


Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 1 van 26

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bosentan Aurobindo 62.5 mg filmomhulde tabletten
Bosentan Aurobindo 125 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk filmomhulde tablet bevat 62,5 mg bosentan (als bosentanmonohydraat).
Elk filmomhulde tablet bevat 125 mg bosentan (als bosentanmonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet:

Bosentan Aurobindo 62,5 mg filmomhulde tabletten

Oranjewitte, ronde [diameter: 6,1mm], biconvexe, filmomhulde tabletten met reliëfopdruk “K” aan één zijde en “21” aan de andere zijde.

Bosentan Aurobindo 125 mg filmomhulde tabletten

Oranjewitte, ovale (11,2 mm x 5,2 mm), biconvexe, filmomhulde tabletten met reliëfopdruk “K” aan één zijde en “22” aan de andere zijde, gescheiden door een breuklijn. De tablet kan verdeeld worden in twee gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) om de inspanningscapaciteit en de symptomen te verbeteren bij patiënten met WHO functionele klasse III. Werkzaamheid is aangetoond in:

- Primaire (idiopathische en erfelijke) pulmonale arteriële hypertensie
- Pulmonale arteriële hypertensie secundair aan scleroderma zonder significante interstitiële longziekte
- Pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met aangeboren systemische-naar-pulmonale shunts en Eisenmenger-fysiologie.


Ook bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse II zijn verscheidene verbeteringen geconstateerd (zie rubriek 5.1).

Bosentan Aurobindo is ook geïndiceerd voor de vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera bij patiënten met systemische sclerose en aanhoudende digitale ulcera (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

De tabletten dienen 's ochtends en 's avonds oraal te worden ingenomen, met of zonder voedsel. De filmomhulde tabletten dienen te worden ingenomen met water.

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 2 van 26

Dosering

Pulmonale arteriële hypertensie

De behandeling mag alleen gestart en gecontroleerd worden door een arts ervaren in de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. In de verpakking is een Patiëntenwaarschuwingskaart bijgesloten met belangrijke veiligheidsinformatie waarvan patiënten zich voor en tijdens de behandeling met Bosentan Aurobindo bewust moeten zijn.

Volwassenen

Bij het begin van de behandeling met Bosentan Aurobindo is voor volwassen patiënten de dosis 62,5 mg tweemaal daags gedurende 4 weken, die vervolgens wordt verhoogd tot de onderhoudsdosis van 125 mg tweemaal daags. Dezelfde doseringsaanbevelingen zijn van toepassing bij het hervatten van de behandeling met Bosentan Aurobindo na onderbreking van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Farmacokinetische gegevens afkomstig van onderzoek bij kinderen hebben aangetoond dat de plasmaconcentraties bosentan bij kinderen met PAH van 1 tot 15 jaar oud gemiddeld lager waren dan bij volwassen patiënten en niet werden verhoogd door de dosis bosentan verder te verhogen dan 2 mg/kg lichaamsgewicht of door de doseringsfrequentie te verhogen van tweemaal daags naar driemaal daags (zie rubriek 5.2). Het is niet waarschijnlijk dat verhoging van de dosis of van de doseringsfrequentie zal resulteren in aanvullende klinische voordelen.

Op basis van deze farmacokinetische resultaten is de aanbevolen aanvangs- en onderhoudsdosis van Bosentan Aurobindo bij kinderen met PAH in de leeftijd van 1 jaar en ouder 2 mg/kg 's ochtends en 's avonds.


Bij pasgeboren kinderen met persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN) is het voordeel van bosentan niet aangetoond in de standaardbehandeling. Een doseringsadvies kan niet worden gegeven (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Behandeling in geval van klinische verslechtering van PAH

In het geval van klinische verslechtering (bijv. een afname met minimaal 10% van de afstand die tijdens de 6-minuten looptest is afgelegd ten opzichte van de afstand die voor de start van de behandeling werd afgelegd) ondanks behandeling met bosentan gedurende minimaal 8 weken (onderhoudsdosis gedurende minimaal 4 weken), moeten andere behandelingen in overweging worden genomen. Er dient op gewezen te worden dat sommige patiënten die na 8 weken behandeling met bosentan niet reageren, positief kunnen reageren indien de behandeling nog 4 tot 8 weken wordt voortgezet.

In geval van een late klinische verslechtering ondanks behandeling met bosentan (d.w.z. na verschillende maanden behandeling), moet de behandeling opnieuw worden beoordeeld. Bij sommige patiënten die niet goed reageren op bosentan 125 mg tweemaal daags, kan de inspanningscapaciteit licht verbeteren indien de dosering wordt verhoogd tot 250 mg tweemaal daags. De voor- en nadelen moeten zorgvuldig worden afgewogen, rekening houdend met het feit dat de levertoxiciteit dosisafhankelijk is (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Beëindiging van de behandeling

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 3 van 26

Er is weinig ervaring met het plotseling beëindigen van de behandeling met bosentan bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie. Er is geen bewijs voor een acute 'rebound' gevonden. Echter, om eventuele schadelijke klinische verslechtering door een mogelijk rebound-effect te voorkomen, dient overwogen te worden de dosis geleidelijk af te bouwen (halvering van de dosis gedurende 3 tot 7 dagen). Een intensieve controle wordt aangeraden tijdens de afbouwperiode.

Indien wordt besloten om de behandeling met bosentan te beëindigen, dan moet dit geleidelijk gebeuren terwijl een andere behandeling wordt geïntroduceerd.

Systemische sclerose met aanhoudende digitale ulcera

De behandeling mag alleen gestart en gecontroleerd worden door een arts ervaren in de behandeling van systemische sclerose. In de verpakking is een Patiëntenwaarschuwingskaart bijgesloten met belangrijke veiligheidsinformatie waarvan patiënten zich voor en tijdens de behandeling met Bosentan Aurobindo bewust moeten zijn.

Volwassenen

Bij het begin van de behandeling met Bosentan Aurobindo is de dosis 62,5 mg tweemaal daags gedurende 4 weken, die vervolgens wordt verhoogd tot de onderhoudsdosis van 125 mg tweemaal daags. Dezelfde doseringsaanbevelingen zijn van toepassing bij het hervatten van de behandeling met Bosentan Aurobindo na onderbreking van de behandeling (zie rubriek 4.4).

De ervaring in gecontroleerde klinische onderzoeken in deze indicatie is beperkt tot 6 maanden (zie rubriek 5.1).

De respons van de patiënt op de behandeling en de noodzaak om de behandeling voort te zetten dienen op regelmatige basis te worden geëvalueerd. Er dient een zorgvuldige afweging te worden gemaakt van de voor- en nadelen van de behandeling, waaronder de afweging van de levertoxiciteit van bosentan (zie rubrieken 4.4. en 4.8).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens betreffende veiligheid en effectiviteit bij patiënten jonger dan 18 jaar. Er zijn geen farmacokinetische gegevens voor Bosentan Aurobindo bij jonge kinderen met deze ziekte.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornissen

Matige tot ernstige leverfunctiestoornissen zijn contra-indicaties voor het gebruik van bosentan (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2). Aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (d.w.z. Child-Pugh klasse A) (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornissen


Een aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Een aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Een aanpassing van de dosis is niet noodzakelijk bij patiënten ouder dan 65 jaar.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 4 van 26

- Matige tot ernstige leverfunctiestoornis, d.w.z. Child-Pugh klasse B of C (zie rubriek 5.2)
- Uitgangswaarden van leveraminotransferasen, d.w.z. aspartaat-aminotransferase (AST) en/of alanine-aminotransferase (ALAT), hoger dan driemaal de bovengrens van normaal (zie rubriek 4.4)
- Gelijktijdig gebruik van ciclosporine A (zie rubriek 4.5)
- Zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid van bosentan is niet vastgesteld bij patiënten met ernstige pulmonale arteriële hypertensie. Als de klinische situatie verslechtert (zie rubriek 4.2), dient te worden overwogen tot een andere behandeling over te gaan die aanbevolen is in het ernstige stadium van de ziekte (bijv. epoprostenol).

De verhouding tussen de voor- en nadelen van bosentan is niet vastgesteld bij patiënten met een WHO-klasse I functionele status van pulmonale arteriële hypertensie.

Behandeling met Bosentan Aurobindo mag alleen worden gestart als de systemische systolische bloeddruk hoger is dan 85 mmHg.

Van Bosentan is niet aangetoond dat het een gunstig effect heeft op de genezing van bestaande digitale ulcera.

Leverfunctie

Verhogingen van leveraminotransferasen, d.w.z. aspartaat- en alanine-aminotransferase (ASAT en/of ALAT) geassocieerd met bosentan zijn dosisafhankelijk. Veranderingen van leverenzymen doen zich meestal voor binnen de eerste 26 weken van behandeling, maar kunnen ook later tijdens de behandeling optreden (zie rubriek 4.8). Deze verhogingen zijn waarschijnlijk gedeeltelijk te wijten aan competitieve remming van de excretie van galzouten door hepatocyten, maar andere mechanismen, die niet duidelijk zijn vastgesteld, zijn mogelijk ook betrokken bij het ontstaan van een leverfunctiestoornis. Het kan niet worden uitgesloten dat ophoping van bosentan in hepatocyten leidt tot celdood en een mogelijke ernstige beschadiging van de lever of een immunologisch mechanisme. Het risico op een leverfunctiestoornis kan ook toenemen bij gelijktijdige toediening van bosentan met geneesmiddelen die de galzuuruitscheidingspomp remmen, bijv. rifampicine, glibenclamide en ciclosporine A (zie rubriek 4.3 en 4.5), maar hierover zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar.

Leveraminotransferasewaarden moeten worden gemeten vóór het begin van de behandeling en vervolgens elke maand gedurende de behandeling met Bosentan Aurobindo. Bovendien moeten de leveraminotransferasewaarden 2 weken na elke dosisverhoging worden gemeten.


Aanbevelingen in geval van ALAT/ASAT-verhogingen

ALAT/ASAT-waarden

> 3 en ≤ 5 × ULN

Aanbevelingen voor behandeling en controle

De waarde dient te worden bevestigd door een tweede leverfunctietest; indien de waarde is bevestigd, dient per geval te worden besloten tot voortzetting van Bosentan Aurobindo, eventueel met een lagere dosis, of tot beëindiging van het gebruik van Bosentan Aurobindo (zie rubriek 4.2). De aminotransferasewaarden dienen minstens elke 2 weken

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 5 van 26

> 5 en $\leq 8 \times \text{ULN}$

gecontroleerd te blijven worden. Als de aminotransferasewaarden terugkeren naar het niveau voorafgaand aan de behandeling dient te worden overwogen de behandeling met Bosentan Aurobindo voort te zetten of te hervatten onder de hieronder beschreven voorwaarden. De waarde dient te worden bevestigd door een tweede levertest; indien de waarde is bevestigd, dient de behandeling te worden beëindigd en dienen de aminotransferasewaarden minstens elke 2 weken te worden gecontroleerd. Als de aminotransferasewaarden terugkeren naar het niveau voorafgaand aan de behandeling dient te worden overwogen de behandeling met Bosentan Aurobindo te hervatten onder de hieronder beschreven voorwaarden.

