

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STAYVEER 62,5 mg филмирани таблетки

STAYVEER 125 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

STAYVEER 62,5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 62,5 mg бозентан (bosentan) (като монохидрат).

STAYVEER 125 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 125 mg бозентан (bosentan) (като монохидрат).

Помощно вещество с известно действие

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетки):

STAYVEER 62,5 mg филмирани таблетки

Оранжево-бели, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "62,5" от едната страна.

STAYVEER 125 mg филмирани таблетки

Оранжево-бели, овални, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "125" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ) за подобряване на физическия капацитет и симптоматиката при пациенти с функционален клас III по СЗО. С доказана ефикасност при:

- Първична (идиопатична и наследствена) белодробна артериална хипертония
- Белодробна артериална хипертония, вторична на склеродермия, без значимо интерстициално белодробно заболяване
- Белодробна артериална хипертония, свързана с вродени системно-белодробни шънтови и физиология на Айзенменгер.

Доказано е и известно подобрение при пациенти с белодробна артериална хипертония функционален клас II по СЗО (вж. точка 5.1).

STAYVEER е показан също и за намаляване на броя на новопоявили се дигитални улцерации по върха на пръстите при пациенти със системна склероза и съществуващи улцерации по върха на пръстите (виж точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат през устата сутрин и вечер, със или без храна. Филмираните таблетки трябва да се погълнат с вода.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не поглъщат десиканта, който се намира в белите бутилки от полиетилен с висока плътност.

Дозировка

Белодробна артериална хипертония

Лечението трябва да бъде назначавано и проследявано само от лекар с опит в лечението на БАХ.

В опаковката е включена Сигнална карта на пациента, предоставяща важна информация за безопасност, с която пациентите трябва да са запознати преди и по време на лечение със STAYVEER.

Възрастни

При възрастни пациенти лечението със STAYVEER трябва да започва с доза от 62,5 mg два пъти дневно за 4 седмици, която след това се повишава до поддържащата доза от 125 mg два пъти дневно. Същите препоръки се отнасят за повторното включване на STAYVEER след прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Педиатрични фармакокинетични данни показват, че средните плазмени концентрации на бозентан при деца с БАХ на възраст от 1 до 15 години са по-ниски, отколкото при възрастни пациенти и не се повишават при повишаване на дозата на STAYVEER над 2 mg/kg телесно тегло или при повишаване на честотата на прилагане от два пъти дневно на три пъти дневно (вж. точка 5.2). Повишаването на дозата или честотата на прилагане вероятно няма да доведе до допълнителна клинична полза.

Въз основа на тези фармакокинетични резултати, когато се използва при деца с БАХ на възраст от 1 година нагоре, препоръчителната начална и поддържаща доза е 2 mg/kg сутрин и вечер.

При новородени с персистираща белодробна хипертония на новороденото (ПБХН), ползата от бозентан не е била доказана при стандартното лечение. Препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени (вж. точки 5.1 и 5.2).

Лечение в случай на клинично влошаване на БАХ

В случай на клинично влошаване (например, намаляване на разстоянието поне с 10% при 6-минутния тест с ходене, в сравнение с изследването преди лечението), въпреки поне 8-седмичното лечение със STAYVEER (таргетна доза най-малко 4 седмици), трябва да се мисли за алтернативна терапия. Все пак, някои пациенти, които след 8-седмично лечение със STAYVEER не са показали отговор, могат да се повлияят благоприятно след още 4 до 8 седмици лечение.

В случай на късно клинично влошаване, въпреки лечението със STAYVEER (т.е., след няколко месечно лечение), трябва да се направи преоценка на лечението. Някои пациенти с незадоволителен отговор на 125 mg STAYVEER два пъти дневно могат леко да подобрят своя физически капацитет при повишаване на дозата до 250 mg два пъти дневно. Трябва да се направи внимателна оценка на полза/риск, като се има предвид, че чернодробната токсичност е дозозависима (вж. точки 4.4 и 5.1).

Спиране на лечението

Опитът с рязкото спиране на STAYVEER при пациенти с БАХ е ограничен. Не са наблюдавани доказателства за остър ребаунд. Все пак, за да се предотврати възможната поява на увреждащо клинично влошаване поради потенциалния ребаунд ефект, трябва да се мисли за постепенно намаляване на дозата (намаляване дозата наполовина за 3 до 7 дни). За периода на спиране на лечението се препоръчва интензивно проследяване.

Ако е взето решение да се прекрати лечението със STAYVEER, това трябва да стане постепенно, докато се въвежда алтернативната терапия.

Системна склероза в хода на дигитална язвена болест

Лечението може да бъде започнато и наблюдавано само от лекар притежаващ опит в лечението на системна склероза.

В опаковката е включена Сигнална карта на пациента, предоставяща важна информация за безопасност, с която пациентите трябва да са запознати преди и по време на лечение със STAYVEER.

Възрастни

Лечението със STAYVEER трябва да започне с доза от по 62,5 mg два пъти дневно в продължение на 4 седмици, като след това дозата се увеличи до достигане на поддържащата доза от по 125 mg два пъти дневно. Същите препоръки се отнасят за повторното включване на STAYVEER след прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

Опитът от контролирани клинични проучвания при това показание е ограничен до продължителност от 6 месеца (вж. точка 5.1).

Реакцията на повлияване на пациента от лечението и необходимостта от продължаване на терапията трябва редовно да се подлагат на преценка. Трябва да се прави внимателна оценка на съотношението полза/риск, като се отчита чернодробната токсичност на бозентана (вж. точки 4.4 и 4.8).

Педиатрична популация

Няма данни за безопасност и ефикасност при пациенти под 18годишна възраст. Няма информация за фармакокинетиката на STAYVEER при малки деца с това заболяване.

Особени групи пациенти

Чернодробно увреждане

STAYVEER е противопоказан при пациенти с умерена до тежка чернодробна дисфункция (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2). При пациенти с леко чернодробно увреждане (т.е. Child-Pugh клас A) не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане не се налага коригиране на дозата. Не се налага коригиране на дозата при пациенти, подлежащи на диализа (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст над 65 години.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

- Умерено до тежко чернодробно увреждане, т.е. Child-Pugh клас В или С (вж. точка 5.2)
- Основни стойности на чернодробните аминотрансфери, т.е., аспартат аминотрансфераза (АСАТ) и/или аланин аминотрансфераза (АЛАТ), по-високи от $3 \times$ горната граница на нормата (ГГН; вж. точка 4.4)
- Едновременна употреба на циклоспорин А (вж. точка 4.5)
- Бременност (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Жени с детероден потенциал, които не използват надеждни методи за контрацепция (вж. точки 4.4, 4.5 и 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефикасността на STAYVEER при пациенти с тежка БАХ не е доказана. Ако клиничното състояние се влошава (вж. точка 4.2), трябва да се обсъди преминаване към терапия, препоръчвана за тежката фаза на заболяването (например, епопростенол).

Не е установен балансът полза/риск от бозентан при пациенти с БАХ I функционален клас, според класификацията на СЗО.

STAYVEER трябва да бъде започнат само ако системното систолично кръвно налягане е по-високо от 85 mmHg.

Не е доказано, че STAYVEER има благоприятен ефект върху зарастването на съществуващи дигитални язви.

Чернодробна функция

Свързаното с бозентан повишаване на чернодробните аминотрансфери, т.е., аспартат и аланин аминотрансфери (АСАТ и/или АЛАТ), е дозозависимо. Промените в чернодробните ензими обикновено възникват през първите 26 седмици от лечението (вж. точка 4.8). Тези покачвания може да се дължат частично на конкурентното потискане на елиминацията на жлъчните соли от хепатоцитите, но вероятно във възникването на чернодробната дисфункция са включени и други механизми, които не са напълно установени. Не е изключено кумулиране на бозентан в хепатоцитите, водещо до цитолиза с възможно тежко увреждане на черния дроб, както и имунологичен механизъм. Съобщава се за редки случаи на автоимунен хепатит с латентност от няколко месеца до години. Рискът от чернодробна дисфункция може да се повиши и при едновременното приемане с бозентан на лекарствени продукти, които са инхибитори на експортната помпа за жлъчни соли, например, рифампицин, глибенкламид и циклоспорин А (вж. точки 4.3 и 4.5), но данните за това са ограничени.

Нивата на чернодробните аминотрансфери трябва да бъдат изследвани преди започване на лечението и след това на интервали от един месец докато продължава лечението със STAYVEER. Освен това, нивата на чернодробните аминотрансфери трябва да бъдат изследвани 2 седмици след всяко покачване на дозата.

Препоръки в случай на повишени АЛАТ / АСАТ

Нива на АСАТ / АЛАТ	Препоръки за лечение и проследяване
$> 3 \text{ и } \leq 5 \times \text{ГГН}$	Резултатът трябва да бъде потвърден с второ чернодробно изследване; ако е потвърдено, трябва да се реши, на индивидуална база, дали да се продължи по възможност с намалена доза STAYVEER или да се спре прилагането на STAYVEER (вж. точка 4.2). Проследяването на нивата на аминотрансферите трябва да продължи най-малко на всеки 2 седмици. Ако нивата на аминотрансферите се върнат до стойностите преди лечението, трябва да се обмисли продължаването или повторното включване на STAYVEER, според описаните по-долу условия.

> 5 и $\leq 8 \times \text{ГГН}$	Резултатът трябва да бъде потвърден с второ чернодробно изследване; ако е потвърдено, лечението трябва да се спре и нивата на аминотрансферазите да се проследяват най-малко на всеки 2 седмици. Ако нивата на аминотрансферазите се върнат до стойностите преди лечението, трябва да се обмисли повторното включване на STAYVEER, според описаните по-долу условия.
$> 8 \times \text{ГГН}$	Лечението трябва да бъде спряно и да не се обсъжда повторно включване на STAYVEER.

В случай на свързана с лечението клинична симптоматика на чернодробна увреда или автоимунен хепатит, т.е. гадене, повръщане, температура, болка в корема, жълтеница, необичайна отпуснатост или уморяемост, грипоподобен синдром (артралгия, миалгия, температура), лечението трябва да бъде спряно и да не се обсъжда повторно включване на STAYVEER.

Повторно включване на лечението

Повторно включване на лечението със STAYVEER трябва да се обсъжда, само ако потенциалните ползи от лечението със STAYVEER надвишават потенциалните рискове и когато нивата на чернодробните аминотрансферази са в рамките на стойностите преди лечението. Препоръчително е мнението на хепатолог. Повторното включване трябва да следва указанията, изброени в точка 4.2. **В този случай нивата на аминотрансферазите трябва да бъдат изследвани до 3 дни след повторното включване, след това отново след още 2 седмици и по-нататък според горните препоръки.**

ГГН = горна граница на нормата

Концентрация на хемоглобин

Лечението с бозентан е било свързано с дозозависимо понижение на концентрацията на хемоглобина (вж. точка 4.8). При плацебо контролирани проучвания, свързаното с бозентан понижение на концентрацията на хемоглобина не се е задълбочавало, а се е стабилизирало след първите 4–12 седмици от лечението. Препоръчва се концентрацията на хемоглобина да се изследва преди започване на лечението, всеки месец през първите 4 месеца, след което веднъж на три месеца. Ако възникне клинично значимо понижение на хемоглобиновата концентрация, трябва да се направи допълнителна оценка и изследване за установяване на причината и необходимостта от специфично лечение. В постмаркетинговия период са съобщени случаи на анемия, изискваща трансфузия на червени кръвни клетки (вж. точка 4.8)

Жени с детероден потенциал

Тъй като STAYVEER може да направи хормоналните контрацептиви неефективни, и като се вземеосвен това предвидсъществува риска от влошаване на белодробната хипертония при бременност, както и тератогенните ефекти, наблюдавани при животни:

- Лечението със STAYVEER не трябва да бъде започвано при жени с детероден потенциал, освен ако те не използват надеждна контрацепция и резултатът от теста за бременност преди лечението не е отрицателен.
- Хормоналните контрацептиви не могат да бъдат единствен контрацептивен метод по време на лечение със STAYVEER.
- По време на лечение се препоръчва да се правят ежемесечни тестове за бременност с цел ранно откриване на бременността.

