ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

STAYVEER 62,5 mg Filmtabletten

STAYVEER 125 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

STAYVEER 62,5 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 62,5 mg Bosentan (als 1 H_2O).

STAYVEER 125 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 125 mg Bosentan (als 1 H_2O).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tabletten):

STAYVEER 62,5 mg Filmtabletten
Orange-weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten, auf denen auf einer Seite „62,5" eingeprägt ist.

STAYVEER 125 mg Filmtabletten
Orange-weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten, auf denen auf einer Seite „125" eingeprägt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptome bei Patienten in WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) III.
Die Wirksamkeit wurde nachgewiesen bei:

- Primärer (idiopathischer und erblicher) pulmonal arterieller Hypertonie
- Sekundärer pulmonal arterieller Hypertonie in Assoziation mit Sklerodermie ohne signifikante interstitielle Lungenerkrankung
- Pulmonal arterieller Hypertonie in Assoziation mit kongenitalen systemisch-pulmonalen Shunts und Eisenmenger-Physiologie

Verbesserungen des Krankheitsbildes wurden ebenso bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie der WHO-Funktionsklasse II gezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

STAYVEER ist außerdem indiziert zur Reduzierung der Anzahl neuer digitaler Ulzerationen bei Patienten mit systemischer Sklerose, die an digitalen Ulzerationen leiden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Die Tabletten werden morgens und abends mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Es wird empfohlen, die Filmtabletten mit etwas Wasser einzunehmen.
Die Patienten müssen angehalten werden, nicht das in der weißen hochdichten Polyethylenflasche befindliche Trockenmittel zu schlucken.

Dosierung

Pulmonal arterielle Hypertonie

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Behandlung der PAH erfahren ist.
Die Packung enthält eine Patientenkarte mit Warnhinweisen, die wichtige Sicherheitsinformationen beinhaltet, die dem Patienten vor und während der Behandlung mit STAYVEER bekannt sein müssen.

Erwachsene
Bei erwachsenen Patienten sollte die Behandlung mit STAYVEER mit einer Dosierung von zweimal täglich 62,5 mg über einen Zeitraum von 4 Wochen begonnen werden und anschließend auf eine Erhaltungsdosis von zweimal täglich 125 mg erhöht werden. Die gleichen Empfehlungen gelten für die Wiederaufnahme der Behandlung mit STAYVEER nach Therapieunterbrechung (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Daten aus pharmakokinetischen Studien mit Kindern haben gezeigt, dass die Plasmakonzentrationen von Bosentan bei Kindern mit PAH im Alter von 1 Jahr bis zu 15 Jahren im Durchschnitt niedriger waren als bei erwachsenen Patienten und auch durch eine Steigerung der Dosis von STAYVEER auf über 2 mg/kg Körpergewicht oder durch Steigerung der Dosierungsfrequenz von zweimal täglich auf dreimal täglich nicht erhöht wurden (siehe Abschnitt 5.2). Eine Erhöhung der Dosis oder der Dosierungsfrequenz haben wahrscheinlich keinen zusätzlichen klinischen Nutzen.

Aufgrund dieser pharmakokinetischen Befunde beträgt die empfohlene Start- und Erhaltungsdosis von STAYVEER bei Kindern mit PAH im Alter von 1 Jahr oder älter 2 mg/kg Körpergewicht morgens und abends.

Bei Neugeborenen mit persistierender pulmonaler Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) wurde kein Nutzen von Bosentan in der Standard-of-Care-Behandlung gezeigt. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Handhabung im Fall einer klinischen Verschlechterung der PAH

Im Fall einer klinischen Verschlechterung (z. B. Abnahme der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest um mindestens 10 % im Vergleich zum Ausgangswert vor der Behandlung) trotz einer mindestens 8-wöchigen Behandlung mit STAYVEER (Erhaltungsdosis seit mindestens 4 Wochen) sollten alternative Therapien in Erwägung gezogen werden. Dennoch können einige Patienten, die nach 8-wöchiger Behandlung mit STAYVEER nicht angesprochen haben, möglicherweise nach weiteren 4 bis 8 Behandlungswochen positiv auf die Behandlung ansprechen.