> 8 $\times \text{ULN}$

De behandeling moet worden beëindigd en hervatting van de behandeling met Bosentan Aurobindo mag niet worden overwogen.

In het geval van klinische symptomen van leverschade, d.w.z. misselijkheid, overgeven, koorts, buikpijn, geelzucht, ongebruikelijke slaperigheid of moeheid, griepig gevoel (gewrichtspijn, spierpijn, koorts), **moet de behandeling met Bosentan Aurobindo worden beëindigd en deze mag niet worden hervat.**

Hervatten van de behandeling

Hervatting van de behandeling met Bosentan Aurobindo mag alleen worden overwogen indien de mogelijke voordelen van de behandeling met Bosentan Aurobindo opwegen tegen de mogelijke risico's en wanneer de leveraminotransferasewaarden binnen de niveaus voorafgaand aan de behandeling liggen. Het inwinnen van het advies van een hepatoloog wordt aangeraden. Bij de hervatting moeten de richtlijnen uit rubriek 4.2 worden gevolgd. **Aminotransferasewaarden moeten binnen 3 dagen na de hervatting worden gecontroleerd, vervolgens na 2 weken en daarna overeenkomstig bovengenoemde aanbevelingen.**

ULN = Upper Limit of Normal (bovengrens van normaal)


Hemoglobinegehalte

Behandeling met bosentan wordt geassocieerd met een dosisafhankelijke afname van het hemoglobinegehalte (zie rubriek 4.8). De aan bosentan gerelateerde verlagingen van het hemoglobinegehalte in placebogecontroleerde studies waren niet progressief en stabiliseerden zich na de eerste 4–12 weken van de behandeling. Er wordt aanbevolen het hemoglobinegehalte te controleren voorafgaand aan de behandeling, elke maand gedurende de eerste vier maanden en daarna elke drie maanden. Als zich een klinisch relevante daling in het hemoglobinegehalte voordoet, dan dient er verder onderzoek plaats te vinden om de oorzaak en de noodzaak van een specifieke behandeling vast te stellen. In de postmarketingperiode zijn casus gerapporteerd met anemie, waarvoor bloedtransfusies nodig waren (zie rubriek 4.8).

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Aangezien bosentan hormonale anticonceptie ineffectief kan maken, en rekening houdend met het risico op verergering van pulmonale hypertensie door zwangerschap en de teratogene effecten die zijn waargenomen bij dieren:

- Bij vrouwen die zwanger kunnen worden mag geen behandeling met Bosentan Aurobindo worden gestart, tenzij zij betrouwbare anticonceptiemiddelen gebruiken en het resultaat van de zwangerschapstest vóór de behandeling negatief is

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 6 van 26

- Tijdens de behandeling met Bosentan Aurobindo kan niet worden volstaan met hormonale anticonceptie als de enige anticonceptiemethode
- Aanbevolen wordt om maandelijks zwangerschapstesten uit te voeren om zwangerschap vroegtijdig te kunnen vaststellen.

Voor aanvullende informatie zie rubrieken 4.5 en 4.6.

Pulmonale veno-occlusieve aandoeningen

Er zijn gevallen gerapporteerd van longoedeem bij gebruik van vaatverwijders (met name prostacycline) bij patiënten met pulmonale veno-occlusieve aandoeningen. Daarom dient de mogelijkheid van een veno-occlusieve aandoening in aanmerking te worden genomen wanneer symptomen van longoedeem optreden bij patiënten met PAH die worden behandeld met Bosentan Aurobindo. In de postmarketingperiode is in zeldzame gevallen longoedeem gerapporteerd bij met Bosentan Aurobindo behandelde patiënten met een voorlopige diagnose van een pulmonale veno-occlusieve aandoening.


Patiënten met pulmonale arteriële hypertensie en gelijktijdig linkerhartfalen

Er is geen specifieke studie uitgevoerd bij patiënten met pulmonale hypertensie en gelijktijdige linkerventrikeldisfunctie. Echter, 1611 patiënten (804 met bosentan en 807 met een placebo behandelde patiënten) met ernstig chronisch hartfalen (CHF) werden gedurende gemiddeld 1,5 jaar behandeld in een placebogecontroleerde studie (AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2-studie]). In deze studie werd gedurende de eerste 4–8 weken van de behandeling met bosentan een verhoogd aantal ziekenhuisopnames als gevolg van CHF waargenomen, mogelijk veroorzaakt door vochtretentie. In deze studie uitte vochtretentie zich als een vroege toename van het lichaamsgewicht, een verlaagd hemoglobinegehalte en het vaker optreden van oedeem in de benen. Aan het einde van deze studie was er geen verschil in het totaal aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van hartfalen, noch in mortaliteit, tussen met bosentan en met placebo behandelde patiënten. Dientengevolge wordt aanbevolen om patiënten te controleren op tekenen van vochtretentie (bijv. gewichtstoename), vooral bij patiënten met een gelijktijdige ernstige systolische disfunctie. Indien deze tekenen zich voordoen, wordt aanbevolen een behandeling met diuretica te starten of de dosering van een bestaande behandeling met diuretica te verhogen. Voordat een behandeling met Bosentan Aurobindo wordt gestart, dient bij patiënten met tekenen van vochtretentie een behandeling met diuretica in overweging te worden genomen.

Pulmonale arteriële hypertensie geassocieerd met een HIV-infectie

Er zijn weinig gegevens uit klinische onderzoeken beschikbaar over het gebruik van bosentan bij patiënten met PAH geassocieerd met een HIV-infectie die zijn behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen (zie rubriek 5.1). Een interactiestudie tussen bosentan en lopinavir+ritonavir bij gezonde mensen toonde verhoogde plasmaconcentraties van bosentan, met een maximum spiegel gedurende de eerste 4 dagen van behandeling (zie rubriek 4.5). Wanneer een behandeling met bosentan wordt gestart in patiënten die ritonavir-versterkte proteaseremmers nodig hebben, dient de verdraagbaarheid van de patiënt voor bosentan nauwgezet te worden gecontroleerd met speciale aandacht, aan het begin van de startfase, voor het risico op hypotensie en voor leverfunctietesten. Een toegenomen langetermijnrisico van hepatotoxiciteit en hematologische bijwerkingen kan niet worden geëxcludeerd wanneer bosentan wordt gebruikt in combinatie met antiretrovirale geneesmiddelen. Gezien de mogelijkheid van interacties, die met name zijn gerelateerd aan het inducerende effect van bosentan op CYP450 (zie rubriek 4.5), waardoor de werkzaamheid van de antiretrovirale therapie kan worden aangetast, moeten deze patiënten ook zorgvuldig worden gecontroleerd op hun HIV-infectie.

Pulmonale hypertensie secundair aan chronisch obstructief longlijden (COPD)

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 7 van 26

De veiligheid en verdraagbaarheid van bosentan zijn onderzocht in een verkennend, niet-gecontroleerd onderzoek van 12 weken bij 11 patiënten met pulmonale hypertensie secundair aan ernstige COPD (stadium III van GOLD-classificatie). Daarbij werden een toename van minuutventilatie en een afname van zuurstofverzadiging waargenomen, en de meest voorkomende ongewenste bijwerking was dyspneu, die verdween bij stopzetting van het gebruik van bosentan.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van Bosentan Aurobindo en ciclosporine A is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van Bosentan Aurobindo en glibenclamide, fluconazol en rifampicine wordt niet aanbevolen. Voor aanvullende informatie zie rubriek 4.5.

Bosentan Aurobindo bevat minder dan 1 mmol (23 mg) of natrium per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen natriumvrij is.

Het gelijktijdig gebruik van zowel een CYP3A4-remmer als een CYP2C9-remmer met Bosentan Aurobindo moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie


Bosentan induceert de cytochroom P450 (CYP)-iso-enzymen CYP2C9 en CYP3A4. *In vitro*-gegevens suggereren ook een inductie van CYP2C19. Daarom zullen de plasmaconcentraties van stoffen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd, afnemen bij gelijktijdige toediening van bosentan. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijke verminderde werkzaamheid van geneesmiddelen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd. De dosering van deze geneesmiddelen dient wellicht te worden aangepast bij de start, aanpassing of beëindiging van de gelijktijdige behandeling met Bosentan Aurobindo.

Bosentan wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 en CYP3A4. Remming van deze iso-enzymen kan de plasmaconcentratie van bosentan verhogen (zie ketoconazol). De invloed van CYP2C9-remmers op de bosentan-concentratie is niet onderzocht. De combinatie dient voorzichtig te worden gebruikt.

Fluconazol en andere remmers van zowel CYP2C9 als CYP3A4: gelijktijdige toediening van fluconazol, dat vooral CYP2C9 maar tot op zekere hoogte ook CYP3A4 remt, kan tot sterk verhoogde plasmaconcentraties van bosentan leiden. De combinatie is niet aanbevolen. Om dezelfde reden wordt de gelijktijdige toediening van Bosentan Aurobindo met zowel een sterke CYP3A4-remmer (zoals ketoconazol, itraconazol of ritonavir) als een CYP2C9-remmer (zoals voriconazol) niet aanbevolen.

Ciclosporine A: gelijktijdige toediening van Bosentan Aurobindo en ciclosporine A (een calcineurine-remmer) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Na gelijktijdige toediening waren de aanvankelijke dalspiegels van bosentan ongeveer 30 keer hoger dan na toediening van alleen bosentan. In de plateau fase waren de plasmaconcentraties 3 tot 4 maal hoger dan na toediening van alleen bosentan. Het mechanisme van deze interactie is zeer waarschijnlijk inhibitie van transporteiwit-gemedieerde opname van bosentan in hepatocyten door ciclosporine. De bloedconcentraties van ciclosporine A (een CYP3A4-substraat) waren met ongeveer 50% gedaald. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van CYP3A4 door bosentan.