За допълнителна информация вижте точки 4.5 и 4.6.

Белодробна венооклузивна болест

Има съобщения за случаи на белодробен оток при употребата на вазодилататори (главно простагличлини) от пациенти с белодробна венооклузивна болест. Следователно, ако при

лечението със STAYVEER на пациенти с БАХ се появят признаци на белодробен оток, трябва да се има предвид възможността за свързана венооклузивна болест. В постмаркетинговия период е имало редки съобщения за белодробен оток при пациенти, лекувани със STAYVEER, при които е имало съмнения за белодробна венооклузивна болест.

Пациенти с белодробна артериална хипертония и съпътстваща левокамерна недостатъчност

Не е провеждано специфично проучване при пациенти с белодробна хипертония и съпътстваща левокамерна дисфункция. Обаче 1 611 пациенти (от които 804 са получавали бозентан и 807 са получавали плацебо) с тежка хронична сърдечна недостатъчност (ХСН) са лекувани със средна продължителност от 1,5 години в плацебо-контролирано проучване (проучване AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]). В това проучване има повишена честота на хоспитализациите, дължащи се на ХСН, през първите 4–8 седмици от лечението с бозентан което може да е в резултат от задръжката на течности. В това проучване задръжката на течности се проявява с ранно наддаване на тегло, понижена концентрация на хемоглобина и по-честата поява на отоци по краката. В края на проучването не е установена разлика в честотата на хоспитализации във връзка със сърдечната недостатъчност, нито в смъртността между пациентите, лекувани с бозентан или плацебо. Следователно, препоръчва се пациентите да бъдат проследявани за признаци за задръжка на течности (например наддаване на тегло), особено ако страдат от съпътстваща тежка систолна дисфункция. Ако такива признаци се появят, се препоръчва да се започне лечение с диуретици или да се повиши дозата на приеманите диуретици. При пациенти с данни за задръжка на течности, лечението с диуретици трябва да се обсъди преди започване на лечението със STAYVEER.

Белодробна артериална хипертония, свързана с HIV инфекция

Опитът от клиничните проучвания с употреба на STAYVEER при пациенти с белодробна артериална хипертония, свързана с HIV инфекция, лекувани с антиретровирусни лекарствени продукти, е ограничен (вж. точка 5.1). Проучване върху взаимодействията между бозентан и лопинавир+ритонавир при здрави индивиди показва повишени плазмени концентрации на бозентан, с максимални нива през първите 4 дни на лечение (вж. точка 4.5). При започване на лечение със STAYVEER при пациенти, които се нуждаят от ритонавир-активирани протеазни инхибитори, поносимостта на пациента към STAYVEER трябва внимателно да се следи, като се обърне особено внимание, в началото на въвеждащата фаза, на риска от хипотония и на чернодробните функционални тестове. Повишен дългосрочен риск от чернодробна токсичност и хематологични нежелани ефекти не могат да бъдат изключени при комбинирана употреба на бозентан с антиретровирусни лекарствени продукти. Поради потенциала за такива взаимодействия, свързани с индуцирания ефект на бозентана върху CYP450 (вж. точка 4.5), който може да окаже ефект върху ефикасността на антиретровирусната терапия, тези пациенти също трябва да бъдат проследявани внимателно по отношение на HIV инфекцията.

Белодробна артериална хипертония вследствие на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ)

Безопасността и поносимостта на бозентан са проучени при експлораторно, неконтролирано 12-седмично проучване при 11 пациенти с белодробна хипертония вследствие на тежка ХОББ (III степен по класификацията GOLD). Наблюдавани са повишена минутна вентилация и понижено кислородно насищане, като най-честото нежелано събитие е била диспнея, която е отзвучавала след спирането на бозентан.

Едновременна употреба с други лекарствени продукти

Едновременната употреба на STAYVEER и циклоспорин А е противопоказана (вж. точки 4.3 и 4.5).

Едновременната употреба на STAYVEER с глибенкламид, флуконазол и рифампицин не се препоръчва. За повече подробности вж. точка 4.5.

Едновременното прилагане на STAYVEER, както с инхибитор на CYP3A4, така и с инхибитор на CYP2C9 трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Бозентан е индуктор на цитохром P450 (CYP) изоензимите CYP2C9 и CYP3A4. Данните *in vitro* предполагат и индукция на CYP2C19. Следователно, плазмените концентрации на веществата, които се метаболизират от тези изоензими, ще бъдат понижени при едновременното прилагане на STAYVEER. Трябва да се има предвид възможността да се промени ефективността на лекарствените продукти, които се метаболизират от тези изоензими. Може да се наложи коригиране на дозата на тези продукти след започване, промяна на дозата или спиране на съпътстващото лечение със STAYVEER.

Бозентан се метаболизира от CYP2C9 и CYP3A4. Потискането на тези изоензими може да повиши плазмената концентрация на бозентан (вижте кетоконазол). Не е проучено влиянието на инхибиторите на CYP2C9 върху концентрациите на бозентан. Комбинацията трябва да бъде използвана с повишено внимание.

Флуконазол и други инхибитори на CYP2C9 и CYP3A4: едновременното прилагане с флуконазол, който потиска главно CYP2C9, но до известна степен и CYP3A4, може да доведе до голямо повишаване на плазмените концентрации на бозентан. Комбинацията не се препоръчва. По същата причина не се препоръчва едновременното прилагане на STAYVEER както с мощен инхибитор на CYP3A4 (като кетоконазол, итраконазол или ритонавир), така и с инхибитор на CYP2C9 (като вориконазол).

Cyclosporine A: едновременното прилагане на STAYVEER с циклоспорин А (инхибитор на калциневрин) е противопоказано (вж. точка 4.3). При едновременното прилагане, началните плазмени концентрации на бозентан са приблизително 30-пъти по-високи от тези, измерени след бозентан, приложен самостоятелно. При стационарно състояние, плазмените концентрации на бозентан са 3- до 4-пъти по-високи от тези, измерени след бозентан, приложен самостоятелно. Механизмът на това взаимодействие е най-вероятно инхибиране от страна на циклоспорина на медираното от транспортните протеини поемане на бозентан от хепатоцитите. Концентрациите на циклоспорин А (субстрат на CYP3A4) в кръвта намаляват приблизително с 50%. Това най-вероятно се дължи на индукцията на CYP3A4 от страна на бозентан.

Такролимус, сиролимус: едновременното прилагане на такролимус или сиролимус със STAYVEER не е изследвано при хора, но по аналогия с едновременното прилагане с циклоспорин А, едновременното прилагане на такролимус или сиролимус със STAYVEER може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на бозентан. Съпътстващото лечение със STAYVEER може да намали плазмените концентрации на такролимус и сиролимус. Поради това, едновременната употреба на STAYVEER и такролимус или сиролимус не се препоръчва. Пациентите, при които комбинацията е наложителна, трябва да бъдат проследявани внимателно за нежелани реакции, свързани със STAYVEER, и за плазмените концентрации на такролимус и сиролимус.

Глибенкламид: едновременното прилагане с бозентан 125 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни понижава плазмените концентрации на глибенкламид (субстрат на CYP3A4) с 40%, с възможно значително намаляване на хипогликемичния ефект. Плазмените концентрации на бозентан също се понижават с 29%. Освен това при пациентите, получаващи комбинирана терапия, се наблюдава по-голяма честота на повишаване на аминотрансферазите. Както глибенкламидът, така и бозентанът потискат експортната помпа на жлъчните соли, което би могло да обясни повишените аминотрансферази. Тази комбинация не трябва да се използва. Няма налични данни за лекарствените взаимодействия с другите сулфанилурейни препарати.

Рифампицин: при 9 здрави пациента едновременно прилагане в продължение на 7 дни на бозентан 125 mg два пъти дневно с рифампицин, мощен индуктор на CYP2C9 и CYP3A4, понижава плазмените концентрации на бозентан с 58%, като в отделен случай това понижаване би могло да достигне почти 90%. В резултат на това се очаква значително намален ефект на бозентан при едновременно му прилагане с рифампицин. Едновременно прилагане на рифампицин и STAYVEER не се препоръчва. Липсват данни за другите индуктори на CYP3A4, например карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин и жълт кантарион, но тяхното едновременно прилагане се очаква да доведе до намаляване на системната експозиция на бозентан. Не може да бъде изключено клинично значимо намаляване на ефикасността.

Лопинавир + ритонавир (и други ритонавир-подсилени протеазни инхибитори): едновременно прилагане на бозентан 125 mg два пъти дневно и лопинавир + ритонавир 400 + 100 mg два пъти дневно за 9,5 дни при здрави доброволци води до начални плазмени концентрации на бозентан, които са приблизително 48-пъти по-високи от измерените след самостоятелно приложение на бозентан. В На ден 9, плазмените концентрации на бозентан са приблизително 5 -пъти по-високи от тези при самостоятелно приложение на бозентан. Инхибирането от страна на ритонавир на метаболитите от транспортните протеини проникване на бозентан в хепатоцитите и на CYP3A4, водещо до редуциране на клирънса на бозентан, най-вероятно причинява това взаимодействие. Когато се прилага едновременно с лопинавир + ритонавир или други ритонавир-подсилени протеазни инхибитори, поносимостта на пациента към STAYVEER трябва да се следи.

След едновременно прилагане на бозентан за 9,5 дни плазмените експозиции на лопинавир и ритонавир намаляват до клинично незначима степен (с приблизително 14% и 17%, съответно). Независимо от това пълна индукция на бозентан може да не бъде достигната и последващо понижаване на протеазните инхибитори не може да се изключи. Препоръчва се подходящо проследяване на HIV терапията. Подобни ефекти могат да се очакват и при други ритонавир-подсилени протеазни инхибитори (вж. точка 4.4).

Други антиретровирусни лекарства: не могат да се направят специфични препоръки по отношение на други налични антиретровирусни лекарства, поради липса на данни. Поради подчертаната хепатотоксичност на невирапин, която може да се акумулира с хепатотоксичността на бозентан, тази комбинация не се препоръчва.

Хормонални контрацептиви: едновременно прилагане на бозентан 125 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни с единична доза перорален контрацептив, съдържащ норетистерон 1 mg + етинил естрадиол 35 µg, намалява площта под кривата (AUC – Area Under the Curve) на норетистерон и етинил естрадиол, съответно с 14% и 31%. Но намаляването на експозицията при отделните пациенти е съответно до 56% и 66%. Следователно, самостоятелно приложени контрацептиви на основата на хормони, независимо от пътя им на въвеждане (т.е. перорални, инжекционни, трансдермални или имплантируеми лекарствени форми), не се считат за надеждни методи за контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.6).

Варфарин: едновременно прилагане с бозентан 500 mg два пъти дневно в продължение на 6 дни понижава плазмените концентрации както на S-варфарин (субстрат на CYP2C9), така и на R-варфарин (субстрат на CYP3A4), съответно с 29% и с 38%. Клиничният опит с комбинираното прилагане на бозентан и варфарин при пациенти с БАХ не е довел до клинично значими промени в Международно нормализирано съотношение (INR - International Normalized Ratio) или в дозата на варфарина (изходно ниво спрямо края на клиничните проучвания). Освен това, честотата на промените в дозата на варфарина по време на проучванията, дължаща се на промени в INR или на нежелани реакции, е сходна при пациентите, получаващи бозентан или плацебо. Не се налага корекция на дозата на варфарина или на други подобни орални антикоагулантни средства при започване на лечение с бозентан, но се препоръчва интензивно проследяване на INR, особено в началото на лечението и в периода на покачване на дозата.

Симвастатин: едновременно прилагане с бозентан 125 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни понижава плазмените концентрации на симвастатин (субстрат на CYP3A4) и на неговия активен метаболит β -хидроксис киселина, съответно с 34% и с 46%. Плазмените концентрации на бозентан не се повлияват от съпътстващото лечение със симвастатин. Трябва да се има предвид проследяване на нивата на холестерола и последващо коригиране на дозата.