Im Fall einer späteren klinischen Verschlechterung trotz einer Behandlung mit STAYVEER (z. B. nach mehreren Behandlungsmonaten) sollte eine Neubewertung der Behandlung erfolgen. Einige Patienten, die nicht ausreichend auf die STAYVEER-Dosis von zweimal täglich 125 mg ansprechen, können möglicherweise ihre körperliche Belastbarkeit leicht verbessern, wenn die Dosis auf zweimal täglich 250 mg

erhöht wird. Eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung sollte erfolgen und in Betracht ziehen, dass die Beeinflussung der Leberfunktion dosisabhängig ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Absetzen der Behandlung

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei einem plötzlichen Absetzen von STAYVEER bei Patienten mit PAH. Es gibt keine Hinweise auf einen akuten Reboundeffekt. Dennoch sollte zur Vermeidung einer möglichen schweren klinischen Verschlechterung infolge eines möglichen Reboundeffektes eine stufenweise Reduzierung der Dosis (Halbierung der Dosis für 3 bis 7 Tage) in Betracht gezogen werden. Es wird empfohlen, eine engmaschige Überwachung während des Absetzens durchzuführen. Wenn ein Absetzen von STAYVEER in Betracht gezogen wird, sollte das Absetzen stufenweise erfolgen, während mit einer alternativen Therapie begonnen wird.

Systemische Sklerose mit bestehenden digitalen Ulzerationen

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Behandlung der systemischen Sklerose erfahren ist.
Die Packung enthält eine Patientenkarte mit Warnhinweisen, die wichtige Sicherheitsinformationen beinhaltet, die dem Patienten vor und während der Behandlung mit STAYVEER bekannt sein müssen.

Erwachsene
Die Behandlung mit STAYVEER sollte mit einer Dosierung von zweimal täglich 62,5 mg über einen Zeitraum von 4 Wochen begonnen werden und anschließend auf eine Erhaltungsdosis von zweimal täglich 125 mg erhöht werden. Die gleichen Empfehlungen gelten für die Wiederaufnahme der Behandlung mit STAYVEER nach Therapieunterbrechung (siehe Abschnitt 4.4).

Die Erfahrungen aus kontrollierten klinischen Studien sind in diesem Indikationsbereich auf 6 Monate begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

Das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung und die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie sollten in regelmäßigen Abständen überprüft werden. Es ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorzunehmen, wobei insbesondere die Lebertoxizität von Bosentan zu berücksichtigen ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kinder und Jugendliche
Für Patienten unter 18 Jahren liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor. Für Kleinkinder mit dieser Erkrankung liegen keine pharmakokinetischen Daten zu STAYVEER vor.

Spezielle Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

STAYVEER ist bei mittleren bis schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen (d. h. Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Dialyse-Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Mittlere bis schwere Leberfunktionsstörung, d. h. Child-Pugh-Klasse B oder C (siehe Abschnitt 5.2)
- Vor Behandlungsbeginn Erhöhung der Leber-Aminotransferasewerte, d. h. Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes (> 3 × ONW; siehe Abschnitt 4.4)
- Gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin (siehe Abschnitt 4.5)
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Wirksamkeit von STAYVEER bei Patienten mit schwerer PAH ist nicht belegt. Bei Verschlechterung des klinischen Zustandes sollte die Umstellung auf eine für schwere Stadien der Erkrankung empfohlene Therapie (z. B. Epoprostenol) in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Bosentan bei Patienten mit PAH in WHO-Funktionsklasse I wurde nicht untersucht.

Die Behandlung mit STAYVEER sollte nur begonnen werden, wenn der systemische systolische Blutdruck höher als 85 mmHg ist.

Es wurde nicht nachgewiesen, dass STAYVEER die Abheilung bereits bestehender digitaler Ulzerationen begünstigt.

<u>Leberfunktion</u>

Die mit Bosentan assoziierten Erhöhungen der Leber-Aminotransferasewerte, d. h. Aspartat- und Alanin-Aminotransferase (AST und/oder ALT), sind dosisabhängig. Die Veränderungen der Leberenzymwerte treten typischerweise innerhalb der ersten 26 Wochen der Behandlung auf. Sie können aber auch später während der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Diese Anstiege sind möglicherweise zum Teil auf die kompetitive Hemmung der Gallensalz-Ausscheidung aus Hepatozyten zurückzuführen. Jedoch sind wahrscheinlich auch andere Mechanismen, die noch nicht eindeutig nachgewiesen worden sind, am Auftreten von Leberfunktionsstörungen beteiligt. Eine Zytolyse infolge der Akkumulation von Bosentan in Hepatozyten mit möglicherweise schwerer Leberschädigung oder ein immunologischer Mechanismus sind nicht ausgeschlossen. Das Risiko für eine Leberfunktionsstörung kann möglicherweise auch erhöht sein, wenn Bosentan gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die Inhibitoren der Gallensalz-Export-Pumpe sind, wie z. B. Rifampicin, Glibenclamid und Ciclosporin (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Die Datenlage ist jedoch limitiert.

Die Leber-Aminotransferasewerte müssen vor Behandlungsbeginn und danach während der Behandlung mit STAYVEER monatlich gemessen werden. Zusätzlich müssen die Leber-Aminotransferasewerte 2 Wochen nach jeder Dosissteigerung gemessen werden.