Tacrolimus, sirolimus: er is bij mensen nog geen onderzoek verricht naar gelijktijdige toediening van tacrolimus of sirolimus en Bosentan Aurobindo, maar gelijktijdig gebruik van tacrolimus of sirolimus

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 8 van 26

en Bosentan Aurobindo kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van bosentan, naar analogie van gelijktijdige toediening met ciclosporine A. Gelijktijdig gebruik van Bosentan Aurobindo kan de plasmaconcentraties van tacrolimus en sirolimus verlagen en wordt daarom niet aangeraden. Patiënten waarbij de combinatie noodzakelijk is, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op bijwerkingen geassocieerd met Bosentan Aurobindo en op de concentratie van tacrolimus en sirolimus in het bloed.

Glibenclamide: gelijktijdige toediening van bosentan 125 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen verminderde de plasmaconcentraties van glibenclamide (een CYP3A4-substraat) met 40%, met een mogelijke significante afname van het hypoglykemisch effect. De plasmaconcentraties van bosentan daalden ook, met 29%. Bovendien is een toegenomen incidentie van verhoogde leveraminotransferasen waargenomen bij patiënten die gelijktijdig met beide geneesmiddelen werden behandeld. Zowel glibenclamide als bosentan remmen de galzuuruitscheidingspomp en dit zou de verhoogde aminotransferasen kunnen verklaren. Deze combinatie dient niet te worden gebruikt (zie rubriek 4.4). Er zijn geen gegevens beschikbaar van interactiestudies met andere sulfonyleureum-derivaten.


Rifampicine: bij 9 gezonde vrijwilligers resulteerde de gelijktijdige toediening gedurende 7 dagen van bosentan 125 mg tweemaal daags met rifampicine, een krachtige inductor van CYP2C9 en CYP3A4, in een verlaging van de plasmaconcentraties van bosentan met 58%, en deze daling bedroeg in een enkel geval bijna 90%. Een significant verminderd effect van bosentan wordt daarom verwacht indien het middel gelijktijdig met rifampicine wordt toegediend. Gelijktijdig gebruik van Bosentan Aurobindo en rifampicine wordt niet aanbevolen. Gegevens over andere CYP3A4-inductoren (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en sint-janskruid) ontbreken, maar naar verwachting zal gelijktijdige toediening leiden tot een lagere systemische blootstelling aan bosentan. Een klinisch significante afname van de werkzaamheid kan niet worden uitgesloten.

Lopinavir+ritonavir (en andere met ritonavir versterkte proteaseremmers): gelijktijdige toediening van bosentan 125 mg tweemaal daags en lopinavir+ritonavir 400+100 mg tweemaal daags gedurende 9,5 dag in gezonde vrijwilligers resulteerde initieel in bosentanplasmadalspiegels van ongeveer 48 maal hoger dan welke worden gemeten wanneer alleen bosentan wordt toegediend. Op dag 9 waren de bosentanplasmaconcentraties ongeveer 5 maal hoger dan wanneer alleen bosentan wordt toegediend. Inhibitie door ritonavir van transporteiwit-gemedieerde opname in hepatocyten en van CYP3A4, waardoor de klaring van bosentan wordt verminderd, is waarschijnlijk de oorzaak van deze interactie. Bij gelijktijdige toediening met lopinavir+ritonavir of andere ritonavir-versterkte proteaseremmers dient de tolerantie van de patiënt voor bosentan te worden gecontroleerd.

Gelijktijdige toediening van bosentan gedurende 9,5 dag verminderde de plasmablootstelling van lopinavir en ritonavir in een klinisch niet-significante mate (met ongeveer 14% en 17% respectievelijk). Echter, het is mogelijk dat de inductie door bosentan niet volledig was, waardoor een verdere afname van proteaseremmers niet kan worden uitgesloten. Passende controle van de HIV-behandeling wordt aanbevolen. Vergelijkbare effecten kunnen worden verwacht bij andere ritonavir-versterkte proteaseremmers (zie rubriek 4.4).

Andere antiretrovirale middelen: specifieke aanbevelingen voor andere beschikbare antiretrovirale middelen kunnen niet worden gedaan vanwege gebrek aan gegevens. Vanwege de duidelijke hepatotoxiciteit van nevirapine, welke kan accumuleren met de levertoxiciteit van bosentan, wordt deze combinatie niet aanbevolen.

Hormonale anticonceptiva: gelijktijdige toediening van bosentan 125 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen met een enkelvoudige dosis van een oraal anticonceptiemiddel dat norethisteron 1 mg +

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 9 van 26

ethinylestradiol 35 microgram bevatte, verminderde de AUC van norethisteron en ethinylestradiol met 14% respectievelijk 31%. Echter, bij enkele vrijwilligers nam de blootstelling met zelfs 56% respectievelijk 66% af. Daarom wordt hormonale anticonceptie alleen, onafhankelijk van de toedieningswijze (oraal, injectie, transdermaal of implantaat), niet beschouwd als een betrouwbare anticonceptiemethode (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Warfarine: gelijktijdige toediening van bosentan 500 mg tweemaal daags gedurende zes dagen verminderde de plasmaconcentraties van S-warfarine (een CYP2C9-substraat) en van R-warfarine (een CYP3A4-substraat) met respectievelijk 29% en 38%. Klinische praktijkervaring met gelijktijdige toediening van bosentan en warfarine bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie had geen klinisch relevante veranderingen tot gevolg voor de 'International Normalized Ratio' (INR) of de warfarine-dosering (uitgangswaarde versus einde van de klinische onderzoeken). Bovendien was het aantal keren dat de dosering van warfarine tijdens de studie werd aangepast vanwege INR-veranderingen of bijwerkingen gelijk bij patiënten die met bosentan of de placebo werden behandeld. Een dosisaanpassing van warfarine en gelijksoortige orale bloedverdunningsmiddelen bij de start van de behandeling met bosentan is niet noodzakelijk, maar een intensievere controle van de INR wordt aanbevolen, met name bij aanvang van de behandeling en na de verhoging tot de onderhoudsdosis.

Simvastatine: gelijktijdige toediening van bosentan 125 mg tweemaal daags gedurende 5 dagen verminderde de plasmaconcentraties van simvastatine (een CYP3A4-substraat) en zijn actieve metaboliet β -hydroxyzuur met respectievelijk 34% en 46%. De plasmaconcentraties van bosentan werden niet beïnvloed door de gelijktijdige toediening van simvastatine. Controle van de cholesterolspiegels en daarna een dosisaanpassing dienen te worden overwogen.


Ketoconazol: gelijktijdige toediening gedurende 6 dagen van bosentan 62,5 mg tweemaal daags met ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer, veroorzaakte vrijwel een verdubbeling van de plasmaconcentraties van bosentan. Een aanpassing van de dosis Bosentan Aurobindo wordt niet noodzakelijk geacht. Hoewel niet aangetoond in *in vivo*-studies, kunnen vergelijkbare verhogingen in de plasmaconcentraties van bosentan worden verwacht bij andere sterke CYP3A4-remmers (zoals itraconazol of ritonavir). Bij patiënten die trage CYP2C9-metaboliseerders zijn, kan de gelijktijdige toediening van een CYP3A4-remmer echter leiden tot een sterkere toename van de bosentan-concentraties, hetgeen mogelijk schadelijke bijwerkingen tot gevolg heeft.

Epoprostenol: er is een beperkte hoeveelheid gegevens verkregen tijdens een onderzoek (AC-052-356 [BREATHE-3]) waarin 10 kinderen een combinatie van bosentan en epoprostenol kregen toegediend. Deze gegevens lijken aan te tonen dat na zowel enkelvoudige als meervoudige toediening, de C_{max} - en AUC-waarden van bosentan gelijk zijn bij patiënten met of zonder continue infusie van epoprostenol (zie rubriek 5.1).

Sildenafil: gelijktijdige toediening gedurende 6 dagen van bosentan 125 mg tweemaal daags (steady state) en sildenafil 80 mg driemaal daags (in steady state) bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een verlaging met 63% van de AUC van sildenafil en in een verhoging van de AUC van bosentan met 50%. Bij gelijktijdige toediening is voorzichtigheid geboden.

Tadalafil: Bosentan (125 mg tweemaal daags) verlaagde de systemische blootstelling aan tadalafil (40 mg eenmaal daags) met 42% en C_{max} met 27% na gelijktijdige toediening van meerdere doses. Tadalafil had geen invloed op de blootstelling (AUC en C_{max}) van bosentan of de metabolieten ervan.

Digoxine: gelijktijdige toediening gedurende 7 dagen van bosentan 500 mg tweemaal daags met

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 10 van 26

digoxine verminderde de AUC, C_{max} en C_{min} van digoxine met respectievelijk 12%, 9% en 23%. Inductie van P-glycoproteïne is mogelijkterwijs het mechanisme voor deze interactie. Het is onwaarschijnlijk dat deze interactie een klinische relevantie heeft.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (teratogeniciteit, embryotoxiciteit, zie rubriek 5.3). Er zijn geen betrouwbare gegevens over het gebruik van bosentan door zwangere vrouwen. Het potentiële risico voor de mens is nog niet bekend. Bosentan Aurobindo is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Voordat met Bosentan Aurobindo wordt gestart, dient bij vrouwen die zwanger kunnen worden te worden vastgesteld dat er geen sprake is van zwangerschap, dient adequate voorlichting te worden gegeven over betrouwbare anticonceptiemethoden en dient betrouwbare anticonceptie te worden gestart. Patiënten en voorschrijvers dienen zich te realiseren dat, vanwege farmacokinetische interacties, Bosentan Aurobindo hormonale anticonceptiva ineffectief kan maken (zie rubriek 4.5). Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden en die hormonale anticonceptiva (waaronder orale, injecteerbare, transdermale of implanteerbare anticonceptiva) als enig anticonceptiemiddel gebruiken een aanvullend of alternatief betrouwbaar anticonceptiemiddel gebruiken. Bij enige twijfel over het te geven anticonceptieadvies aan de individuele patiënt wordt aangeraden een gynaecoloog te raadplegen. Vanwege het risico op falen van hormonale anticonceptie bij behandeling met Bosentan Aurobindo en vanwege het risico op ernstige verergering van de pulmonale hypertensie door zwangerschap wordt aangeraden maandelijkse zwangerschapstesten uit te voeren om zwangerschap vroegtijdig te kunnen vaststellen.

Borstvoeding


Gegevens uit een casusverslag beschrijven de aanwezigheid van bosentan in moedermelk in een lage concentratie. Er is onvoldoende informatie over de effecten van bosentan op zuigelingen die borstvoeding krijgen. Een risico voor de zuigeling die borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding wordt niet aangeraden gedurende de behandeling met Bosentan Aurobindo.