Кетоконазол: едновременно прилагане в продължение на 6 дни на бозентан 62,5 mg два пъти дневно с кетоконазол, мощен инхибитор на CYP3A4, повишава плазмените концентрации на бозентан приблизително 2 пъти. Не се счита, че е необходимо да се коригира дозата на STAYVEER. Въпреки че не е доказано с проучвания *ин vivo*, подобно повишаване на плазмените концентрации на бозентан се очаква и с другите мощни инхибитори на CYP3A4 (като итраконазол или ритонавир). Но когато се комбинира с инхибитор на CYP3A4, при пациентите, слаби метаболитатори на CYP2C9, има риск от повишаване на плазмените концентрации на бозентан в по-висока степен, което да доведе до възможни вредни нежелани реакции.

Епопростенол: ограничените данни, получени от проучване (AC-052-356 [BREATHE-3]), при което 10 педиатрични пациенти са приемали комбинацията от бозентан и епопростенол сочат, че както след прием на единична, така и на много дози, стойностите на максималната концентрация (C_{max}) и на площта под кривата (AUC – Area Under the Curve) за бозентан са подобни при пациентите със или без постоянно вливане на епопростенол (вж. точка 5.1).

Силденафил: едновременно прилагане на бозентан 125 mg два пъти дневно (стационарно плазмено ниво) и силденафил 80 mg три пъти дневно (при стационарно плазмено ниво), прилагани едновременно в продължение на 6 дни при здрави доброволци, води до 63% намаляване на AUC при силденафил и 50% увеличение на AUC при бозентан. При едновременното им прилагане се препоръчва повишено внимание.

Тадалафил: бозентан (125 mg два пъти дневно) понижава системната експозиция на тадалафил (40 mg веднъж дневно) с 42% и C_{max} с 27% след многократно едновременно прилагане. Тадалафил не повлиява експозицията (AUC и C_{max}) на бозентан или метаболитите му.

Дигоксин: едновременното прилагане на дигоксин с бозентан 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни намалява площта под кривата (AUC – Area Under the Curve), максималната (C_{max}) и минималната (C_{min}) концентрация на дигоксина, съответно до 12%, 9% и 23%. Механизмът на това взаимодействие може да бъде индукция на Р-гликопротеина. Няма вероятност това взаимодействие да бъде от клинична значимост.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (тератогенност, ембриотоксичност; вж. точка 5.3). Няма надеждна информация за употребата на STAYVEER при бременни жени. Потенциалният риск при хората все още не е известен. STAYVEER е противопоказан при бременност (вж. точка 4.3).

Жени с детероден потенциал

Преди започване на лечение със STAYVEER при жени със запазен детероден потенциал трябва да се провери, че не е налице бременност, трябва да се дадат подходящи съвети относно надеждни методи за контрацепция, като трябва да се започне и прилагането на подходяща контрацепция. Пациентите и лекарите, предписващи лечението, трябва да знаят, че поради възможни фармакокинетични взаимодействия, STAYVEER може да направи неефективни

хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.5). Поради това, жените с детероден потенциал не трябва да използват хормоналните контрацептиви (в това число перорални, инжекционни, трансдермални или под формата на импланти) като единствен метод на контрацепция, а да използват допълнителен или алтернативен надежден метод на контрацепция. Ако съществува съмнение относно това, какъв съвет да се даде на конкретен пациент, трябва да му се препоръча консултация с гинеколог. Поради съществуващата вероятност от неуспех от прилагането на хормонална контрацепция по време на лечение със STAYVEER и като се има предвид рискът от тежко влошаване на белодробната хипертония при бременност, по време на лечението със STAYVEER се препоръчва да се правят ежемесечни тестове за бременност с цел ранно откриване на бременността.

Кърмене

Данни от съобщение на случай описват наличие на бозентан в кърмата с ниска концентрация. Има недостатъчна информация за ефектите на бозентан при кърмачета. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Не се препоръчва да се кърми по време на лечение със STAYVEER.

Фертилитет

Проучванията при животни са показали тестикуларни ефекти (вж. точка 5.3). При клинично проучване, изследващо ефектите на бозентан върху тестикуларната функция при пациенти от мъжки пол с БАХ, шестима от 24 участници (25%) са имали намалена концентрация на сперматозоиди с поне 50% от изходното ниво след 6-месечно лечение с бозентан. Въз основа на тези находки и предклиничните данни, не може да се изключи, че бозентан може да има увреждащ ефект върху сперматогенезата при мъжете. Не може да се изключи дългосрочно влияние върху фертилитета след лечение с бозентан при деца от мъжки пол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани специфични проучвания за оценка на прекия ефект на STAYVEER върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, STAYVEER може да причини хипотония, със замаяност, замъглено зрение или синкоп, които биха могли да повлияят способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При 20 плацебо контролирани проучвания, проведени при различни терапевтични показания, общо 2 486 пациенти са приемали бозентан в дневна доза от 100 mg до 2 000 mg и 1 838 пациенти са приемали плацебо. Средната продължителност на лечението е била 45 седмици. Нежеланите лекарствени реакции се дефинират като събития, които възникват при най-малко 1% от приемащите бозентан пациенти и с честота поне 0,5% по-голяма от тази на приемащите плацебо пациенти. Най-честите нежелани лекарствени реакции са главоболие (11,5%), оток/задръжка на течности (13,2%), абнормни изследвания за чернодробна функция (10,9%) и анемия/понижен хемоглобин (9,9%).

Лечението с бозентан е било свързано с дозозависимо повишаване на чернодробните аминотрансфери и понижаване на концентрацията на хемоглобина (вж. точка 4.4).

Нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани в 20 плацебо контролирани проучвания и при постмаркетинговия опит с бозентан са степенувани по честота като се използва следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Не са наблюдавани клинично значими разлики в нежеланите лекарствени реакции между общата база данни и одобрените показания.

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Анемия, понижен хемоглобин (вж. точка 4.4)
	С неизвестна честота	Анемия или понижаване на хемоглобина, което понякога налага преливане на червени кръвни клетки ¹
	Нечести	Тромбоцитопения ¹
	Нечести	Неутропения, левкопения ¹
Нарушения на имунната система	Чести	Реакции на свръхчувствителност (включващи дерматит, сърбеж или обрив) ²
	Редки	Анафилаксия и/или ангиоедем ¹
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие ³
	Чести	Синкоп ^{1, 4}
Нарушения на очите	С неизвестна честота	Замъглено зрение ¹
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации ^{1, 4}
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване
	Чести	Хипотония ^{1, 4}
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Назална конгестия ¹
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гастроезофагеална рефлуксна болест Диария
Хепато-билиарни нарушения	Много чести	Абнормни чернодробни функционални тестове (вж. точка 4.4)
	Нечести	Повишени аминотрансфери, свързани с хепатит (включително възможно обостряне на подлежащ хепатит) и/или жълтеница ¹ (вж. точка 4.4)
	Редки	Цироза на черния дроб, чернодробна недостатъчност ¹ , автоимунен хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Еритем
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Оток, задръжка на течности ⁵

¹ Данни, получени от постмаркетинговия опит, честотите се основават на статистическото моделиране на плацебо-контролирани данни от клинично проучване.

² Реакции на свръхчувствителност са съобщени при 9,9% от пациентите с бозентан и при 9,1% от пациентите с плацебо.

³ Главоболие е съобщено при 11,5% от пациентите с бозентан и при 9,8% от пациентите с плацебо.

⁴ Тези видове реакции също може да са свързани с подлежащо заболяване.

⁵ Оток или задръжка на течности е съобщен при 13,2% от пациентите с бозентан и при 10,9% от пациентите с плацебо.

По време на пост-маркетинговия период са съобщени редки случаи на необяснима цироза на черния дроб след продължително лечение със STAYVEER при пациенти с множество придружаващи заболявания и терапии с лекарствени средства. Има също редки съобщения за чернодробна недостатъчност и автоимунен хепатит с латентност от няколко месеца до години. Тези съобщения подсилват значението на стриктното спазване на ежемесечното проследяване на чернодробните функции, докато трае лечението със STAYVEER (вж. точка 4.4)

Педиатрична популация

Неконтролирани клинични проучвания при педиатрични пациенти

Профилът на безопасност при първото отворено неконтролирано педиатрично проучване проведено с филмирани таблетки (BREATHE-3: n = 19, медиана на възрастта 10 години [диапазон 3-15 години], бозентан 2 mg/kg два пъти дневно; продължителност на лечение 12 седмици) е подобен на този, наблюдаван при основни проучвания при възрастни пациенти с БАХ. При BREATHE-3, най-честите нежелани реакции са зачервяване (21%), главоболие и абнормни чернодробни функционални тестове (16% всяка).

Сборен анализ на неконтролирани педиатрични проучвания, проведени при БАХ с бозентан 32 mg диспергиращи се таблетки (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Продължение) включва общо 100 деца лекувани с бозентан 2 mg/kg два пъти дневно (n = 33), 2 mg/kg три пъти дневно (n = 31), или 4 mg/kg два пъти дневно (n = 36). При включването, шестима пациенти са били на възраст между 3 месеца и 1 година, 15 деца са били на възраст между 1 и под 2 години и 79 са били на възраст между 2 и 12 години. Медианата на продължителност на лечение е била 71,8 седмици (диапазон 0,4–258 седмици).

Профилът на безопасност при този сборен анализ на неконтролирани педиатрични проучвания е подобен на този, наблюдаван при основните изпитвания при възрастни пациенти с БАХ, с изключение на инфекциите, които са съобщени по-често, отколкото при възрастните (69,0% спрямо 41,3%). Разликата в честотата на инфекциите може отчасти да се дължи на по-голямата медиана на продължителност на експозицията в педиатричната група (медиана 71,8 седмици) в сравнение с възрастните (медиана 17,4 седмици). Най-честите нежелани събития са инфекции на горните дихателни пътища (25%), белодробна (артериална) хипертония (20%), назофарингит (17%), пирексия (15%), повръщане (13%), бронхит (10%), коремна болка (10%) и диария (10%). Няма значима разлика в честотата на нежеланите събития при пациентите над и под 2 годишна възраст; това обаче се базира само на 21 деца под 2 години, включително 6 пациенти между 3 месеца и 1 година. Нежелани събития на чернодробни нарушения и анемия/намален хемоглобин са настъпили съответно при 9% и 5% от пациентите.

При рандомизирано плацебо-контролирано проучване, проведено при пациенти с ПБХН (FUTURE-4), общо 13 новородени са били лекувани с диспергиращи се таблетки бозентан с доза 2 mg/kg два пъти дневно (8 пациенти са били на плацебо). Медианата на продължителност на лечение с бозентан и плацебо е била, съответно, 4,5 дни (диапазон 0,5–10,0 дни) и 4,0 дни (диапазон 2,5–6,5 дни). Най-честите нежелани събития при пациенти, лекувани с бозентан и плацебо, са били съответно анемия или намален хемоглобин (7 и 2 пациенти), генерализиран едем (3 и 0 пациенти) и повръщане (2 и 0 пациенти).

Лабораторни отклонения

Отклонения в чернодробните изследвания

По време на клиничната програма, дозозависимите повишения на чернодробните аминотрансфериози обикновено са възниквали през първите 26 седмици от лечението, обикновено са се развивали постепенно и са били главно асимптомни. По време на пост-маркетинговия период са съобщени редки случаи на цироза и недостатъчност на черния дроб

Механизмът на този страничен ефект не е ясен. Това повишаване на аминотрансферазите може да се преодолее спонтанно, като лечението продължава с поддържаща доза STAYVEER, или след намаляване на дозата, но може да бъде необходимо прекъсване или спиране на лечението (вж. точка 4.4).

При 20-те обединени плацебо контролирани проучвания, повишаването на чернодробните аминотрансферази $\geq 3 \times$ ГГН е наблюдавано при 11,2% от приемащите бозентан пациенти, в сравнение с 2,4% от приемащите плацебо пациенти. Повишаване до $\geq 8 \times$ ГГН е наблюдавано при 3,6% от пациентите, лекувани с бозентан и 0,4% от приемащите плацебо пациенти. Повишаването на аминотрансферазите е било свързано с повишаване на билирубина ($\geq 2 \times$ ГГН) без данни за билиарна обструкция при 0,2% (5 пациенти) приемащи бозентан и 0,3% (6 пациенти) приемащи плацебо.

