEER. Inne i pakningen med STAYVEER tabletter vil du finne et pasientkort som du bør lese nøye. Legen din og/eller gynekologen vil foreslå prevensjon som er egnet for deg.
- andre legemidler til behandling av pulmonal hypertensjon: sildenafil og tadalafil;
- warfarin (et antikoagulerende middel);
- simvastatin (brukes til å behandle hyperkolesterolemi).

Kjøring og bruk av maskiner
STAYVEER har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. STAYVEER kan imdlertid føre til hypotensjon (nedsatt blodtrykk), som kan gjøre deg svimmel, påvirke synet og påvirke din evne til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom du føler deg svimmel eller du får tåkesyn mens du bruker STAYVEER, skal du derfor ikke kjøre eller betjene verktøy eller maskiner.

Kvinner i fruktbar alder
Bruk IKKE STAYVEER dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditetstester
STAYVEER kan skade et foster som er unnfanget før oppstart av behandling eller under behandling. Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, vil legen din be deg ta en graviditetstest før du begynner å bruke STAYVEER og regelmessig mens du bruker STAYVEER.

Prevensjonsmidler
Dersom det er en mulighet for at du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du tar STAYVEER. Legen din eller gynekologen vil informere deg om sikker prevensjon mens du tar STAYVEER. Siden STAYVEER kan gjøre hormonprevensjon (f.eks. via munnen, injeksjon, implantat eller hudplastre) ineffektive, er det ikke sikkert dersom det brukes alene. Dersom du bruker hormonprevensjon, må du derfor også bruke en barrieremetode (f.eks. kvinnekondom, pessar, prevensjonssvamp eller partneren din må bruke kondom). Inne i pakningen med STAYVEER tabletter vil du finne et pasientkort. Du må fylle ut dette kortet og ta det med til legen din ved neste besøk, slik at legen din eller gynekologen kan vurdere hvorvidt du behøver å bruke ytterligere eller alternativ sikker prevensjon. Dersom du er i fruktbar alder, anbefales månedlig graviditetstesting mens du bruker STAYVEER.

Informer legen din umiddelbart dersom du blir gravid mens du bruker STAYVEER, eller dersom du planlegger å bli gravid i nær fremtid.

Amming
Informer legen din umiddelbart **dersom du ammer**. Du rådes til å slutte å amme dersom du har fått forskrevet STAYVEER, siden det ikke er kjent hvorvidt dette legemidlet utskilles i morsmelk.

Fertilitet
Dersom du er mann og bruker STAYVEER, er det mulig at dette legemidlet kan redusere antall sædceller. Det kan ikke utelukkes at dette kan påvirke din evne til å få barn. Snakk med legen din dersom du har spørsmål eller er bekymret for dette.

STAYVEER inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker STAYVEER

Behandling med STAYVEER skal igangsettes og overvåkes av en lege med erfaring i behandling av PAH eller systemisk sklerose. Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Inntak av STAYVEER sammen med mat og drikke
STAYVEER kan tas med eller uten mat.

Anbefalt dose

Voksne
Behandling av voksne startes vanligvis de første 4 ukene med 62,5 mg to ganger daglig (morgen og kveld), og etter det vil legen vanligvis råde deg til å ta én 125 mg tablett to ganger daglig, avhengig av hvordan du reagerer på STAYVEER.

Barn og ungdom
Doseanbefalingen for barn gjelder bare for PAH. Hos barn på 1 år og eldre startes behandling med STAYVEER vanligvis med 2 mg pr. kg kroppsvekt to ganger daglig (morgen og kveld). Legen din vil gi råd om doseringen.

Dersom du har inntrykk av at effekten av STAYVEER er for sterk eller for svak, bør du snakke med legen din for å finne ut om dosen må endres.

Hvordan du bruker STAYVEER
Tablettene skal svelges (morgen og kveld) med vann. Tablettene kan tas med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av STAYVEER
Dersom du tar flere tabletter enn du har fått beskjed om å ta, må du omgående kontakte legen din.

Dersom du har glemt å ta STAYVEER
Dersom du har glemt å ta STAYVEER, må du ta det så snart du husker på det, og deretter fortsette å ta tablettene til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med STAYVEER
Dersom du avslutter behandlingen med STAYVEER brått, kan det føre til at symptomene dine forverres. Ikke slutt å ta STAYVEER med mindre legen din sier det. Legen kan be deg redusere dosen i noen få dager før du slutter helt.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De alvorligste bivirkningene av STAYVEER er
- Unormal leverfunksjon, kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer
- Anemi (lav blodverdi), kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer. Ved anemi kan det noen ganger være nødvendig med blodoverføring.

Lever- og blodverdiene dine vil bli overvåket mens du behandles med STAYVEER (se pkt. 2). Det er viktig at du får tatt disse prøvene slik legen har bestemt.