Vruchtbaarheid

Dierstudies toonden effecten op de testes (zie rubriek 5.3). In een klinisch onderzoek naar de effecten van bosentan op het functioneren van de testikels bij mannelijke PAH-patiënten vertoonden 6 van de 24 patiënten (25%) een verminderde spermaconcentratie van minstens 50% na 6 maanden behandeling met bosentan ten opzichte van de uitgangswaarde. Op grond van deze bevindingen en preklinische gegevens kan niet worden uitgesloten dat bosentan een nadelig effect op de spermatogenese bij mannen kan hebben. Bij mannelijke kinderen kan een langetermijneffect op de vruchtbaarheid na behandeling met bosentan niet worden uitgesloten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen specifieke onderzoeken verricht om het directe effect van Bosentan Aurobindo op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen vast te stellen. Bosentan Aurobindo kan echter hypotensie veroorzaken, met symptomen van duizeligheid, Wazig zien of syncope die van

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 11 van 26

invloed kunnen zijn op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen


In 20 placebogecontroleerde studies, voor uiteenlopende therapeutische indicaties, werden in totaal 2486 patiënten behandeld met bosentan in dagelijkse doseringen van 100 mg tot 2000 mg, en 1838 patiënten met een placebo. De gemiddelde duur van de behandeling was 45 weken. Bijwerkingen werden gedefinieerd als voorvallen die bij ten minste 1% van de patiënten met bosentan voorkwamen en met een frequentie van ten minste 0,5% meer dan bij placebo. De meest frequente bijwerkingen waren hoofdpijn (11,5%), oedeem/vochtretentie (13,2%), afwijkende leverfunctietest (10,9%) en anemie/afname van hemoglobine (9,9%).

Behandeling met bosentan wordt geassocieerd met dosisafhankelijke verhogingen van leveraminotransferases en dalingen in het hemoglobinegehalte (zie rubriek 4.4.).

Bijwerkingen die zijn waargenomen in 20 placebogecontroleerde studies en tijdens ervaring opgedaan in de postmarketingperiode met bosentan zijn gerangschikt naar frequentie, waarbij gebruik wordt gemaakt van de volgende regel: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Er zijn geen klinisch relevante verschillen in bijwerkingen waargenomen tussen de algemene gegevens en de goedgekeurde indicaties.

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Anemie, afname hemoglobine (zie rubriek 4.4)
	Niet bekend	Anemie of afname hemoglobine waarbij transfusie van rode bloedcellen nodig is ¹
	Soms	Trombocytopenie ¹
	Soms	Neutropenie, leukopenie ¹
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheidsreacties (waaronder huidontstekingen, pruritus en uitslag) ²
	Zelden	Anafylaxie en/of angio-oedeem ¹
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn ³
	Vaak	Syncope ^{1,4}
Oogaandoeningen	Niet bekend	Wazig zien
Hartaandoeningen	Vaak	Palpataties ^{1,4}
Bloedvataandoeningen	Vaak	Blozen
	Vaak	Hypotensie ^{1,4}
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Neusverstopping

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 12 van 26

Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Gastro-oesofageale refluxziekte Diarree
Lever- en galaandoeningen	Zeer vaak	Afwijkende leverfunctietest (zie rubriek 4.4)
	Soms	Verhoogde aminotransferasen geassocieerd met hepatitis (met inbegrip van mogelijke exacerbatie van onderliggende hepatitis) en/of geelzucht ¹ (zie rubriek 4.4)
	Zelden	Levercirrose, leverfalen ¹
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Erytheem
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Oedeem, vochtretentie ⁵

¹ Gegevens uit ervaring opgedaan tijdens de postmarketingperiode, frequenties zijn gebaseerd op statistische modellen aan de hand van gegevens uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken.

² Overgevoeligheidsreacties werden gemeld bij 9,9% van de patiënten die werden behandeld met bosentan en bij 9,1% van de patiënten die werden behandeld met placebo.

³ Hoofdpijn werd gemeld bij 11,5% van de patiënten die werden behandeld met bosentan en bij 9,8% van de patiënten die werden behandeld met placebo.

⁴ Deze soorten reacties kunnen tevens verband houden met de onderliggende ziekte.

⁵ Oedeem of vochtretentie werd gemeld bij 13,2% van de patiënten die werden behandeld met bosentan en bij 10,9% van de patiënten die werden behandeld met placebo.


In de postmarketingperiode werden zeldzame gevallen van onverklaarbare levercirrose gerapporteerd na een langdurige behandeling met bosentan bij patiënten met meerdere comorbiditeiten en behandelingen met geneesmiddelen. Er zijn tevens zeldzame meldingen van leverfalen geweest. Deze gevallen tonen nogmaals aan dat de maandelijks vastgestelde controle van de leverfunctie gedurende de behandeling met bosentan uitermate belangrijk is (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Niet-gecontroleerde klinische onderzoeken bij pediatriese patiënten:

Het veiligheidsprofiel in het eerste niet-gecontroleerde onderzoek bij pediatriese patiënten dat was uitgevoerd met de filmomhulde tablet (BREATHE-3: n = 19, mediane leeftijd 10 jaar [bereik 3-15 jaar], open-label, bosentan 2 mg/kg tweemaal daags; behandelingsduur 12 weken) was ongeveer gelijk aan het profiel dat werd waargenomen in de hoofdonderzoeken bij volwassen patiënten met PAH. In BREATHE-3 waren de vaakst voorkomende bijwerkingen blozen (21%), hoofdpijn en afwijkende leverfunctietest (beide 16%). Een samengevoegde analyse van niet-gecontroleerde onderzoeken bij pediatriese patiënten met PAH met de dispergeerbare tabletformulering van 32 mg bosentan (FUTURE 1/2, FUTURE 3/extensie) omvatte in totaal 100 kinderen die werden behandeld met bosentan 2 mg/kg tweemaal daags (n = 33), 2 mg/kg driemaal daags (n = 31), of 4 mg/kg tweemaal daags (n = 36). Bij opname in de studie waren zes patiënten tussen de 3 maanden en 1 jaar oud, 15 kinderen tussen de 1 en minder dan 2 jaar oud, en 79 tussen de 2 en 12 jaar oud. De mediane duur van de behandeling was 71,8 weken (bereik 0,4-258 weken).

Het veiligheidsprofiel in deze samengevoegde analyse van niet-gecontroleerde onderzoeken bij pediatriese patiënten was ongeveer gelijk aan het profiel dat werd waargenomen in de

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 13 van 26

hoofdonderzoeken bij volwassen patiënten met PAH, behalve voor infecties, die vaker werden gemeld dan bij volwassenen (69,0% versus 41,3%). Dit verschil in frequentie van infectie kan gedeeltelijk te wijten zijn aan de langere mediane blootstelling aan de behandeling in de pediatrie groep (mediaan 71,8 weken) in vergelijking met de groep volwassenen (mediaan 17,4 weken). De meest frequente bijwerkingen waren bovenste luchtweginfecties (25%), pulmonale (arteriële) hypertensie (20%), nasofaryngitis (17%), koorts (15%), braken (13%), bronchitis (10%), abdominale pijn (10%) en diarree (10%). Er was geen relevant verschil in frequenties van bijwerkingen tussen patiënten boven en onder de leeftijd van 2 jaar, maar dit is gebaseerd op slechts 21 kinderen jonger dan 2 jaar, waarvan 6 patiënten tussen 3 maanden tot 1 jaar oud. De bijwerkingen leverafwijkingen en bloedarmoede/verlaagd hemoglobine traden op in respectievelijk 9% en 5% van de patiënten.

In een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij PPHN patiënten (FUTURE 4) werden in totaal 13 pasgeborenen behandeld met een dosering van 2 mg/kg tweemaal daags van de dispergeerbare tabletformulering (8 patiënten kregen placebo). De mediane behandelingsduur met bosentan en placebo was respectievelijk 4,5 dagen (bereik 0,5-10,0 dagen) en 4,0 dagen (bereik 2,5-6,5 dagen). De meest voorkomende bijwerkingen bij de met bosentan en met placebo behandelde patiënten waren anemie of verlaagd hemoglobine (respectievelijk 7 en 2 patiënten), gegeneraliseerd oedeem (respectievelijk 3 en 0 patiënten), en braken (respectievelijk 2 en 0 patiënten).

Laboratoriumafwijkingen

Afwijkingen bij leverfunctieonderzoek


Dosisafhankelijke verhogingen in leveraminotransferasen deden zich tijdens het klinische programma in het algemeen voor gedurende de eerste 26 weken van de behandeling, ontwikkelden zich geleidelijk en waren meestal zonder symptomen. In de postmarketingperiode zijn zeldzame gevallen van levercirrose en leverfalen gerapporteerd.

Het mechanisme van deze bijwerking is onduidelijk. Deze verhogingen in aminotransferasen kunnen spontaan verdwijnen bij voortzetting van de behandeling met de onderhoudsdosis van Bosentan Aurobindo of na een dosisverlaging, maar onderbreking of beëindiging van de behandeling kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).

In de 20 geïntegreerde placebogecontroleerde studies werden verhogingen in leveraminotransferasen ≥ 3 maal de bovengrens van normaal (ULN) waargenomen bij 11,2% van de met bosentan behandelde patiënten vergeleken met 2,4% van de met placebo behandelde patiënten. Verhogingen van ≥ 8 x ULN werden waargenomen bij 3,6% van de met bosentan behandelde patiënten en bij 0,4% van de met placebo behandelde patiënten. Verhoogde aminotransferasen werden geassocieerd met een verhoging van het bilirubinegehalte (≥ 2 x ULN) zonder tekenen van biliaire obstructie bij 0,2% (5 patiënten) die werden behandeld met bosentan en bij 0,3% (6 patiënten) die werden behandeld met placebo.

In de samengevoegde analyse van 100 patiënten met PAH uit de niet-gecontroleerde onderzoeken bij pediatrie patiënten FUTURE 1/2 en FUTURE 3/extensie werden bij 2% van de patiënten verhogingen van leveraminotransferasen van ≥ 3 x ULN waargenomen.

In de FUTURE 4 studie met 13 pasgeborenen met PPHN die werden behandeld met 2 mg/kg bosentan tweemaal daags gedurende minder dan 10 dagen (bereik 0,5-10,0 dagen) waren er tijdens de behandeling geen gevallen van leveraminotransferasen ≥ 3 x ULN, maar één geval van hepatitis trad

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 14 van 26

op 3 dagen na het einde van behandeling met bosentan.