При сборния анализ на 100 деца с БАХ от неконтролираните педиатрични проучвания FUTURE 1/2 и FUTURE 3/Продължение са наблюдавани повишени чернодробни аминотрансферази $\geq 3 \times$ ГГН при 2% от пациентите.

При проучването FUTURE-4, включващо 13 новородени с ПБХН, лекувани с бозентан 2 mg/kg два пъти дневно за по-малко от 10 дни (диапазон 0,5–10,0 дни), няма случаи на чернодробни аминотрансферази $\geq 3 \times$ ГГН по време на лечението, но един случай на хепатит е настъпил 3 дни след края на лечението с бозентан.

Хемоглобин

При плацебо-контролирани проучвания при възрастни, понижаване на концентрацията на хемоглобина под 10 g/dl от началото на проучването е съобщено при 8,0% от приемащите бозентан пациенти и при 3,9% от приемащите плацебо пациенти (вж. точка 4.4).

При сборния анализ на 100 деца с БАХ от неконтролираните педиатрични проучвания FUTURE 1/2 и FUTURE 3/Продължение, е съобщено понижаване на концентрацията на хемоглобина на изходно ниво до под 10 g/dl при 10,0% от пациентите. Не е имало понижаване под 8 g/dl.

При проучването FUTURE-4, 6 от 13 лекувани с бозентан новородени с ПБХН са получили понижаване на хемоглобина от референтния диапазон на изходно ниво до под долната граница на нормата по време на лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Бозентан е прилаган в единична доза до 2 400 mg при здрави индивиди и до 2 000 mg на ден в продължение на 2 месеца при пациенти със заболяване, различно от белодробна хипертония. Най-честата нежелана лекарствена реакция е била главоболие с лека до умерена интензивност.

Голямото предозиране може да доведе до силно изразена хипотония, изискваща активна подкрепа на сърдечносъдовата система. В периода след пускане на пазара, се съобщава за един

случай на предозиране с 10 000 mg бозентан, приет от един юноша. Той е имал симптоми на гадене, повръщане, хипотония, виене на свят, потене, замъглено виждане. Възстановил се е напълно след 24 часа с мерки за поддържане на кръвното налягане. Забележка: бозентанът не се отстранява чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антихипертензивни лекарства, АТС код: C02KX01

Механизъм на действие

Бозентан е двоен ендотелин рецепторен антагонист (ЕРА) с афинитет както към ендотелин А, така и към В (ЕТ_А и ЕТ_В) рецепторите. Бозентан намалява както белодробното, така и системното съдово съпротивление, което води до повишен сърдечен дебит, без да се повишава сърдечната честота.

Неврохормонът ендотелин-1 (ЕТ-1) е един от най-мощните известни вазоконстриктори. Той може да доведе до фиброза, клетъчна пролиферация, сърдечна хипертрофия и ремоделиране, като може да причини и възпаление. Тези ефекти се осъществяват посредством свързването на ендотелина с ЕТ_А и ЕТ_В рецепторите, разположени в клетките на ендотелиума и гладката мускулатура на съдовете. Концентрациите на ЕТ-1 в тъканите и плазмата се повишават при някои сърдечносъдови разстройства и заболявания на съединителната тъкан, в това число БАХ, склеродермия, остра и хронична сърдечна недостатъчност, исхемия на миокарда, системна хипертония и атеросклероза, което предполага патогенната роля на ЕТ-1 при тези заболявания. При БАХ и сърдечна недостатъчност, в отсъствието на ендотелин рецепторен антагонизъм, повишените концентрации на ЕТ-1 са силно свързани с тежестта и прогнозата на тези заболявания.

Бозентан се конкурира за свързването с ЕТ-1 и другите ЕТ пептиди, както за ЕТ_А, така и за ЕТ_В рецепторите, с малко по-висок афинитет за ЕТ_А рецепторите ($K_i = 4,1\text{--}43$ наномола), отколкото за ЕТ_В рецепторите ($K_i = 38\text{--}730$ наномола). Бозентан е специфичен антагонист на ЕТ рецепторите и не се свързва с други рецептори.

Ефикасност

Модели на животни

Модели на животни на белодробна хипертония показват, че хроничното перорално приложение на бозентан намалява белодробното съдово съпротивление и дава обратен ход на хипертрофията на белодробните съдове и дясната камера на сърцето. При модели на животни на белодробна фиброза, бозентан намалява отлагането на колаген в белите дробове.

Ефикасност при възрастни пациенти с белодробна артериална хипертония

Проведени са две рандомизирани, двойнослепи, мултицентрови, плацебо контролирани проучвания с 32 (проучване AC-052-351) и 213 (проучване AC-052-352 [BREATHE-1]) възрастни пациенти с БАХ III–IV функционален клас по СЗО (първична белодробна хипертония или белодробна хипертония, вторична главно на склеродермия). След 4 седмици на бозентан 62.5 mg два пъти дневно, изследваната поддържаща доза при тези проучвания е 125 mg два пъти дневно при AC-052-351, 125 mg два пъти дневно и 250 mg два пъти дневно при AC-052-352.

Бозентан е добавен към текущата терапия на пациентите, която би могла да включва комбинация от антикоагуланти, вазодилататори (например, блокери на калциевите канали),

диуретици, кислород и дигоксин, но не и епопростенол. Контролът е плацебо плюс текущата терапия.

Първичната крайна точка в края на всяко проучване е промяната в изминатото разстояние след 6-минутно ходене на 12-та седмица при първото проучване и на 16-та седмица при второто проучване. И при двете проучвания, лечението с бозентан води до значително повишаване на физическия капацитет. Плацебо-коригираното увеличаване на изминатото разстояние в сравнение с началото е съответно 76 метра ($p = 0,02$; t-тест) и 44 метра ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U тест) като първична крайна точка в края на всяко проучване. Разликите между двете групи, 125 mg два пъти на ден и 250 mg два пъти на ден, не са статистически значими, но има тенденция към подобряване на физическия капацитет в групата, приемаща 250 mg два пъти дневно.

Подобриенето в изминатото разстояние се установява след 4 седмици лечение, става съвсем явно след 8 седмици лечение и се поддържа до 28-та седмица при двойнослепото лечение в една подгрупа от популацията на пациентите.

В ретроспективен анализ на респондентите, въз основа на промените в изминатото разстояние, функционалния клас по СЗО и диспнеята при 95 пациента, рандомизирани на бозентан 125 mg два пъти дневно в плацебо контролираните проучвания, е установено, че на 8-та седмица 66 пациенти са имали подобрене, 22 са били стабилни и 7 са се влошили. От 22-та пациенти, стабилизиращи на 8-та седмица, 6 са имали подобрене на 12/16-та седмица и 4 са се влошили, в сравнение с началото. От 7 пациенти, които са били влошени на 8-та седмица, 3 са се подобрили на 12/16-та седмица и 4 са се влошили, в сравнение с началото.

Само в първото проучване е правена оценка на инвазивните хемодинамични параметри. Лечението с бозентан е довело до значително увеличаване на сърдечния индекс, свързано със значително намаляване на белодробното артериално налягане, белодробното съдово съпротивление и средното налягане в дясното предсърдие.

При лечението с бозентан е наблюдавана редукция в симптоматиката на БАХ. Изследването на диспнеята по време на тестовите с ходене показва подобрене при приемащите бозентан пациенти. В началото на проучване АС-052-352, 92% от 213 пациенти са с функционален клас III, според класификацията на СЗО и 8% са с функционален клас IV. Лечението с бозентан води до подобряване на функционалния клас по СЗО при 42,4% от пациентите (плацебо 30,4%). Като цяло, промените във функционалния клас по СЗО по време на двете проучвания са значително по-добри при приемащите бозентан пациенти, в сравнение с приемащите плацебо пациенти. Лечението с бозентан се свързва със значително намаляване степента на клиничното влошаване, в сравнение с плацебо, на 28-та седмица (10,7% срещу 37,1%, съответно; $p = 0,0015$).

При рандомизирано, двойнослепо, многоцентрово, плацебо-контролирано проучване (АС-052-364 [EARLY]), 185 пациенти с белодробна артериална хипертония функционален клас II по СЗО (средно 435 метра, изминати за 6 минути на изходно ниво) са получили бозентан 62,5 mg два пъти дневно в продължение на 4 седмици, след което са преминали на 125 mg два пъти дневно ($n = 93$) или плацебо ($n = 92$) в продължение на 6 месеца. Включените пациенти с белодробна артериална хипертония са били нелекувани ($n = 156$) или са били на постоянна доза силденафил ($n = 29$). Първичните съставни крайни точки са процентните промени от изходно ниво на белодробното съдово съпротивление (БСС) и промяната спрямо изходното ниво на изминатото разстояние за 6 минути на шестия месец, сравнени с плацебо. Таблицата по-долу илюстрира анализа на предварително определения протокол.

	БСС (dyn.sec/cm ⁵)		Ходене 6 минути, Разстояние (м)	
	Плацебо (n=88)	Бозентан (n=80)	Плацебо (n=91)	Бозентан (n=86)
Изходно ниво (BL); средно (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)

Промяна спрямо BL; средно SD	128 (465)	69 (475)	8 (79)	11 (74)
Ефекти от лечение	22,6%		19	
95% доверителна граница	34, 10		4,42	
p-стойност	< 0,0001		0,0758	

ДГ = доверителна граница; БСС= белодробно съдово съпротивление; SD = стандартно отклонение.

Лечението с бозентан се свързва с намаление на честотата на клинично влошаване, определено като съставено от прогресия на симптомите, хоспитализация поради БАХ и смърт, в сравнение с плацебо (пропорционално намаление на риска 77%, 95% доверителен интервал [ДИ] 20 - 94%, $p = 0,0114$). Ефектът от лечението е проследен чрез подобрение в компонентите на прогресия на симптомите. Наблюдавани са една хоспитализация, дължаща се на влошаване на БАХ в групата, лекувана с бозентан, и три хоспитализации в групата на плацебо. При всяка група на лечение е наблюдаван един случай на смърт през шестте месеца на двойнослепия период на проучването, поради което не може да се направи заключение за преживяемостта.

Данни за продължителен период от време са събрани от всичките 173 пациенти, които са лекувани с бозентан в контролираната фаза и/или са преминали от плацебо на бозентан по време на отвореното продължение на проучването EARLY. Средната продължителност на експозиция на лечение с бозентан е била $3,6 \pm 1,8$ години (до 6,1 години), като 73% от пациентите са лекувани най-малко 3 години и 62% - най-малко 4 години. Пациентите биха могли да получат допълнително лечение за БАХ, както се изисква в отвореното продължение на проучването. По-голямата част от пациентите са диагностицирани с идиопатична или наследствена БАХ (61%). Като цяло, 78% от пациентите са продължили с функционален клас II според класификацията на СЗО. Оценките на Kaplan-Meier за преживяемост са съответно 90% и 85% на 3^{тата} и 4^{тата} година от започване на лечението. В същите времеви точки, 88% и 79% от пациентите продължили без влошаване на БАХ (определено като смърт, по всякаква причина, трансплантация на бял дроб, атриална септостомия или започване на интравенозно или подкожно простаноидно лечение). Сравнителния принос на предхождащото лечение с плацебо в на двойнослепата фаза и на други лекарства, започнати по време на фазата на отворено продължение на проучването не е известен.

В проспективно, мултицентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (AC-052-405 [BREATHE-5]) пациентите с БАХ, функционален клас III по СЗО и физиология на Айзенменгер, свързана с вродено сърдечно заболяване, са получавали бозентан 62,5 mg два пъти дневно за 4 седмици, след което 125 mg два пъти дневно за още 12 седмици ($n = 37$, от които 31 са имали предимно десено към ляво двупосочен шънт). Основната цел е да се докаже, че бозентан не влошава хипоксемията. След 16 седмици, в групата на бозентан средната кислородна сатурация се повишава с 1,0% (95% CI – 0,7%- 2,8%), в сравнение с групата на плацебо ($n = 17$), което показва, че бозентан не влошава хипоксемията. Средното белодробно съдово съпротивление е намалено значително в групата на бозентан (като преобладаващият ефект е наблюдаван в субгрупата от пациенти с двойно насочващ интракардиален шънт). След 16 седмици, средното плацебо-коригирано повишаване на изминатото разстояние с ходене за 6 минути е 53 метра ($p = 0,0079$), което показва подобряване на капацитета за упражнения. Двадесет и шест пациенти са продължили да получават бозентан по време на 24-седмичната фаза на отворено продължение (AC-052-409) на проучването BREATHE-5 (средна продължителност на лечението = $24,4 \pm 2,0$ седмици) и като цяло ефикасността е била поддържана.