Tegn på at leveren din ikke fungerer skikkelig, omfatter:
- kvalme
- oppkast
- feber
- smerter i magen (buken)
- gulsott (gulfarging av huden eller det hvite i øynene)

- mørk urin
- kløe i huden
- uvanlig tretthet eller utmattelse
- influensalignende syndrom (ledd- og muskelsmerter med feber)

Informer legen din umiddelbart dersom du oppdager noen av disse tegnene.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan forekomme hos **flere enn 1 av 10** personer):

- Hodepine
- Ødem (hevelse i ben og ankler eller andre tegn til væskeopphopning)

Vanlige (kan forekomme hos **opptil 1 av 10** personer):

- Rødming eller rødhet i huden
- Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert betennelse i huden, kløe og utslett
- Gastroøsofageal reflukssykdom (sure oppstøt)
- Diaré
- Besvimelse
- Hjertebank (raske eller uregelmessige hjerteslag)
- Lavt blodtrykk
- Nesetetthet

Mindre vanlige (kan forekomme hos **opptil 1 av 100** personer):

- Trombocytopeni (lavt antall blodplater)
- Nøytropeni/leukopeni (lavt antall hvite blodceller)
- Forhøyede leververdier relatert til hepatitt (leverbetennelse), inkludert mulig forverring av underliggende hepatitt, og/eller gulsott (gulning av huden eller det hvite i øynene)

Sjeldne (kan forekomme hos **opptil 1 av 1 000** personer):

- Anafylaksi (allergisk reaksjon i hele kroppen), angioødem (hevelser, vanligvis rundt øyne, lepper, tunge eller svelg)
- Levercirrhose (arrdannelse), leversvikt (alvorlig leverfunksjonsforstyrrelse)

Tåkesyn har også blitt rapportert med en ukjent frekvens (frekvensen kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Ytterligere bivirkninger hos barn og ungdom
Bivirkningene som er rapportert hos barn behandlet med STAYVEER, er de samme som hos voksne.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer STAYVEER

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter "EXP".

For hvite høytetthets polyetylen-flasker, skal disse brukes innen 30 dager etter første åpning.

For blisterpakninger av PVC/PE/PVDC/aluminium:
Oppbevares ved høyst 25 °C.

For hvite høytetthets polyetylen-flasker:
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av STAYVEER

- **STAYVEER 62,5 mg tabletter, filmdrasjerte: Virkestoff** er bosentan som monohydrat. Hver tablett inneholder 62,5 mg bosentan (som monohydrat).
- **STAYVEER 125 mg tabletter, filmdrasjerte: Virkestoff** er bosentan som monohydrat. Hver tablett inneholder 125 mg bosentan (som monohydrat).
- **Andre innholdsstoffer** i tablettkjernen er maisstivelse, pregelatinisert stivelse, natriumstivelseglykolat (type A), povidon, glyseroldibehenat og magnesiumstearat.
  Drasjeringen inneholder hypromellose, glyseroltriacetat, talkum, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172) og etylcellulose.

Hvordan STAYVEER ser ut og innholdet i pakningen:

STAYVEER 62,5 mg tabletter, filmdrasjerte:
STAYVEER 62,5 mg tabletter, filmdrasjerte er oransje-hvite, runde, tabletter, filmdrasjerte med "62,5" preget på én side.

PVC/PE/PVDC/aluminium blisterpakninger inneholdende **14 filmdrasjerte tabletter.** Esker med 56 eller 112 tabletter, filmdrasjerte (STAYVEER 62,5 mg tabletter, filmdrasjerte).

Hvite høytetthets polyetylen-flasker med silikagel tørkemiddel med 56 filmdrasjerte tabletter. Esker med 56 filmdrasjerte tabletter (STAYVEER 62,5 mg tabletter, filmdrasjerte).
Tørkemidlet må ikke svelges.

STAYVEER 125 mg tabletter, filmdrasjerte:
STAYVEER 125 mg tabletter, filmdrasjerte er oransje-hvite, runde, tabletter, filmdrasjerte med "125" preget på én side.

PVC/PE/PVDC/aluminium blisterpakninger inneholdende **14 filmdrasjerte tabletter.** Esker med 56 eller 112 tabletter, filmdrasjerte (STAYVEER 125 mg tabletter, filmdrasjerte).

Hvite høytetthets polyetylen-flasker med silikagel tørkemiddel med 56 filmdrasjerte tabletter. Esker med 56 filmdrasjerte tabletter (STAYVEER 125 mg tabletter, filmdrasjerte).
Tørkemidlet må ikke svelges.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Tilvirker:
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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

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

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

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), http://www.ema.europa.eu, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no