Hemoglobine

In de placebogecontroleerde onderzoeken bij volwassenen werd een afname van het hemoglobinegehalte tot minder dan 10 g/dl ten opzichte van de uitgangswaarde gemeld voor 8,0% van de met bosentan behandelde patiënten en 3,9% van de met placebo behandelde patiënten (zie rubriek 4.4).

In de samengevoegde analyse van 100 kinderen met PAH uit de niet-gecontroleerde onderzoeken bij pediatrie patiënten FUTURE 1/2 en FUTURE 3/extensie werd een afname van het hemoglobinegehalte tot minder dan 10 g/dl ten opzichte van de uitgangswaarde gemeld voor 10,0% van de patiënten. Er was geen afname tot minder dan 8 g/dl.

In de FUTURE 4 studie ondervonden 6 van de 13 met bosentan behandelde pasgeborenen met PPHN een afname van het hemoglobinegehalte van binnen de referentiewaarden in de uitgangssituatie tot beneden de ondergrens van normaal tijdens de behandeling.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bosentan werd toegediend als enkelvoudige dosis tot 2400 mg bij gezonde vrijwilligers en tot 2000 mg/dag gedurende 2 maanden bij patiënten met een andere ziekte dan pulmonale arteriële hypertensie. De meest voorkomende bijwerking was lichte tot matige hoofdpijn.

Een zeer grote overdosering zou kunnen resulteren in duidelijke hypotensie waarvoor actieve cardiovasculaire ondersteuning nodig is. In de postmarketingperiode is één casus gerapporteerd van een mannelijke adolescent met een overdosis van 10.000 mg bosentan. Hij had symptomen van misselijkheid, braken, hypotensie, duizeligheid, zweten en troebele visus. Zonder bloeddruk ondersteunende maatregelen herstelde hij volledig binnen 24 uur. NB: bosentan wordt niet afgevoerd door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN


5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antihypertensiva, ATC-code: C02KX01

Werkingsmechanisme

Bosentan is een dubbele endotheline-receptorantagonist (ERA) met affiniteit voor zowel endotheline A- als B- (ET_A- en ET_B-) receptoren. Bosentan vermindert zowel de pulmonale als de systemische vaatweerstand en dit resulteert in een verhoogd hartminuutvolume zonder de hartslag te versnellen.

Het neurohormoon endotheline-1 (ET-1) is een van de krachtigste bekende vasoconstrictoren en kan fibrose, celproliferatie, hypertrofie van het hart en remodelering bevorderen en is pro-inflammatoir. Deze effecten worden gemedieerd door de binding van endotheline aan ET_A- en ET_B-

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 15 van 26

receptoren die zich bevinden in het endothelium en vasculaire gladde spiercellen. ET-1-concentraties in weefsels en plasma zijn verhoogd in een aantal aandoeningen van het hart en vaatstelsel en aandoeningen van het steunweefsel, waaronder pulmonale arteriële hypertensie, scleroderma, acuut en chronisch hartfalen, myocardiale ischemie, systemische hypertensie en atherosclerose. Dit suggereert een rol van ET-1 in de pathologie van deze aandoeningen. In pulmonale arteriële hypertensie en hartfalen, in de afwezigheid van blokkade van endothelinereceptoren, zijn verhoogde ET-1-concentraties sterk gecorreleerd met de ernst en prognose van deze ziekten.

Bosentan wedijvert met het binden van ET-1- en andere ET-peptiden aan zowel ET_A- als ET_B-receptoren, met een iets hogere affiniteit voor ET_A-receptoren ($K_i = 4,1\text{--}43$ nanomolair) dan voor ET_B-receptoren ($K_i = 38\text{--}730$ nanomolair). Bosentan blokkeert specifiek ET-receptoren en bindt niet aan andere receptoren.

Werkzaamheid

Diermodellen

In diermodellen van pulmonale hypertensie werd door de chronische orale toediening van bosentan de pulmonale vasculaire weerstand verminderd en de hypertrofie van de longvaten en het rechterhartventrikel tegengegaan. In een diermodel van longfibrose verminderde bosentan de afzet van collageen in de longen.


Werkzaamheid bij volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie

Twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, placebogecontroleerde onderzoeken zijn uitgevoerd bij 32 (studie AC-052-351) en 213 (studie AC-052-352 [BREATHE-1]) volwassen patiënten met ernstige (WHO-klasse III–IV) pulmonale arteriële hypertensie (primaire pulmonale hypertensie of pulmonale hypertensie secundair aan voornamelijk scleroderma). Na 4 weken behandeling met bosentan 62,5 mg tweemaal daags waren de onderzochte onderhoudsdoses in deze onderzoeken 125 mg tweemaal daags in AC-052-351, en 125 mg tweemaal daags en 250 mg tweemaal daags in AC-052-352.

Bosentan werd toegevoegd aan de behandeling die patiënten op dat moment ontvingen, welke kon bestaan uit een combinatie van anticoagulantia, vaatverwijders (bijv. calciumantagonisten), diuretica, zuurstof en digoxine, maar niet epoprostenol. De controle was placebo plus de behandeling op dat moment.

Het primaire eindpunt voor elke studie was de verandering in de gelopen afstand in 6 minuten na 12 weken in de eerste studie en na 16 weken in de tweede studie. In beide onderzoeken resulteerde de behandeling met bosentan in een significante toename van de inspanningscapaciteit. De placebocorrigeerde toename van de gelopen afstand vergeleken met de uitgangswaarde bedroeg respectievelijk 76 meter ($p = 0,02$; t-test) en 44 meter ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U-test) bij het primaire eindpunt van elk onderzoek. De verschillen tussen de groepen die 125 mg tweemaal daags en 250 mg tweemaal daags ontvingen, waren niet statistisch significant, maar er was een trend zichtbaar dat de inspanningscapaciteit in de groep behandeld met 250 mg tweemaal daags verbeterde.

De verbetering in gelopen afstand werd zichtbaar na 4 weken behandeling, was duidelijk aantoonbaar na 8 weken behandeling en bleef behouden gedurende 28 weken dubbelblinde behandeling in een subpopulatie van patiënten.

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 16 van 26

In een retrospectieve analyse op basis van verandering in de gelopen afstand, WHO functionele klasse en kortademigheid van de 95 patiënten gerandomiseerd op bosentan 125 mg tweemaal daags in de placebogecontroleerde onderzoeken, bleek na 8 weken dat 66 patiënten er baat bij hadden, 22 stabiel waren en 7 verslechterd waren. Ten opzichte van de uitgangswaarde hadden 6 van de 22 patiënten die

na 8 weken stabiel waren er baat bij na 12/16 weken behandeling en 4 verslechterden. Ten opzichte van de uitgangswaarde hadden 3 van de 7 patiënten die verslechterden na 8 weken er baat bij na 12/16 weken behandeling en 4 verslechterden.


Invasieve hemodynamische parameters werden alleen in de eerste studie gemeten. Behandeling met bosentan leidde tot een significante toename van de cardiale index, geassocieerd met een significante afname van de longslagaderdruk, pulmonale vaatweerstand en gemiddelde rechterkamerdruk.

Een vermindering van symptomen van pulmonale arteriële hypertensie werd waargenomen na behandeling met bosentan. Patiënten die met bosentan werden behandeld, waren minder kortademig tijdens het lopen. In het AC-052-352-onderzoek werd 92% van de 213 patiënten voorafgaand aan de behandeling geclassificeerd als WHO-klasse III en 8% als klasse IV. Behandeling met bosentan leidde in 42,4% van de patiënten (placebo 30,4%) tot een verbetering in de WHO functionele klasse. De verandering in de WHO functionele klasse tijdens beide onderzoeken was significant beter voor patiënten die met bosentan werden behandeld dan voor patiënten die met de placebo werden behandeld. De behandeling met bosentan liet na 28 weken een significante vertraging van de klinische achteruitgang zien ten opzichte van de placebo (respectievelijk 10,7% en 37,1%; $p = 0,0015$).

In een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter, placebogecontroleerd onderzoek (AC-052-364 [EARLY]) werden 185 patiënten met PAH WHO functionele klasse II (gemiddelde afgelegde afstand bij de 6-minutenlooptest was 435 meter) gedurende 4 weken behandeld met bosentan 62,5 mg tweemaal daags gevolgd door een behandeling van 6 maanden met bosentan 125 mg tweemaal daags ($n = 93$) of placebo ($n = 92$). De deelnemende patiënten waren ofwel nog niet eerder voor PAH behandeld ($n = 156$) ofwel volgden een behandeling met een stabiele dosis sildenafil ($n = 29$). De co-primaire eindpunten waren de procentuele verandering in de pulmonale vaatweerstand (PVR) ten opzichte van de uitgangssituatie en de verandering in de afgelegde afstand bij de 6-minutenlooptest van de uitgangssituatie tot maand 6 ten opzichte van de met placebo behandelde patiënten. In de onderstaande tabel zijn de vooraf gespecificeerde protocolanalyses weergegeven.

	Pulmonale vaatweerstand (dyn.sec/cm⁵)		Afgelegde afstand bij 6-minutenlooptest (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Uitgangssituatie; gemiddelde (standaarddeviatie)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Veranderingen ten opzichte van de uitgangssituatie; gemiddelde (standaarddeviatie)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Effect van de behandeling	-22,6%		19	
95% CL	-34, -10		-4, 42	
p-waarde	< 0,0001		0,0758	

BL = betrouwbaarheidslimiet; PVR = pulmonale vaatweerstand; SD = standaarddeviatie.


Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 17 van 26

Een mindere mate van klinische verslechtering, bepaald aan de hand van de symptomatische progressie, ziekenhuisopname voor PAH en overlijden, ten opzichte van de placebogroep (proportionele risicoverlaging van 77%, 95%, CI 20%-94%, $p = 0,0114$), werd in verband gebracht met de behandeling met bosentan. Het effect van de behandeling kwam voort uit een verbetering van de symptomatische progressie. In de bosentan-groep moest één patiënt in het ziekenhuis worden opgenomen als gevolg van een verslechtering van PAH en in de placebogroep gold dit voor drie patiënten. In elke behandelingsgroep overleed slechts één patiënt tijdens de 6 maanden durende, dubbelblinde onderzoeksperiode en daarom kunnen er geen conclusies worden getrokken met betrekking tot de overleving.