Отворено, несравнително проучване (AC-052-362 [BREATHE-4]) е проведено при 16 пациенти с белодробна артериална хипертония, функционален клас III по СЗО, свързана с HIV инфекция. Пациентите са получавали бозентан 62,5 mg два пъти дневно за 4 седмици, след което 125 mg два пъти дневно още 12 седмици. След 16-седмично лечение е отчетено значително подобряване в капацитета за упражнения, в сравнение с началните стойности: средното повишаване при 6-минутния тест с ходене е 91,4 метра, в сравнение с 332,6 метра средни начални стойности

($p < 0,001$). Не могат да бъдат направени съществени изводи относно ефектите на бозентан върху ефективността на антиретровирусната терапия (вж. точка 4.4).

Няма проучвания, които да доказват благоприятните ефекти върху преживяемостта при лечение със STAYVEER. Но дългосрочният витален статус е документиран при всичките 235 пациенти, лекувани с бозентан при двете основни плацебо контролирани проучвания (AC-052-351 и AC-052-352) и/или техните две неконтролирани, отворени продължения. Средната продължителност на експозицията на бозентан е $1,9 \text{ години} \pm 0,7 \text{ години}$ (мин.: 0,1 година; макс.: 3,3 години) и пациентите са наблюдавани средно $2,0 \pm 0,6$ години. Болшинството от пациентите са диагностицирани с първична белодробна хипертония (72%) и с III функционален клас по СЗО (84%). В тази обща популация, оценките на преживяемостта по Kaplan-Meier са 93% и 84%, съответно 1 и 2 години след започване на лечението с бозентан. Оценките на преживяемостта са по-ниски в подгрупата от пациенти с белодробна артериална хипертония, вторична на системна склероза. Оценките може да са повлияни от започването на лечение с епопростенол при 43/235 пациенти.

Проучвания, проведени при деца с белодробна артериална хипертония

BREATHE-3 (AC-052-356)

Филмираните таблетки бозентан са оценявани в отворено, неконтролирано проучване при 19 педиатрични пациенти с БАХ на възраст от 3 до 15 години. Това проучване е създадено предимно като фармакокинетично проучване (вж. точка 5.2). Пациентите са имали първична белодробна хипертония (10 пациента) или БАХ, свързана с вродено сърдечно заболяване (9 пациенти) и функционален клас II, според класификацията на СЗО ($n = 15$, 79%) или клас III ($n = 4$, 21%) на изходното ниво. Пациентите са разделени на три групи, в зависимост от телесното тегло, и им е прилаган бозентан приблизително 2 mg/kg два пъти дневно, в продължение на 12 седмици. Половината от пациентите от всяка група вече са били лекувани интравенозно с епопростенол, като дозата на епопростенола не е променяна по време на проучването.

Хемодинамиката е изследвана при 17 пациента. Средното повишаване на сърдечния индекс от началото на проучването е $0,5 \text{ l/min./m}^2$, намаляването на средното белодробно артериално налягане е средно 8 mmHg , а намаляването на БСС е средно $389 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$. Тези подобрения на хемодинамиката от началото на проучването са сходни със или без едновременно прилагане на епопростенол. Промените в параметрите на теста с натоварване на 12-та седмица от началото на проучването са много несигурни и не са значими.

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

FUTURE 1 е отворено, неконтролирано проучване, проведено с диспергиращи се таблетки бозентан, приложени с поддържаща доза 4 mg/kg два пъти дневно на 36 пациенти на възраст от 2 до 11 години. Това проучване е създадено предимно като фармакокинетично проучване (вж. точка 5.2). На изходното ниво, пациентите са имали идиопатична (31 пациенти [86%]) или фамилна (5 пациенти [14%]) БАХ и функционален клас II, според класификацията на СЗО ($n = 23$, 64%) или клас III ($n = 13$, 36%). При проучването FUTURE 1, медианата на експозиция на проучваното лечение е била 13,1 седмици (диапазон: 8,4 до 21,1). 33 от тези пациенти са получили продължително лечение с диспергиращи се таблетки бозентан с доза 4 mg/kg два пъти дневно по време на FUTURE 2 неконтролирана фаза на продължение с медиана на продължителност на цялостното лечение 2,3 години (диапазон: 0,2 до 5,0 години). На изходното ниво при FUTURE 1, 9 пациенти са приемали епопростенол. 9 пациенти са започнали за пръв път БАХ-специфично лечение по време на проучването. Оценката по Kaplan-Meier за влошаване на БАХ без събития (смърт, трансплантация на бял дроб или хоспитализация за влошаване на БАХ) след 2 години е 78,9%. Цялостната оценка за обща преживяемост по Kaplan-Meier на 2 години е 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

При това отворено, рандомизирано проучване с диспергиращи се таблетки бозентан 32 mg , 64 деца със стабилна БАХ на възраст от 3 месеца до 11 години са били рандомизирани на

24 седмици лечение с бозентан 2 mg/kg два пъти дневно (n = 33) или 2 mg/kg три пъти дневно (n = 31). 43 (67,2%) са били на възраст от ≥ 2 до 11 години, 15 (23,4%) са били между 1 и 2 години, и 6 (9,4%) са били между 3 месеца и 1 година. Проучването е създадено предимно като фармакокинетично проучване (вж. точка 5.2) и крайните точки на ефикасност са само експлораторни. Етиологията на БАХ, според класификацията Dana Point, включва идиопатична БАХ (46%), наследствена БАХ (3%), БАХ след корективна сърдечна интервенция (38%) и БАХ, при наследствено сърдечно заболяване, свързана със системно-пулмонални шънтове, включително синдрома на Eisenmenger (13%). Пациентите са с функционален клас I, според класификацията на СЗО (n = 19, 29 %), клас II (n = 27, 42%) или клас III (n = 18, 28%) при започване на проучваната терапия. При започване на проучването, пациентите са лекувани с лекарства за БАХ (най-често само с инхибитор на фосфодиестераза тип 5 [силденафил] [35,9%], само с бозентан [10,9%] и с комбинация от бозентан, илопрост и силденафил [10,9%]) и са продължили терапията си за БАХ по време на проучването.

При започване на проучването, по-малко от половината участващи пациенти (45,3% [29/64]) са приемали само бозентан без да е комбиниран с друго лекарство за БАХ. 40,6% (26/64) са останали на монотерапия с бозентан по време на 24-те седмици на проучваното лечение без да получат влошаване на БАХ. Анализът включващ цялата популация (64 пациенти) показва, че по-голямата част са останали поне стабилни (т.е., без влошаване) въз основа на непедиатрично специфична оценка на функционален клас, според класификацията на СЗО (97% два пъти дневно, 100% три пъти дневно) и общата клинична оценка на лекарите (94% два пъти дневно, 93% три пъти дневно) по време на периода на лечение. Оценката по Kaplan-Meier за влошаване на БАХ без нежелани събития (смърт, трансплантация на бял дроб или хоспитализация заради влошаване на БАХ) след 24 седмици е съответно 96,9% и 96.7% в групите два пъти дневно и три пъти дневно.

Няма данни за клинична полза при прилагане на 2 mg/kg три пъти дневно в сравнение с 2 mg/kg два пъти дневно.

Проучване, проведено при новородени с персистираща белодробна хипертония на новороденото (ПБХН):

FUTURE 4 (AC-052-391)

Това е двойносляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано проучване при доносени и недоносени новородени (гестационна възраст 36-42 седмици) с ППХН. Пациентите със субоптимален отговор на инхалаторен азотен оксид (iNO), въпреки най-малко 4 часа продължително лечение, са лекувани с диспергиращи се таблетки бозентан 2 mg/kg два пъти дневно (N = 13) или плацебо (N = 8) посредством назогастрална сонда, като допълнителна терапия към iNO до пълното преустановяване на iNO или до неуспех на лечението (определено като необходимост от екстракорпорална мембранна оксигенация [ЕКМО] или започване на алтернативен пулмонален вазодилатор) и за не повече от 14 дни.

Медианата на експозиция на проучваното лечение е 4,5 дни (диапазон: 0,5–10,0) в групата с бозентан и 4,0 дни (диапазон: 2,5–6,5) в групата с плацебо.

Резултатите не показват допълнителна полза от бозентан при тази популация:

- Медианата на време до пълното преустановяване на iNO е 3,7 дни (95% доверителни граници [CLs] 1,17; 6,95) с бозентан и 2,9 дни (95% CLs 1,26; 4,23) с плацебо (p = 0,34).
- Медианата на време до пълното преустановяване на механичната вентилация е 10,8 дни (95% CLs 3,21; 12,21 дни) с бозентан и 8,6 дни (95% CLs 3,71; 9,66 дни) с плацебо (p = 0,24).
- Един пациент в групата с бозентан е имал неуспешно лечение (нужда от ЕКМО, определено по протокол), което е обявено на базата на повишаващите се стойности на индекса на оксигенация в рамките на 8 часа след първата доза от проучваното лекарство. Този пациент се е възстановил в рамките на 60-дневния период на проследяване.

Комбинация с епопростенол

Комбинацията на бозентан и епопростенол е изследвана в две проучвания: AC-052-355 (BREATHE-2) и AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 е мултицентрово, рандомизирано, двойносляпо, паралелно групово проучване на бозентан срещу плацебо при 33 пациенти с тежка БАХ, които са получавали съпътстваща терапия с епопростенол. AC-052-356 е отворено, неконтролирано проучване; 10 от 19-те педиатрични пациенти са били на съпътстваща терапия с бозентан и епопростенол по време на 12-седмичното проучване. Профилът на безопасност за комбинацията не се е различавал от очаквания профил за всеки един от компонентите и комбинираната терапия е понасяна добре от децата и от възрастните. Клиничната полза от комбинацията не е доказана.

Системна склероза с дигитална язвена болест

Проведени са две рандомизирани, двойнослепи, мултицентрови, плацебо контролирани проучвания при 122 (проучване AC-052-401 [RAPIDS-1]) и при 190 (проучване AC-052-331 [RAPIDS-2]) възрастни пациенти със системна склероза и дигитална язвена болест (или в хода на дигитална язвена болест, или с анамнеза за дигитална язвена болест през предходната година). В проучването AC-052-331, пациентите е трябвало да имат най-малко една новопоявила се дигитална язва, а сред двете проучвания 85% от пациентите дигитална язвена болест е била в ход към изходния момент. След прилагане на бозентан по 62,5 mg два пъти дневно в продължение на 4 седмици, поддържащата доза, изследвана в рамките и на двете проучвания е била по 125 mg два пъти дневно. Продължителността на двойносляпото лечение е била 16 седмици при проучването AC-052-401 и 24 седмици при проучването AC-052-331.

Фоновото лечение на системната склероза и на дигиталните язви са били разрешени, ако са били постоянни в продължение на минимум 1 месец преди започване на лечението и през целия срок на двойнослепите проучвания.

Броят на новите дигитални язви от изходното ниво на проучването до крайната му точка е приет за основен критерий и при двете проучвания. Лечението с бозентан е довело до по-малко на брой новопоявили се дигитални язви през периода на прилагане на лечението в сравнение с плацебо. В проучването AC-052-401, в срока на 16-седмичното двойносляпо лечение, пациентите в групата, лекувана с бозентан, са развили средно 1,4 новопоявили се дигитални язви, спрямо 2,7 новопоявили се дигитални язви в плацебо групата ($p = 0,0042$). В проучването AC-052-331, в срока на 24-седмичното двойносляпо лечение, съответните стойности са 1,9 спрямо 2,7 новопоявили се дигитални язви, ($p = 0,0351$). И в двете проучвания при пациентите лекувани с бозентан е имало по-малка вероятност да се появят множествени новопоявили се дигитални язви в периода на проучванията, като времето, което е било необходимо за възникване на всяка следваща новопоявила се дигитална язва при такива пациенти е било по-дълго, в сравнение с времето изискващо се при лекуваните с плацебо. Ефектът на бозентан за намаляване на броя на новопоявилите се дигитални язви е бил по-силно проявен при пациенти с множествени дигитални язви.