Langetermijngegevens zijn verkregen van alle 173 patiënten die met bosentan waren behandeld in de gecontroleerde fase en/of waren overgegaan van placebo naar bosentan in de open-label extensiefase van het EARLY onderzoek. De gemiddelde duur van de blootstelling aan de behandeling met bosentan was $3,6 \pm 1,8$ jaar (maximum 6,1 jaar), waarbij 73% van de patiënten gedurende ten minste 3 jaar werd behandeld en 62% gedurende ten minste 4 jaar. In de open-label extensie konden de patiënten zo nodig aanvullende PAH behandeling krijgen. Bij de meerderheid van de patiënten (61%) werd idiopathische of erfelijke pulmonale arteriële hypertensie vastgesteld. Over het geheel genomen bleef 78% van de patiënten in WHO functionele klasse II. Kaplan-Meier-schattingen van overleving waren 3 en 4 jaar na het begin van de behandeling respectievelijk 90% en 85%. Op dezelfde tijdstippen bleven 88% en 79% van de patiënten gevrijwaard van verslechtering van PAH (gedefinieerd als dood wegens welke oorzaak dan ook, longtransplantatie, atrium septostomie of het beginnen met behandeling met intraveneus of subcutaan prostanoïde). De relatieve bijdragen van voorafgaande behandeling met placebo in de dubbelblinde fase en van andere geneesmiddelen waarmee werd begonnen tijdens de open-label extensiefase zijn onbekend.

In een prospectief, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (AC-052-405 [BREATHE-5]) kregen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse III en Eisenmenger-fysiologie geassocieerd met een aangeboren hartafwijking gedurende 4 weken tweemaal daags 62,5 mg bosentan toegediend, gevolgd door tweemaal daags 125 mg gedurende 12 weken ($n = 37$, van wie er 31 een voornamelijk rechts-linkse, bidirectionele shunt hadden). Het primaire doel was om aan te tonen dat bosentan niet leidde tot verergering van hypoxemie. Na 16 weken was de gemiddelde zuurstofsaturatie in de bosentan-groep gestegen met 1,0% (95% CI -0,7%–2,8%) ten opzichte van de placebogroep ($n = 17$), waarmee werd aangetoond dat bosentan niet leidde tot verergering van hypoxemie. De gemiddelde pulmonale vaatweerstand was in de bosentan-groep significant afgenomen (waarbij met name een effect werd waargenomen bij de subgroep van patiënten met een tweerichting intracardiale shunt). Na 16 weken bedroeg de gemiddelde placebocorrigeerde toename van de tijdens de 6-minuten looptest afgelegde afstand 53 meter ($p = 0,0079$), hetgeen de verbetering van de inspanningscapaciteit weergeeft. In de 24 weken durende open-label extensiefase (AC-052-409) van het BREATHE-5 onderzoek bleven 26 patiënten bosentan gebruiken (gemiddelde duur van de behandeling = $24,4 \pm 2,0$ weken) waarbij in het algemeen de werkzaamheid aanhield.

Een open-label, niet-vergelijkend onderzoek (AC-052-362 [BREATHE-4]) is uitgevoerd bij 16 patiënten met PAH (WHO functionele klasse III) geassocieerd met een HIV-infectie. Deze patiënten werden gedurende vier weken behandeld met bosentan 62,5 mg tweemaal daags gevolgd door 125 mg tweemaal daags gedurende 12 weken. Na 16 weken behandeling waren er ten opzichte van de uitgangssituatie significante verbeteringen opgetreden in de inspanningscapaciteit:

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 18 van 26

de gemiddelde toename van de in 6 minuten afgelegde loopafstand bedroeg 91,4 meter ten opzichte van gemiddeld 332,6 meter in de uitgangssituatie ($p < 0,001$). Er kan geen formele conclusie worden getrokken ten aanzien van de effecten van bosentan op de werkzaamheid van antiretrovirale geneesmiddelen (zie ook rubriek 4.4).

Er zijn geen studies uitgevoerd die gunstige effecten op overleving bij behandeling met bosentan aantonen. De gezondheidstoestand op de lange termijn werd echter wel geregistreerd voor alle 235 patiënten die werden behandeld met bosentan in de twee centrale placebogecontroleerde onderzoeken (AC-052-351 en AC-052-352) en/of hun twee niet-gecontroleerde, open-label extensies. De gemiddelde behandelingsduur met bosentan was 1,9 jaar \pm 0,7 jaar (min: 0,1 jaar; max: 3,3 jaar) en de patiënten werden gedurende een gemiddelde periode van 2,0 \pm 0,6 jaar geobserveerd. De meerderheid van de patiënten werd gediagnosticeerd met primaire pulmonale hypertensie (72%) en was ingedeeld in WHO functionele klasse III (84%). In deze totale populatie waren de Kaplan-Meier-schattingen van overleving respectievelijk 93% en 84% 1 en 2 jaar na start van de behandeling met bosentan. De overlevingsschatting was lager in de subgroep van patiënten met PAH secundair aan systemische sclerose. Deze schatting zou kunnen zijn beïnvloed door de start met een epoprostenol-behandeling bij 43 van de 235 patiënten.

Studies bij kinderen met pulmonale arteriële hypertensie


BREATHE 3 (AC-052-356)

Bosentan filmomhulde tabletten zijn geëvalueerd tijdens een niet-gecontroleerde open-label studie bij 19 kinderen met pulmonale arteriële hypertensie in de leeftijd van 3 tot 15 jaar. Deze studie werd primair opgezet als farmacokinetische studie (zie rubriek 5.2). Patiënten hadden primaire pulmonale hypertensie (10 patiënten) of pulmonale arteriële hypertensie gerelateerd aan aangeboren hartafwijkingen (9 patiënten) en werden bij aanvang van de studie beoordeeld als WHO functionele klasse II ($n = 15$ patiënten, 79%) of klasse III ($n = 4$ patiënten, 21%). Patiënten werden naar lichaamsgewicht verdeeld over drie groepen en werden gedurende 12 weken behandeld met ongeveer 2 mg/kg bosentan tweemaal daags. De helft van de patiënten in iedere groep werd al behandeld met intraveneus epoprostenol; de epoprostenol-dosering werd constant gehouden gedurende het onderzoek.

Hemodynamische gegevens werden verzameld van 17 patiënten. De gemiddelde toename van de cardiale index ten opzichte van de uitgangswaarde bedroeg 0,5 l/min/m², de gemiddelde daling van de gemiddelde longslagaderdruk bedroeg 8 mmHg en de gemiddelde daling van de pulmonale arteriële vaatweerstand bedroeg 389 dyn·sec·cm⁻⁵. Deze hemodynamische verbeteringen ten opzichte van de uitgangswaarden waren gelijk in de groepen met of zonder gelijktijdig gebruik van epoprostenol. De veranderingen van de parameters van de inspanningstests 12 weken na de uitgangsmetingen waren zeer variabel en niet significant.

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

FUTURE 1 was een open-label, niet-gecontroleerde studie die werd uitgevoerd met de dispergeerbare tabletformulering van bosentan die werd toegediend aan 36 patiënten van 2 tot 11 jaar in een onderhoudsdosis van 4 mg/kg tweemaal daags. De studie werd primair opgezet als farmacokinetische studie (zie rubriek 5.2). Bij aanvang hadden patiënten idiopathische (31 patiënten [86%]) of familiale (5 patiënten [14%]) PAH, en werden zij beoordeeld als WHO functionele klasse II ($n = 23$ patiënten, 64%) of klasse III ($n = 13$ patiënten, 36%). In de FUTURE 1 studie was de mediane blootstelling aan de onderzoeksbehandeling 13,1 weken (bereik: 8,4-21,1). Bij 33 van deze patiënten werd de behandeling voortgezet in de FUTURE 2 niet-

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 19 van 26

gecontroleerde extensiefase met dispergeerbare bosentantabletten in een dosering van 4 mg/kg tweemaal daags. De mediane totale behandelingsduur was 2,3 jaar (bereik: 0,2 tot 5,0 jaar). Bij aanvang in de FUTURE 1 studie gebruikten 9 patiënten epoprostenol. Bij 9 patiënten werd tijdens de studie begonnen met PAH-specifieke medicatie. De Kaplan-Meier voorvalvrije schatting voor verslechtering van PAH (overlijden, longtransplantatie of ziekenhuisopname voor verslechtering van PAH) na 2 jaar was 78,9%. De Kaplan-Meier schatting van de totale overleving na 2 jaar was 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

In deze gerandomiseerde open-label studie met de dispergeerbare tabletformulering van 32 mg bosentan werden 64 kinderen met stabiele PAH in de leeftijd van 3 maanden tot 11 jaar gerandomiseerd naar een behandeling van 24 weken met 2 mg/kg bosentan tweemaal daags (n = 33) of 2 mg/kg driemaal daags (n = 31). Van deze kinderen waren er 43 (67,2%) \geq 2 jaar tot 11 jaar oud, 15 (23,4%) waren tussen de 1 en 2 jaar oud, en 6 (9,4%) waren tussen de 3 maanden en 1 jaar oud. De studie werd primair opgezet als farmacokinetische studie (zie rubriek 5.2) en de eindpunten voor de werkzaamheid waren slechts verkennend. De etiologie van PAH, volgens de Dana Point indeling, omvatte idiopathische PAH (46%), erfelijke PAH (3%), geassocieerde PAH na correctieve hartchirurgie (38%) en PAH-CHD geassocieerd met systemische-naar-pulmonale shunts, inclusief Eisenmenger syndroom (13%). Bij aanvang van de onderzoeksbehandeling werden de patiënten beoordeeld als WHO functionele klasse I (n = 19 patiënten, 29%), II (n = 27 patiënten, 42%) of III (n = 18 patiënten, 28%). Bij opname in de studie waren de patiënten onder behandeling met PAH medicatie (meestal PDE-5 remmer [sildenafil] alleen [35,9%], bosentan alleen [10,9%], en een combinatie van bosentan, iloprost en sildenafil in 10,9% van de patiënten) en tijdens de studie werd hun PAH behandeling voortgezet.


Bij aanvang van de studie was minder dan de helft van de geïncludeerde patiënten (45,3% [29/64]) onder behandeling met alleen bosentan, niet in combinatie met andere PAH-medicatie. Gedurende de 24 weken behandeling tijdens de studie bleef 40,6% (26/64) op bosentan monotherapie zonder verslechtering van PAH te ervaren. De analyse van de totale geïncludeerde populatie (64 patiënten) liet zien dat de meerderheid minstens stabiel gebleven was (d.w.z. zonder verslechtering) op basis van niet- pediatriesch-specifieke WHO functionele klasse beoordeling (97% tweemaal daags, 100% driemaal daags) en globale klinische indruk van de arts (94% tweemaal daags, 93% driemaal daags) gedurende de behandelingsperiode. De Kaplan-Meier voorvalvrije schatting voor verslechtering van PAH (overlijden, longtransplantatie of ziekenhuisopname voor verslechtering van PAH) na 24 weken was respectievelijk 96,9% en 96,7% in de tweemaaldaags- en driemaaldaagsgroepen.