При нито едно от двете проучвания не е наблюдаван ефект на бозентан върху времето за заздравяване на дигиталните язви.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на бозентан е документирана главно при здрави индивиди. Ограничените данни при пациентите показват, че експозицията на бозентан при възрастни пациенти с БАХ е приблизително 2 пъти по-голямо, отколкото при здрави възрастни индивиди.

При здрави индивиди, фармакокинетиката на бозентан е дозо- и времезависима. Клирънсът и обемът на разпределение намаляват с повишаване на интравенозните дози и нарастват с времето. След перорално приложение, системната експозиция е пропорционална на дозата до

500 mg. При по-високи орални дози, $C_{\max}$ и AUC се повишават по-слабо, а не пропорционално на дозата.

Абсорбция

При здрави индивиди, абсолютната бионаличност на бозентан е приблизително 50% и не се повлиява от храната. Максималните плазмени концентрации се достигат за 3–5 часа.

Разпределение

Бозентан се свързва в голяма степен (> 98%) с плазмените протеини, главно с албумина. Бозентан не прониква в еритроцитите.

След интравенозна доза от 250 mg е установен обем на разпределение (V_{ss}) от около 18 литра.

Биотрансформация и елиминация

След единична интравенозна доза от 250 mg, освобождаването е 8,2 l/h. Терминалният полуживот на елиминация ($t_{1/2}$) е 5,4 часа.

При многократно дозиране, плазмените концентрации на бозентан намаляват постепенно до 50–65% от тези, наблюдавани при прилагането на единична доза. Това намаляване вероятно се дължи на автоиндукция на метаболизиращите чернодробни ензими. Стационарни плазмени нива се достигат в рамките на 3–5 дни.

Бозентан се елиминира посредством жлъчна екскреция, след метаболизиране в черния дроб от изоензимите на цитохром P450, CYP2C9 и CYP3A4. По-малко от 3% от приложената перорална доза се открива в урината.

Бозентан образува три метаболита, като само един от тях е фармакологично активен. Този метаболит се екскретира главно в непроменен вид през жлъчката. При възрастни пациенти, излагането на активния метаболит е по-голямо, отколкото при здрави индивиди. При пациенти с данни за наличие на холестаза, излагането на активния метаболит може да е повишено.

Бозентан е индуктор на CYP2C9 и CYP3A4, като е възможно да е индуктор също на CYP2C19 и на Р-гликопротеина. *Ин vitro*, бозентан потиска експортната помпа на жлъчните соли в хепатоцитни култури.

Данните *ин vitro* показват, че бозентан няма значим инхибиторен ефект върху изследваните изоензими на CYP (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Поради това не се очаква бозентан да повишава плазмените концентрации на лекарствените продукти, метаболизирани от тези изоензими.

Фармакокинетика при специални популации

Въз основа на изследвания обхват на всяка променлива, при възрастната популация не се очаква фармакокинетиката на бозентан да бъде повлияна в значителна степен от пола, телесното тегло, расата или възрастта.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката е проучена при педиатрични пациенти в 4 клинични проучвания (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 и FUTURE-4; вж. точка 5.1). Поради ограничените данни при деца под 2-годишна възраст, фармакокинетиката остава недостатъчно характеризирана в тази възрастова категория.

Проучването AC-052-356 (BREATHE-3) оценява фармакокинетиката при еднократно и многократно перорално дозиране на филмираната таблетка бозентан при 19 деца на възраст от 3 до 15 години с БАХ, при които дозите са определяни въз основа на телесното тегло с 2 mg/kg два пъти дневно. При това проучване, експозицията на бозентан намалява с времето по начин, съответстващ на известните автоиндукционни свойства на бозентана. Средните стойности на AUC (CV%) за бозентан при педиатрични пациенти, лекувани с 31,25, 62,5 или 125 mg два пъти дневно, са съответно 3 496 (49), 5 428 (79), и 6 124 (27) ng h/ml, и са по-ниски от стойността 8 149 (47) ng h/ml, наблюдавана при възрастни пациенти с БАХ, получаващи 125 mg два пъти дневно. При стабилно плазмено ниво, системните експозиции при педиатрични пациенти, тежащи 10–20 kg, 20–40 kg и > 40 kg, е съответно 43%, 67% и 75% от системната експозиция при възрастни.

При проучване AC-052-365 (FUTURE 1) при 36 деца с БАХ на възраст от 2 до 11 години са приложени диспергиращи се таблетки. Не е наблюдавана дозова пропорционалност, тъй като плазмените концентрации и AUC на бозентан в стационарно състояние са подобни при перорални дози от 2 и 4 mg/kg. (AUC_{τ} : 3 577 ng h/ml и 3 371 ng h/ml съответно с 2 mg/kg два пъти дневно и 4 mg/kg два пъти дневно). Средната експозиция на бозентан при тези педиатрични пациенти е около половината от експозицията при възрастни пациенти при поддържащата доза от 125 mg два пъти дневно, но показва широко припокриване с експозицията при възрастни.

В проучването AC-052-373 (FUTURE 3) с използване на диспергиращи се таблетки, експозицията на бозентан при пациенти, лекувани с 2 mg/kg два пъти дневно е сравнима с тази при проучването FUTURE 1. При цялостната популация ($n = 31$), 2 mg/kg два пъти дневно са довели до дневна експозиция 8 535 ng h/ml; AUC_{τ} е 4 268 ng h/ml (CV: 61%). При пациенти на възраст между 3 месеца и 2 години, дневната експозиция е 7 879 ng h/ml; AUC_{τ} е 3 939 ng h/ml (CV: 72%). При пациенти на възраст между 3 месеца и 1 година ($n = 2$) AUC_{τ} е 5 914 ng h/ml (CV: 85%) и при пациенти на възраст между 1 и 2 години ($n = 7$) AUC_{τ} е 3 507 ng h/ml (CV: 70%). При пациенти над 2 години ($n = 22$) дневната експозиция е 8 820 ng·h/ml; AUC_{τ} е 4,410 ng·h/ml (CV: 58%). Прилагането на бозентан 2 mg/kg три пъти дневно не е повишило експозицията; дневната експозиция е 7 275 ng h/ml (CV: 83%, $n = 27$).

Въз основа на находките при проучванията BREATHE-3, FUTURE 1 и FUTURE 3, изглежда, че експозицията на бозентан достига плато при по-ниски дози при педиатрични пациенти, отколкото при възрастни и, че дози над 2 mg/kg два пъти дневно (4 mg/kg два пъти дневно или 2 mg/kg три пъти дневно) не водят до по-голяма експозиция на бозентан при педиатричните пациенти.

При проучването AC-052-391 (FUTURE 4), проведено при новородени, концентрациите на бозентан са се повишавали бавно и непрекъснато през първия дозов интервал, което е довело до ниска експозиция (AUC_{0-12} в цяла кръв: 164 ng·h/ml, $n = 11$). В стационарното състояние AUC_{τ} е 6 165 ng h/ml (CV: 133%, $n = 7$), което е подобно на експозицията, наблюдавана при възрастни пациенти с БАХ, които получават 125 mg два пъти дневно, като се вземе под внимание съотношението на разпределение кръв/плазма 0,6.

Не са известни последиците от тези находки по отношение на хепатотоксичността. Полът и едновременно употреба на интравенозен епопростенол не оказват значителен ефект върху фармакокинетиката на бозентана.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко увредена чернодробна функция (Child-Pugh клас A), не са наблюдавани значими промени във фармакокинетиката. Стационарното състояние на AUC за бозентан е с 9% по-високо и AUC за активния метаболит, Ro 48-5033, е с 33% по-високо при пациентите с леко чернодробно увреждане, отколкото при здрави доброволци.

Ефектът на умерено увредена чернодробна функция (Child-Pugh клас В) върху фармакокинетиката на бозентан и неговия първичен метаболит Ro 48-5033 е изследван при проучване, включващо 5 пациенти с белодробна хипертония, свързана с портална хипертония и Child-Pugh клас В чернодробно увреждане и 3 пациенти с БАХ, свързана с други причини и нормална чернодробна функция. При пациенти с Child-Pugh клас В чернодробно увреждане, средната (95% CI) AUC в стационарно състояние на бозентан е 360 (212–613) ng h/ml, т.е., 4,7 пъти по-висока и средната (95% CI) AUC на активния метаболит Ro 48-5033 е 106 (58,4–192) ng h/ml, т.е., 12,4 пъти по-висока, отколкото при пациенти с нормална чернодробна функция (бозентан: средна стойност [95% CI] AUC: 76,1 [9,07–638] ng·h/ml; Ro 48-5033: средна стойност [95% CI] AUC 8,57 [1,28–57,2] ng h/ml). Въпреки ограничения брой на включените пациенти и високата вариабилност, тези данни показват подчертано повишена експозиция на бозентан и неговия първичен метаболит Ro 48-5033 при пациенти с умерено увредена чернодробна функция (Child-Pugh клас В).

Фармакокинетиката на бозентан не е проучена при пациенти с чернодробно увреждане Child-Pugh клас С. STAYVEER е противопоказан при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане, т.е. Child-Pugh клас В или С (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

При пациентите с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 15–30 ml/min.), плазмените концентрации на бозентан намаляват с приблизително 10%. Плазмените концентрации на метаболитите на бозентана се повишават около 2 пъти при тези пациенти, в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. При пациентите с бъбречно увреждане не се налага корекция на дозата. Няма специфичен клиничен опит при пациентите, подлежащи на диализа. Поради физикохимичните свойства и високата степен на свързване с протеините, не се очаква диализата да отстрани бозентана от кръвообращението в значителна степен (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

2-годишно проучване на карциногенността при мишки показва повишена честота на комбинирани хепатоцелуларни аденоми и карциноми при мъжки, но не и при женски мишки, при плазмени концентрации от около 2 до 4 пъти надвишаващи плазмените концентрации, достигани при терапевтични дози при хора. При плъхове, пероралното прилагане на бозентан за период от 2 години причинява малко, значимо повишаване на честотата на комбинираните фоликулоклетъчни аденоми и карциноми на щитовидната жлеза при мъжки, но не и при женски плъхове, при плазмени концентрации от около 9 до 14 пъти надвишаващи плазмените концентрации, достигани при терапевтични дози при хора. Тестовите за генотоксичност при бозентан са отрицателни. Има доказателства за лек дисбаланс на тиреоидните хормони, причинен от бозентана при плъхове. Но няма доказателства за повлияване функциите на щитовидната жлеза (тироксин, тиреоид-стимулиращ хормон) от бозентана при хора.

Не е известен ефектът на бозентана върху митохондриалната функция.

Доказано е, че бозентанът е тератогенен при плъхове при плазмени нива, по-високи от 1.5 пъти плазмените концентрации, достигани при терапевтични дози при хора. Тератогенните ефекти, включващи малформации на главата и лицето, и на големите съдове, са дозозависими. Приликите във вида на малформациите, наблюдавани при другите ЕТ рецепторни антагонисти и мишките с дефицит на ЕТ, свидетелства за ефект на класа медикаменти. При жени с детероден потенциал трябва да се вземат подходящи предпазни мерки (вж. точки 4.3, 4.4 и 4.6).

Развитието на тестикуларна тубулна атрофия и нарушен фертилитет са били свързани с хронично приложение на ендотелин-рецепторни антагонисти при гризачи.

При проучвания на фертилитета при мъжки и женски плъхове, не са наблюдавани ефекти върху броя, подвижността и жизнеспособността на сперматозоидите или върху способността за чифтосване или фертилитета, при експозиции, надвишаващи съответно 21 и 43 пъти

очакваното терапевтично ниво при хора, нито е имало и нежелани ефекти върху развитието на предимплантационния ембрион или имплантацията.