Er was geen bewijs van enig klinisch voordeel bij 2 mg/kg driemaal daags ten opzichte van 2 mg/kg tweemaal daags.

Studie bij kinderen met persisterende pulmonale hypertensie bij de pasgeborene (PPHN)

FUTURE 4 (AC-052-391)

Dit was een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie bij premature of voldragen pasgeborenen (zwangerschapsduur 36-42 weken) met PPHN. Patiënten met suboptimale respons op geïnhaled stikstofmonoxide (iNO) ondanks minimaal 4 uur ononderbroken behandeling werden behandeld met dispergeerbare bosentantabletten in een dosering van 2 mg/kg tweemaal daags (n = 13) of placebo (n = 8) via een maagsonde, als toegevoegde behandeling bovenop iNO tot volledige afbouw van iNO of tot falen van de behandeling (gedefinieerd als noodzaak voor extracorporale membraanoxygenatie [ECMO] of start van een alternatieve

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 20 van 26

pulmonale vasodilator) en gedurende maximaal 14 dagen.

De mediane blootstelling aan de onderzoeksbehandeling was 4,5 (bereik: 0,5-10,0) dagen in de bosentan-groep en 4,0 (bereik: 2,5-6,5) dagen in de placebogroep.

De resultaten wezen niet op een toegevoegd voordeel van bosentan in deze populatie:

- De mediane tijd tot volledige afbouw van iNO was 3,7 dagen (95% CL 1,17 - 6,95) met bosentan en 2,9 dagen (95% CL 1,26 - 4,23) in de placebogroep ($p = 0,34$).
- De mediane tijd tot volledige afbouw van kunstmatige beademing was 10,8 dagen (95% CL 3,21- 12,21 dagen) met bosentan en 8,6 dagen (95% CL 3,71 - 9,66 dagen) in de placebogroep ($p = 0,24$).
- Bij één patiënt in de bosentan-groep faalde de behandeling (noodzaak voor ECMO, zoals in het protocol gedefinieerd), hetgeen werd bepaald op basis van toename van de oxygenatie-indexwaarden binnen 8 uur na de eerste dosis studiemedicatie. Deze patiënt herstelde binnen de follow-upperiode van 60 dagen.


Werkzaamheid in combinatie met epoprostenol

De combinatie van bosentan en epoprostenol is onderzocht in twee onderzoeken: AC-052-355 (BREATHE-2) en AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 was een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek in parallelle groepen met bosentan versus placebo bij 33 patiënten met ernstige pulmonale arteriële hypertensie die werden behandeld met epoprostenol. AC-052-356 was een open-label, niet-gecontroleerd onderzoek; 10 van de 19 kinderen gebruikten tegelijkertijd bosentan en epoprostenol gedurende het 12 weken durende onderzoek. Het veiligheidsprofiel van deze combinatie was niet anders dan viel te verwachten voor elk component afzonderlijk en de combinatie werd goed verdragen door kinderen én volwassenen. Een klinisch voordeel van de combinatie werd niet gevonden.

Systemische sclerose met digitale ulcera

Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd in 122 (studie AC-052-401 [RAPIDS-1]) en 190 (studie AC-052-331 [RAPIDS-2]) volwassen patiënten met systemische sclerose en digitale ulcera (ofwel aanhoudende digitale ulcera ofwel een voorgeschiedenis van digitale ulcera in het voorafgaande jaar). In studie AC-052-331 moesten patiënten minimaal één recent opgetreden digitale ulcus hebben terwijl in de twee studies samen 85% van de patiënten aanhoudende digitale ulcera hadden bij de start van de studie. Na vier weken behandeling met bosentan 62,5 mg tweemaal daags was de onderhoudsdosering in beide onderzoeken 125 mg tweemaal daags. De dubbelblinde behandelingsduur was 16 weken in studie AC-052-401 en 24 weken in studie AC-052-331.

Ondersteunende behandeling voor systemische sclerose en voor digitale ulcera was toegestaan als deze constant bleef gedurende minimaal één maand voor de start van de behandeling en gedurende de dubbelblinde studieperiode. Het aantal nieuwe digitale ulcera, waarbij de uitgangswaarde werd vergeleken met het eindpunt, was het primaire eindpunt in beide studies. Behandeling met bosentan resulteerde in een vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera gedurende de behandelingsperiode, vergeleken met placebo. In studie AC-052-401 ontwikkelden, gedurende de 16 weken dubbelblinde behandeling, patiënten in de bosentangroep gemiddeld 1,4 nieuwe digitale ulcera versus 2,7 nieuwe digitale ulcera in de placebogroep ($p = 0,0042$). In studie AC-052-331, gedurende de 24 weken dubbelblinde behandeling, waren de vergelijkbare getallen respectievelijk 1,9 versus 2,7 nieuwe digitale ulcera ($p = 0,0351$). In beide studies hadden met bosentan behandelde patiënten minder de

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 21 van 26

neiging om meerdere nieuwe digitale ulcera te ontwikkelen gedurende de studie en duurde het ook langer voor iedere digitale ulcus om te ontwikkelen dan bij patiënten met placebo. Het effect van bosentan op de vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera was meer uitgesproken in patiënten met meerdere digitale ulcera.

In geen van beide studies werd een effect van bosentan waargenomen op de helingstijd van digitale ulcera.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van bosentan is met name onderzocht bij gezonde personen. Beperkte gegevens tonen aan dat de blootstelling aan bosentan bij volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie ongeveer tweemaal groter is dan bij gezonde volwassen vrijwilligers.

Bij gezonde vrijwilligers vertoont bosentan een dosis- en tijdsafhankelijke farmacokinetiek. Klaring en verdelingsvolume verminderen naarmate de intraveneuze doses toenemen en stijgen met het verstrijken van de tijd. Na orale toediening is de systemische blootstelling bij doses tot 500 mg evenredig met de dosis. Bij hogere doses stijgen de C_{max} en AUC minder dan evenredig met de dosis.

Absorptie

Bij gezonde vrijwilligers is de absolute biologische beschikbaarheid van bosentan ongeveer 50% en deze wordt niet beïnvloed door voedsel. De piekplasmawaarden worden binnen 3–5 uur bereikt.

Distributie

Bosentan is sterk gebonden (> 98%) aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine. Bosentan wordt niet door erythrocyten opgenomen.

Het distributievolume (V_{ss}) van ongeveer 18 liter werd bepaald na een intraveneuze dosis van 250 mg.


Biotransformatie en eliminatie

Na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 250 mg was de klaring 8,2 l/uur. De terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is 5,4 uur.

Bij meervoudige toediening nemen plasmaconcentraties van bosentan geleidelijk af tot 50%–65% van de waarden na toediening van een enkelvoudige dosis. Deze afname wordt waarschijnlijk veroorzaakt door auto-inductie van metaboliserende leverenzymen. Na 3–5 dagen wordt een evenwichtssituatie bereikt.

Bosentan wordt uitgescheiden via de gal na metabolisme in de lever door de cytochroom P450-iso-enzymen CYP2C9 en CYP3A4. Minder dan 3% van een toegediende orale dosis wordt uitgescheiden via de urine.

Bosentan wordt omgezet in drie metabolieten en slechts één daarvan is farmacologisch actief. Deze metaboliet wordt voornamelijk onveranderd via de gal uitgescheiden. Bij volwassen patiënten is de blootstelling aan de actieve metaboliet groter dan bij gezonde vrijwilligers. Bij patiënten met bewezen cholestasis kan de blootstelling aan de actieve metaboliet verhoogd zijn.

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 22 van 26

Bosentan induceert CYP2C9 en CYP3A4 en mogelijk ook CYP2C19 en P-glycoproteïne. *In vitro* in levercelculturen remt bosentan de galzuuruitscheidingspomp.

In vitro had bosentan geen relevante remmende invloed op de geteste CYP-iso-enzymen (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 en 3A4). Daarom wordt niet verwacht dat bosentan de plasmaconcentraties verhoogt van geneesmiddelen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd.

Farmacokinetische parameters in bijzondere populaties

Gebaseerd op het onderzochte bereik van elke variabele is niet te verwachten dat de farmacokinetiek van bosentan in enig relevant opzicht beïnvloed wordt door geslacht, lichaamsgewicht, ras of leeftijd in de volwassen populatie.


Kindere

De farmacokinetiek werd onderzocht bij pediatrische patiënten in 4 klinische studies (BREATHE 3, FUTURE 1, FUTURE 3 en FUTURE 4, zie rubriek 5.1). Vanwege beperkte gegevens bij kinderen jonger dan 2 jaar is de farmacokinetiek nog niet goed gekarakteriseerd in deze leeftijdscategorie.

De farmacokinetiek van enkelvoudige en meervoudige orale toedieningen van de filmomhulde tabletformulering van bosentan werd in studie AC-052-356 [BREATHE 3]) bestudeerd bij 19 kinderen in de leeftijd van 3 tot 15 jaar met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) met doseringen die waren aangepast aan hun lichaamsgewicht met 2 mg/kg tweemaal daags. In deze studie verminderde de blootstelling aan bosentan in de tijd op een manier die consistent is met de van bosentan bekende autoinductie. De gemiddelde AUC (CV%)-waarden van bosentan bij kinderen behandeld met 31,25, 62,5 of 125 mg tweemaal daags waren respectievelijk 3496 (49), 5428 (79) en 6124 (27) ng•u/ml en waren lager dan de waarde van 8149 (47) ng•u/ml die werd gezien bij volwassen patiënten met PAH die tweemaal daags 125 mg gebruikten. In de evenwichtssituatie bedroeg de systemische blootstelling van kinderen van 10–20 kg, 20–40 kg en > 40 kg respectievelijk 43%, 67% en 75% van de systemische waarde bij volwassenen.