Леко повишена честота на тестикуларна тубулна атрофия е наблюдавана при плъхове, на които е прилаган перорално бозентан при ниска доза от 125 mg/kg/ден (около 4 пъти максималната препоръчителна доза при хора [МПДХ] и най-ниската изпитвана доза) в продължение на две години, но не и при висока доза от 1 500 mg/kg/ден (около 50 пъти МПДХ) в продължение на 6 месеца. При проучване за токсичност при ювенилни плъхове, където плъховете са лекувани от Ден 4 *post partum* до възрастни, е наблюдавано намалено абсолютно тегло на тестисите и епидидима и намален брой на сперматозоиди в епидидима след прекъсването. NOAEL е бил съответно 21 пъти (в Ден 21 *post partum*) и 2,3 пъти (Ден 69 *post partum*) терапевтичната експозиция при хора.

Въпреки това, не са установени ефекти върху общото развитие, растежа, сензорните, когнитивните функции и репродуктивните способности при 7 (мъжки животни) и 19 (женски животни) пъти терапевтичната експозиция при хора на Ден 21 *post partum*. При възрастни (Ден 69 *post partum*) не са установени никакви ефекти на бозентан при 1,3 (мъжки животни) и 2,6 (женски животни) пъти терапевтичната експозиция при деца с БАХ.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Царевично нишесте

Прежелатинизирано нишесте

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Повидон

Глицеролов дибехенат

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза

Глицеролов триацетат

Талк

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172)

Железен оксид, червен (E172)

Етилцелулоза

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

За белите бутилки от полиетилен с висока плътност – да се използва до 30 дни след първоначалното отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

За PVC/PE/PVDC/алуминиевите блистери:

Да се съхранява при температура под 25°C.

За белите бутилки от полиетилен с висока плътност:

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.
За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

STAYVEER 62,5 mg филмирани таблетки

PVC/PE/PVDC/алуминиеви блистери, съдържащи 14 филмирани таблетки.

Опаковките съдържат 56 или 112 филмирани таблетки.

Бели бутилки от полиетилен с висока плътност с десикант силициев диоксид гел, съдържащи 56 филмирани таблетки

Опаковките съдържат 56 филмирани таблетки.

STAYVEER 125 mg филмирани таблетки

PVC/PE/PVDC/алуминиеви блистери, съдържащи 14 филмирани таблетки.

Опаковките съдържат 56 или 112 филмирани таблетки.

Бели бутилки от полиетилен с висока плътност с десикант силициев диоксид гел, съдържащи 56 филмирани таблетки

Опаковките съдържат 56 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания при изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STAYVEER 62,5 mg филмирани таблетки

EU/1/13/832/001

EU/1/13/832/003

EU/1/13/832/005

STAYVEER 125 mg филмирани таблетки

EU/1/13/832/002

EU/1/13/832/004

EU/1/13/832/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24 юни 2013 г.

Дата на последно подновяване: 08 януари 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2025

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2)

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този продукт, включително доклади за влиянието върху черния дроб, са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Програмата за обучение се състои от Сигнална карта на пациента, която той трябва да носи със себе си. Общата цел на Сигналната карта на пациента е да образова пациентите относно важна информация за безопасност, с която те трябва да са запознати преди и по време на лечение със STAYVEER.

Сигналната карта на пациента, предоставена като част от опаковката на продукта, има за цел:

- да улесни запознаването на пациентите с необходимостта от редовни кръвни изследвания за чернодробната функция.
- да информира пациентите за нуждата да се избягва бременност и да се осигури използването на ефективни контрацептивни мерки.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КУТИЯ С 56 И 112 ТАБЛЕТКИ**

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА/БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STAYVEER 62,5 mg филмирани таблетки

бозентан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 62,5 mg бозентан (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 филмирани таблетки

112 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

STAYVEER 62,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КУТИЯ С 56 И 112 ТАБЛЕТКИ**

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА/БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STAYVEER 125 mg филмирани таблетки

бозентан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка филмирана таблетка съдържа 125 mg бозентан (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 филмирани таблетки

112 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

STAYVEER 125 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И
ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
КУТИЯ С 56 ТАБЛЕТКИ**

ЕТИКЕТ НА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И БУТИЛКА/БУТИЛКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STAYVEER 62,5 mg филмирани таблетки

бозентан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 62,5 mg бозентан (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се поглъща сушителят.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва до 30 дни след първоначалното отваряне.

Дата на отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25 °C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/832/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

STAYVEER 62,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И
ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
КУТИЯ С 56 ТАБЛЕТКИ**

ЕТИКЕТ НА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И БУТИЛКА/БУТИЛКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STAYVEER 125 mg филмирани таблетки

бозентан

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 125 mg бозентан (като монохидрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да не се поглъща сушителят.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва до 30 дни след първоначалното отваряне.

Дата на отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/832/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА (ОТНАСЯ СЕ САМО ЗА КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА)

STAYVEER 125 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД (ОТНАСЯ СЕ САМО ЗА КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА)

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА (ОТНАСЯ СЕ САМО ЗА КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА)

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STAYVEER 62,5 mg таблетки

бозентан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag Int

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

STAYVEER 125 mg таблетки

бозентан

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Janssen-Cilag Int

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

СИГНАЛНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА

СИГНАЛНА КАРТА НА ПАЦИЕНТА

(Предна страна)

Важни предупреждения относно безопасността на пациентите, приемащи STAYVEER (бозентан)

В тази карта се съдържа важна информация за STAYVEER. Моля, прочетете внимателно тази карта, преди да започнете лечение със STAYVEER.

Вашето име: _____

Предписващ лекар: _____

Ако имате въпроси относно STAYVEER, попитайте Вашия лекар.

Janssen-Cilag International NV

(Вътрешна страна 1)

Ако сте жена в детеродна възраст, прочетете внимателно тази страница

Бременност

STAYVEER може да увреди развитието на плода. Поради това не трябва да приемате STAYVEER, ако сте бременна, а освен това не трябва да забременявате, докато приемате STAYVEER.

Нещо повече, ако страдате от белодробна хипертония, настъпването на бременност може да влоши тежко симптомите на вашето заболяване. Ако подозирате, че може да сте бременна, уведомете Вашия лекар или гинеколог.

Контрацепция

Предпазването от забременяване на базата на хормони, например перорални контрацептиви или таблетки против забременяване, хормонални инжекции, имплантати или пластири за кожа за предпазване от бременност не могат надеждно да предотвратят забременяване при жени, които вземат STAYVEER. Трябва да използвате бариерен метод за предпазване от забременяване, например презерватив, диафрагма или вагинална гъба, в допълнение към някой от посочените видове хормонални средства за предпазване от забременяване. Непременно трябва да обсъдите всички възникнали въпроси с Вашия лекар или гинеколог. Попълнете подробната информация на гърба на тази карта и я занесете на Вашия лекар или гинеколог при следващото посещение.

Преди започване на лечението със STAYVEER и всеки месец, докато трае лечението, трябва да правите тест за бременност, дори и да мислите, че не сте бременна.

Дата на първия месечен тест: _____

(Задна страна)

Контрацепция

Ползвате ли /приемате ли контрацептиви в момента?

☐ Да

☐ Не

Ако „Да“, запишете имената им тук:

Занесете тази карта на Вашия лекар или гинеколог при следващото си посещение и той ще може да Ви посъветва дали е нужно да прилагате допълнителни или алтернативни методи за контрацепция.

(Вътрешна страна 2)

Кръвни изследвания на чернодробната функция

Установено е, че някои от пациентите, приемащи STAYVEER, имат отклонения в чернодробните функционални показатели. По време на лечението със STAYVEER Вашият лекар ще Ви назначава редовно кръвни изследвания за откриване на промени в чернодробната функция.

Не забравяйте да правите всеки месец кръвните изследвания на чернодробната функция. Две седмици след увеличаване на дозата ще се направи допълнително изследване.

Дата на първото месечно изследване: _____

График на вашите ежемесечни чернодробни изследвания:

☐ януари _____

☐ май _____

☐ септември _____

☐ февруари _____

☐ юни _____

☐ октомври _____

☐ март _____

☐ юли _____

☐ ноември _____

☐ април _____

☐ август _____

☐ декември _____

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация на потребителя

STAYVEER 62,5 mg филмирани таблетки STAYVEER 125 mg филмирани таблетки бозентан (bosentan)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява STAYVEER и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете STAYVEER
3. Как да приемате STAYVEER
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате STAYVEER
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява STAYVEER и за какво се използва

Таблетките STAYVEER съдържат бозентан, който блокира естествения хормон, наречен ендотелин-1 (ET-1), причиняващ стесняване на кръвоносните съдове. Така STAYVEER води до разширяване на кръвоносните съдове и принадлежи към група лекарства, наречени “ендотелин рецепторни антагонисти”.

STAYVEER се използва за лечение на:

- **Белодробна артериална хипертония (БАХ):** БАХ е заболяване със силно стесняване на кръвоносните съдове в белите дробове, водещо до високо кръвно налягане в кръвоносните съдове на белите дробове (белодробните артерии), които носят кръв от сърцето към белите дробове. Това налягане намалява количеството кислород, което може да влезе в кръвта в белите дробове, затруднявайки физическата активност. STAYVEER разширява белодробните артерии, като по този начин улеснява изтласкването на кръвта от сърцето през тях. Това понижава кръвното налягане и облекчава симптомите.

STAYVEER се използва за лечение на пациенти с БАХ клас III за подобряване на физическия капацитет (способността за извършване на физическа активност) и на симптомите. „Класът“ отразява сериозността на болестта: „клас III“ означава изразено ограничение на физическата активност. Наблюдавано е известно подобрение и при пациенти с БАХ клас II. „Клас II“ означава леко ограничение на физическата активност. БАХ, за която е показан STAYVEER, може да бъде:

- първична (без идентифицирана причина или фамилна);
- причинена от склеродермия (наречена още системна склероза, заболяване, при което има необичаен растеж на съединителната тъкан, поддържаща кожата и другите органи);
- причинена от конгенитални (вродени) сърдечни дефекти с шънтови (патологични отвори), причиняващи необичаен поток на кръвта през сърцето и белите дробове.
- **Дигитални улцерации по върха на пръстите:** (рани по пръстите на ръцете и краката) при възрастни пациенти, страдащи от заболяване, наречено склеродермия. STAYVEER намалява броя на новопоявилите се язви по пръстите на ръцете и краката.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете STAYVEER

Не приемайте STAYVEER

- **ако сте алергични към бозентан** или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **ако имате чернодробни проблеми** (посъветвайте се със своя лекар)
- **ако сте бременна или бихте могла да забременеете**, тъй като не използвате надеждни контрацептивни методи. Моля, прочетете информацията, озаглавена „Контрацептивни средства“ и „Други лекарства и STAYVEER“
- **ако приемате циклоспорин А** (лекарство, използвано след трансплантация или за лечение на псориазис)

Ако някое от горните се отнася до Вас, кажете на Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Изследвания, които Вашият лекар ще Ви назначи преди лечението

- кръвни изследвания с цел проверка на чернодробната Ви функция
- кръвни изследвания, за да се провери за анемия (нисък хемоглобин)
- тест за бременност, ако сте жена с детероден потенциал

При някои от пациентите, приемащи STAYVEER, са установени отклонения в чернодробните функционални показатели и анемия (нисък хемоглобин).

Изследвания, които Вашият лекар ще Ви назначи по време на лечението

По време на лечението със STAYVEER, Вашият лекар ще Ви назначава редовни кръвни изследвания за установяване на промени в чернодробната функция и нивото на хемоглобина.

Относно всички изследвания, моля вижте Сигналната карта на пациента (вътре в опаковката на STAYVEER таблетки). Важно е да провеждате тези редовни кръвни изследвания, докато приемате STAYVEER. Съветваме Ви да записвате датата на Вашето последно изследване, както и на следващото изследване (попитайте Вашия лекар за датата) в Сигналната карта на пациента, за да не забравите кога трябва да направите следващото изследване.

Кръвни изследвания за чернодробна функция

Тези изследвания ще се правят всеки месец, докато трае лечението със STAYVEER. Две седмици след повишаване на дозата ще се направи допълнително изследване.

Кръвни изследвания за анемия

Тези изследвания ще се правят всеки месец през първите 4 месеца на лечение, след това на всеки 3 месеца, тъй като пациентите, приемащи STAYVEER може да развият анемия.

Ако резултатите от тези изследвания са извън границите на нормата, Вашият лекар може да реши да намали дозата или да спре лечението със STAYVEER и да направи допълнителни изследвания, за да установи причината.

Деца и юноши

STAYVEER не се препоръчва при педиатрични пациенти със системна склероза и налична дигитална язвена болест. Моля, вижте също точка 3 „Как да приемате STAYVEER“.

Други лекарства и STAYVEER

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и лекарства, отпускани без рецепта. Особено важно е да уведомите своя лекар, ако приемате:

- циклоспорин А (лекарство, използвано след трансплантация и за лечение на псориазис), който не трябва да се използва заедно със STAYVEER.

- сиролимус или такролимус, които са лекарства, използвани след трансплантация, тъй като употребата им заедно със STAYVEER не се препоръчва.
- глибенкламид (лекарство за диабет), рифампицин (лекарство за туберкулоза), флуконазол (лекарство срещу гъбични инфекции), кетоконазол (лекарство, използвано за лечението на синдром на Кушинг) или невирапин (лекарство за HIV), тъй като употребата на тези лекарства заедно със STAYVEER не се препоръчва.
- други лекарства за лечение на HIV инфекция, които могат да налагат специално проследяване, ако се използват заедно със STAYVEER.
- хормонални контрацептиви, които не са ефикасни като единствен метод за контрацепция, докато приемате STAYVEER. Вътре в опаковката на STAYVEER таблетки ще намерите Сигнална карта на пациента, която трябва да прочетете внимателно. Вашият лекар и/или гинеколог ще установи какъв метод за контрацепция е подходящ за Вас.
- други лекарства за лечение на белодробна хипертония – силденафил и тадалафил.
- варфарин (противосъсирващо средство).
- симвастатин (използван за лечение на повишени нива на холестерол в кръвта-хиперхолестеролемия).

Шофиране и работа с машини

STAYVEER не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. STAYVEER обаче може да причини хипотония (понижаване на кръвното налягане), от което можете да се почувствате замаяни и да окаже влияние върху зрението и способността за шофиране и работа с машини. Ако се чувствате замаяни или зрението Ви е замъглено, докато приемате STAYVEER, не шофирайте и не работете с инструменти или машини.

Жени в детеродна възраст

НЕ приемайте STAYVEER, ако сте бременна или планирате бременност.

Тестове за бременност

STAYVEER може да увреди неродените бебета, заченати преди започването или по време на лечението. Ако сте жена, която би могла да забременее, Вашият лекар ще поиска да направите тест за бременност, преди да започнете да приемате STAYVEER и редовно, докато приемате STAYVEER.

Контрацептивни средства

Ако има вероятност да забременеете, използвайте надежден метод за предпазване от забременяване (контрацепция), докато приемате STAYVEER. Вашият лекар или гинеколог ще Ви препоръча надеждни контрацептивни методи, докато приемате STAYVEER.

Тъй като STAYVEER може да направи хормоналните контрацептиви (например перорални, инжекционни, имплантанти или пластири за кожата) неефективни, този метод, приложен самостоятелно, не е надежден. Поради това, ако използвате хормонални контрацептиви, трябва заедно с това да прилагате и бариерен метод (например женски кондом, диафрагма, контрацептивна гъбичка или Вашият партньор трябва да използва кондом). Вътре в опаковката на STAYVEER таблетки ще намерите Сигнална карта на пациента, която трябва да попълните и да я занесете на Вашия лекар при следващото посещение, за да може Вашият лекар или гинеколог да прецени дали се нуждаете от допълнителни или алтернативни надеждни методи за контрацепция. Препоръчва се всеки месец да правите тест за бременност, докато приемате STAYVEER и ако сте в детеродна възраст.

Уведомете веднага Вашия лекар, ако забременеете по време на приема на STAYVEER или планирате бременност в близко бъдеще.

Кърмене

STAYVEER преминава в кърмата. Препоръчва се да прекратите кърменето, ако Ви бъде предписан STAYVEER, тъй като не е известно дали наличието на STAYVEER в кърмата може да навреди на Вашето бебе. Говорете с Вашия лекар за това.

Фертилитет

Ако сте мъж и приемате STAYVEER, възможно е това лекарство да намали броя на Вашите сперматозоиди. Не може да се изключи, че това може да се отрази на способността Ви да имате деца. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако имате въпроси или притеснения във връзка с това.

STAYVEER съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате STAYVEER

Лечението със STAYVEER трябва да се започва и наблюдава само от лекар с опит в лечението на БАХ или на системна склероза. Винаги приемайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

STAYVEER с храна и напитки

STAYVEER може да се приема със или без храна.

Препоръчителна доза

Възрастни

Лечението при възрастните обикновено започва с доза от 62,5 mg два пъти дневно (сутрин и вечер) през първите 4 седмици, след което обикновено Вашият лекар ще Ви посъветва да приемате таблетка от 125 mg два пъти дневно, в зависимост от това как реагирате на STAYVEER.

Деца и юноши

Препоръката за дозиране при деца е само за БАХ. При деца на възраст 1 година и по-големи, лечението със STAYVEER обикновено започва с 2 mg на kg телесно тегло два пъти дневно (сутрин и вечер). Вашият лекар ще Ви посъветва относно дозировката.

Ако Ви се струва, че ефектът на STAYVEER е твърде силен или твърде слаб, говорете с Вашия лекар, за да разберете дали дозата Ви трябва да се промени.

Как да приемате STAYVEER

Таблетките трябва да се приемат (сутрин и вечер), като се поглъщат с вода. Таблетките може да се приемат със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза STAYVEER

Ако приемете повече таблетки, отколкото Ви е казано, незабавно се свържете със своя лекар.

Ако сте пропуснали да приемете STAYVEER

Ако забравите да приемете STAYVEER, вземете дозата веднага щом се сетите, след това продължете да приемате таблетките в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатите таблетки.

Ако сте спрели приема на STAYVEER:

Внезапното спиране на лечението със STAYVEER може да доведе до влошаване на Вашите симптоми. Не спирайте приема на STAYVEER, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Вашият лекар може да Ви каже да намалите дозата за няколко дни преди пълното спиране на лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-сериозните нежелани реакции на STAYVEER са

- Отклонения в чернодробната функция, които могат да засегнат повече от 1 на 10 души
 - Анемия (ниска стойност на хемоглобин в кръвта), която може да засегне до 1 на 10 души.
- Анемията може понякога да налага кръвопреливане

Стойностите на Вашите чернодробни и кръвни показатели ще се наблюдават по време на лечението със STAYVEER (вижте точка 2). Важно е да правите тези изследвания според препоръките на Вашия лекар.

Признаците на нарушена функция на черния дроб включват:

- гадене (позиви за повръщане)
- повръщане
- треска (висока температура)
- болка в стомаха (корема)
- жълтеница (пожълтяване на кожата или бялото на очите)
- тъмно оцветяване на урината
- сърбеж на кожата
- летаргия или умора (необичайна уморяемост или изтощение)
- грипоподобен синдром (ставни и мускулни болки с температура)

Ако забележите някои от тези признаци, **кажете незабавно на Вашия лекар.**

Други нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат **повече от един на 10** души):

- Главоболие
- Оток (подуване на краката и глезените или други признаци за задръжка на течности)

Чести (могат да засегнат **до един на 10** души):

- Зачервяване на кожата
- Реакции на свръхчувствителност (включващи възпаление, сърбеж и обрив на кожата)
- Гастроезофагеална рефлуксна болест (връщане на киселини от стомаха в хранопровода)
- Диария
- Синкоп (припадък)
- Сърцебиене (ускорена или неравномерна сърдечна дейност)
- Ниско кръвно налягане
- Запушен нос

Нечести (могат да засегнат **до един на 100** души):

- Тромбоцитопения (нисък брой тромбоцити)
- Неутропения/левкопения (нисък брой бели кръвни клетки)
- Повишени стойности на чернодробните функционални показатели с хепатит (възпаление на черния дроб), включително възможно обостряне на съществуващ хепатит и/или жълтеница (пожълтяване на кожата или бялото на очите)

Редки (могат да засегнат **до един на 1 000** души):

- Анафилаксия (генерализирана алергична реакция), ангиоедем (оток, най-често около очите, устните, езика или гърлото)

- Цироза (образуване на ръбци) на черния дроб, чернодробна недостатъчност (сериозно нарушение на чернодробната функция), автоимунен хепатит (възпаление на черния дроб, причинено от собствената защитна система на организма, атакуваща чернодробните клетки), който може да се появи дори няколко месеца до години след започване на лечението

Съобщава се също за замъглено зрение с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции, съобщени при деца, лекувани със STAYVEER, са същите като тези при възрастните.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате STAYVEER

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката и блистера след „Годен до:“.

За белите бутилки от полиетилен с висока плътност – да се използва до 30 дни след първоначалното отваряне.

За блистерите от PVC/PE/PVDC/алуминий:

Съхранявайте при температура под 25°C.

За белите бутилки от полиетилен с висока плътност:

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате.

Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа STAYVEER

- **STAYVEER 62,5 mg филмирани таблетки:** активното вещество е бозентан като монохидрат. Всяка таблетка съдържа 62,5 mg бозентан (като монохидрат).
- **STAYVEER 125 mg филмирани таблетки:** активното вещество е бозентан като монохидрат. Всяка таблетка съдържа 125 mg бозентан (като монохидрат).
- **Другите съставки** в ядрото на таблетката са: царевично нишесте, прежелатинизирано нишесте, натриев нишестен гликолат (тип А), повидон, глицеролов дибехенат и магнезиев стеарат. **Филмовото покритие** съдържа: хипромелоза, глицеролов триацетат,

талк, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172) и етилцелулоза.

Как изглежда STAYVEER и какво съдържа опаковката

STAYVEER 62,5 mg филмирани таблетки:

STAYVEER 62,5 mg филмирани таблетки са оранжево-бели, кръгли филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "62,5" от едната страна.

Блистери от PVC/PE/PVDC/алуминий-, съдържащи 14 филмирани таблетки. Опаковката съдържа 56 или 112 филмирани таблетки (STAYVEER 62,5 mg филмирани таблетки).

Бели бутилки от полиетилен с висока плътност със сушител силикагел, съдържащи 56 филмирани таблетки. Опаковките съдържат 56 филмирани таблетки (STAYVEER 62,5 mg филмирани таблетки).

Да не се поглъща сушителят.

STAYVEER 125 mg филмирани таблетки:

STAYVEER 125 mg филмирани таблетки са оранжево-бели, овални филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "125" от едната страна.

Блистери от PVC/PE/PVDC/алуминий-, съдържащи 14 филмирани таблетки. Опаковката съдържа 56 или 112 филмирани таблетки (STAYVEER 125 mg филмирани таблетки).

Бели бутилки от полиетилен с висока плътност със сушител силикагел, съдържащи 56 филмирани таблетки. Опаковките съдържат 56 филмирани таблетки (STAYVEER 125 mg филмирани таблетки).

Да не се поглъща сушителят.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@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

Тηλ: +357 22 207 700

Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

Дата на последно преразглеждане на листовката: 09/2025

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за бозентан, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни за автоимунен хепатит от клинични изпитвания, литературата, спонтанни съобщения, включващи в някои случаи тясна времева връзка, отшумяване на реакцията при преустановяване на приложението на лекарствения продукт и/или повторна поява на реакцията след възобновяването му, докладчикът на PRAC счита, че причинно-следствена връзка между бозентан и автоимунен хепатит най-малкото е възможно да съществува. Докладчикът на PRAC заключава, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи бозентан, трябва да бъде съответно изменена.

След като разгледа препоръката на PRAC, СМНР се съгласява с общите научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за бозентан СМНР счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) бозентан, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

СМНР препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.