In studie AC-052-365 [FUTURE 1] werden dispergeerbare tabletten toegediend aan 36 kinderen met PAH in de leeftijd van 2 tot 11 jaar. Er werd geen evenredige dosisafhankelijkheid waargenomen aangezien de plasmaconcentraties van bosentan en de AUC's in de plateauafase ongeveer gelijk waren bij orale doses van 2 en 4 mg/kg (AUC_τ: 3577 ng•u/ml en 3371 ng•u/ml bij respectievelijk 2 mg/kg tweemaal daags en 4 mg/kg tweemaal daags). De gemiddelde blootstelling aan bosentan bedroeg bij deze pediatrische patiënten ongeveer de helft van die bij volwassen patiënten bij de onderhoudsdosis van 125 mg tweemaal daags, maar vertoonde grote overlap met de waarden bij volwassenen.

In studie AC-052-373 [FUTURE 3] met dispergeerbare tabletten was de blootstelling aan bosentan bij de patiënten behandeld met 2 mg/kg tweemaal daags vergelijkbaar met die in de FUTURE 1 studie. In de totale populatie (n = 31) resulteerde tweemaal daags 2 mg/kg in een dagelijkse blootstelling van 8535 ng•u/ml; AUC_τ was 4268 ng•u/ml (CV: 61%). Bij patiënten tussen de 3 maanden en 2 jaar was de dagelijkse blootstelling 7879 ng•u/ml; AUC_τ was 3939 ng•u/ml (CV: 72%). Bij patiënten tussen 3 maanden en 1 jaar (n = 2) was de AUC_τ 5914 ng•u/ml (CV: 85%) en bij patiënten tussen 1 en 2 jaar (n = 7) was de AUC_τ 3507 ng•u/ml (CV: 70%). Bij de patiënten boven de 2 jaar (n = 22) was de dagelijkse blootstelling 8820 ng•u/ml; AUC_τ was 4410 ng•u/ml (CV: 58%). Dosereren van bosentan met 2 mg/kg driemaal daags leidde niet tot een toegenomen

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 23 van 26

blootstelling, de dagelijkse blootstelling was 7275 ng•u/ml (CV: 83%, n = 27).

Op basis van de bevindingen in de onderzoeken BREATHE 3, FUTURE 1 en FUTURE 3 blijkt dat de blootstelling aan bosentan voor pediatrische patiënten bij lagere doses een plateau bereikt dan voor volwassenen, en dat doses hoger dan 2 mg/kg tweemaal daags (4 mg/kg tweemaal daags of 2 mg/kg driemaal daags) bij pediatrische patiënten niet leiden tot een hogere blootstelling aan bosentan.

In studie AC-052-391 [FUTURE 4] die werd uitgevoerd bij pasgeborenen namen de bosentanconcentraties langzaam en continu toe in het eerste doseringsinterval, wat resulteerde in een lage blootstelling (AUC₀₋₁₂ in volbloed: 164 ng•u/ml, n = 11). In de plateau fase was AUC_t 6165 ng•u/ml (CV: 133%, n = 7), wat vergelijkbaar is met de waargenomen blootstelling bij volwassen PAH patiënten die 125 mg tweemaal daags kregen en rekening houdend met een bloed/plasma distributieratio van 0,6.

De gevolgen van deze bevindingen met betrekking tot hepatotoxiciteit zijn onbekend. Geslacht en gelijktijdig gebruik van intraveneus toegediend epoprostenol hadden geen significant effect op de farmacokinetiek van bosentan.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse A) zijn geen relevante veranderingen in de farmacokinetiek waargenomen. Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis waren de AUC van bosentan in de evenwichtssituatie en de AUC van de actieve metaboliet (Ro 48-5033) 9% respectievelijk 33% hoger dan bij gezonde vrijwilligers.


De invloed van een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse B) op de farmacokinetiek van bosentan en zijn primaire metaboliet Ro 48-5033 is onderzocht in een studie met 5 patiënten met pulmonale hypertensie geassocieerd met portale hypertensie en Child-Pugh klasse B leverfunctiestoornis, en 3 patiënten met pulmonale arteriële hypertensie met andere oorzaken en een normale leverfunctie. Bij de patiënten met Child-Pugh klasse B leverfunctiestoornis was de gemiddelde (95% CI) steady-state AUC van bosentan 360 (212 tot 613) ng•u/ml, d.w.z. 4,7 keer hoger, en de gemiddelde (95% CI) AUC van de actieve metaboliet Ro 48-5033 was 106 (58,4-192) ng•u/ml, d.w.z. 12,4 keer hoger dan bij de patiënten met een normale leverfunctie (bosentan: gemiddelde [95% CI] AUC: 76,1 [9,07-638] ng•u/ml; Ro 48-5033: gemiddelde [95% CI] AUC: 8,57 [1,28-57,2] ng•u/ml).

Hoewel het aantal ingesloten patiënten beperkt was en een hoge variabiliteit had, wijzen deze gegevens op een duidelijke stijging van de blootstelling aan bosentan en zijn primaire metaboliet Ro 48-5033 bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse B).

De farmacokinetiek van bosentan is niet onderzocht bij patiënten met Child-Pugh klasse C leverfunctiestoornis. Bosentan is gecontra-indiceerd bij patiënten met een matige tot ernstige leverfunctiestoornis, d.w.z. Child-Pugh klasse B of C (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 15–30 ml/min) namen de plasmaconcentraties van bosentan met ongeveer 10% af. De plasmaconcentraties van de metabolieten van bosentan verdubbelden ongeveer bij deze patiënten vergeleken met vrijwilligers met een normale nierfunctie. Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk voor patiënten met nierfunctiestoornissen. Er is geen specifieke klinische ervaring met dialysepatiënten. Gezien de

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 24 van 26

fysisch- chemische eigenschappen en de hoge mate van eiwitbinding van bosentan wordt niet verwacht dat bosentan tijdens dialyse in significante hoeveelheden uit de bloedsomloop wordt verwijderd (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een twee jaar durend onderzoek naar carcinogeniciteit in muizen werd een verhoogde gecombineerde incidentie waargenomen van hepatocellulaire adenomen en carcinomen in mannetjes, maar niet in vrouwtjes, bij plasmaconcentraties die ongeveer twee- tot viermaal hoger waren dan die bereikt worden bij de therapeutische dosering bij mensen. Bij ratten leidde de orale toediening van bosentan gedurende twee jaar tot een kleine, significante toename van de gecombineerde incidentie van folliculaire celadenomen en -carcinomen in de schildklier bij mannetjes, maar niet bij vrouwtjes, bij plasmaconcentraties die ongeveer negen- tot veertienmaal hoger waren dan die bereikt worden bij de therapeutische dosering bij mensen. Bosentan had geen effect in tests voor genotoxiciteit. Bij ratten werd een licht verstoorde balans waargenomen voor schildklierhormonen, die werd veroorzaakt door bosentan. Er zijn echter geen gegevens die aantonen dat bosentan de schildklierfunctie (thyroxine, TSH) van mensen beïnvloedt.

Het effect van bosentan op de mitochondriale functie is onbekend.


Er is aangetoond dat bosentan teratogeen is in ratten bij plasmaconcentraties die 1,5 keer hoger waren dan de concentraties die bereikt worden na therapeutische dosering bij mensen. De teratogene effecten, waaronder misvorming van het hoofd, het gezicht en de belangrijke bloedvaten, waren dosisafhankelijk. Een gelijksoortig patroon van misvormingen waargenomen bij andere ET-receptorantagonisten en bij ET-knock-out-muizen wijst erop dat dit een klasseneffect is. Adequate voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen voor vrouwen die zwanger kunnen worden (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.6).

Ontwikkeling van testiculaire tubulaire atrofie en verminderde vruchtbaarheid wordt geassocieerd met chronische toediening van endotheline-receptorantagonisten bij knaagdieren.

In vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke ratten werden geen effecten op het aantal, de motiliteit en de levensvatbaarheid van spermatozoïden of op het paargedrag en de vruchtbaarheid waargenomen bij blootstellingen die respectievelijk 21 en 43 keer hoger waren dan de verwachte therapeutische concentratie bij mensen. Evenmin was er een ongunstig effect op de ontwikkeling van het pre-implantatie embryo of op de implantatie.

Een licht toegenomen incidentie van testiculaire tubulaire atrofie werd waargenomen bij ratten die gedurende twee jaar oraal bosentan kregen in lage doseringen tot 125 mg/kg/dag (ongeveer 4 maal de maximaal aanbevolen humane dosis [MRHD] en de laagste onderzochte doseringen), maar niet bij hoge doseringen tot 1500 mg/kg/dag (ongeveer 50 maal de MRHD) gedurende 6 maanden. In een juveniele toxiciteitsstudie bij de rat, waarin ratten werden behandeld vanaf dag 4 post partum tot volwassenheid, verminderde het absolute gewicht van testikels en epididymides, en vermindering van het aantal

zaadcellen in de epididymides werd waargenomen na het spenen. De NOAEL was respectievelijk 21 maal (op dag 21 post partum) en 2,3 maal (dag 69 post partum) de humane therapeutische blootstelling.

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 25 van 26

Er zijn echter geen effecten op de algemene ontwikkeling, groei, sensorisch of cognitief functioneren en op reproductieve prestaties waargenomen bij 7 (mannetjes) en 19 (vrouwtjes) maal de humane therapeutische blootstelling op dag 21 post partum. Op volwassen leeftijd (dag 69 post partum) werden geen effecten van bosentan waargenomen bij 1,3 (mannetjes) en 2,6 (vrouwtjes) maal de therapeutische blootstelling bij kinderen met PAH.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

gepregelatineerd zetmeel,
maïszetmeel,
natriumzetmeelglycolaat (type A),
crospovidon (type-B),
povidon (K-90),
glyceroldibehenaat
magnesiumstearaat.

Filmomhulling:

hypromellose (E646),
ethylcellulose,
glyceroltriacetaat,
talk,
titaniumdioxide (E171),
ijzeroxidegeel
ijzeroxiderood.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar


6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bosentan Aurobindo filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in triple gelamineerde wit opaak PVC/PE/PVdC - Aluminiumfolie blisterverpakking en HDPE-fles met polypropyleen dop.

Blisterverpakking:

Bosentan Aurobindo 62.5 mg en 125 mg filmomhulde tabletten, RVG 118858 en RVG 118859	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2406 Pag. 26 van 26

62,5 mg: 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 en 112 filmomhulde tabletten.

125 mg: 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100,112 en 120 filmomhulde tabletten.

Flesverpakking:

30,100 en 1000 filmomhulde tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN, Baarn
Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bosentan Aurobindo 62,5 mg, filmomhulde tabletten: RVG 118858

Bosentan Aurobindo 125 mg, filmomhulde tabletten: RVG 118859

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 september 2016

Datum van laatste verlenging: 27 mei 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.6 en 4.8: 6 december 2024.