Empfehlungen bei Erhöhung der ALT- und/oder AST-Werte

ALT- und/oder AST-Werte	Behandlung und Kontrollempfehlungen
> 3 und ≤ 5 × ONW	Die Leber-Aminotransferasewerte sollten durch einen weiteren Leberenzymtest verifiziert werden. Bei Bestätigung des Befundes sollte individuell über die Fortführung der Therapie mit STAYVEER, eventuell mit einer reduzierten Dosis, oder über das Absetzen von STAYVEER entschieden werden (siehe Abschnitt 4.2). Weitere Kontrollen der Aminotransferasewerte sollten mindestens alle 2 Wochen durchgeführt werden. Wenn die Aminotransferasewerte auf den Stand vor Behandlungsbeginn zurückgegangen sind, sollte eine Fortsetzung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit STAYVEER gemäß den unten aufgeführten Bedingungen in Betracht gezogen werden.
> 5 und ≤ 8 × ONW	Die Leber-Aminotransferasewerte sollten durch einen weiteren Leberenzymtest verifiziert werden. Bei Bestätigung des Befundes sollte das Arzneimittel abgesetzt und die Kontrolle der Aminotransferasewerte mindestens alle 2 Wochen durchgeführt werden. Wenn die Aminotransferasewerte auf den Stand vor Behandlungsbeginn zurückgegangen sind, sollte eine Wiederaufnahme der Behandlung mit STAYVEER gemäß den unten aufgeführten Bedingungen in Betracht gezogen werden.
> 8 × ONW	Das Arzneimittel muss abgesetzt werden. Die Behandlung darf nicht wieder aufgenommen werden.

Bei den assoziierten klinischen Symptomen einer Leberschädigung, d. h. Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Bauchschmerzen, Gelbsucht, ungewöhnlicher Lethargie oder Ermüdung, grippeartigen Beschwerden (Arthralgie, Myalgie, Fieber) **muss die Behandlung abgebrochen werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit STAYVEER darf nicht in Betracht gezogen werden.**

Wiederaufnahme der Behandlung
Eine Wiederaufnahme der Behandlung sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der mögliche Nutzen einer Behandlung mit STAYVEER die möglichen Risiken überwiegt und wenn die Leber-Aminotransferasewerte auf den Stand vor Behandlungsbeginn zurückgegangen sind. Es wird empfohlen, einen Hepatologen hinzuzuziehen. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung sind die Hinweise in Abschnitt 4.2 zu befolgen. **Nach erfolgter Wiederaufnahme der Behandlung müssen die Aminotransferasewerte innerhalb der ersten 3 Tage kontrolliert werden, dann nochmals nach weiteren 2 Wochen und danach entsprechend der oben aufgeführten Empfehlungen.**

ONW = Oberer Normwert

Hämoglobinkonzentration

Die Behandlung mit Bosentan war mit dosisabhängigen Erniedrigungen der Hämoglobinkonzentration assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). In Placebo-kontrollierten Studien waren die mit Bosentan in Zusammenhang stehenden erniedrigten Hämoglobinkonzentrationen nicht progredient und stabilisierten sich innerhalb der ersten 4 bis 12 Wochen nach Behandlungsbeginn. Es wird empfohlen, die Hämoglobinkonzentration vor Behandlungsbeginn, in monatlichem Abstand während der ersten 4 Behandlungsmonate und danach vierteljährlich zu überprüfen. Bei klinisch relevanter Erniedrigung der Hämoglobinkonzentration sollten in weiteren Bewertungen und Untersuchungen die Ursache und Notwendigkeit einer spezifischen Behandlung geklärt werden. Nach Markteinführung wurden Fälle von Anämien beschrieben, die Bluttransfusionen erforderten (siehe Abschnitt 4.8).

Frauen im gebärfähigen Alter

Da STAYVEER hormonale Kontrazeptiva wirkungslos machen kann, und unter Berücksichtigung des Risikos einer Verschlechterung der pulmonalen Hypertonie im Rahmen einer Schwangerschaft, sowie unter Berücksichtigung der teratogenen Effekte, die bei Tieren beobachtetet wurden,

- darf STAYVEER bei Frauen im gebärfähigen Alter nur dann eingenommen werden, wenn zuverlässige Verhütungsmethoden angewendet werden und wenn ein Schwangerschaftstest vor Behandlungsbeginn negativ ist
- dürfen hormonale Kontrazeptiva nicht als alleinige Verhütungsmethode während der Behandlung mit STAYVEER eingesetzt werden
- sind monatliche Schwangerschaftstests während der Behandlung zu empfehlen, um die Früherkennung einer Schwangerschaft zu ermöglichen.

Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.5 und 4.6.

Pulmonale veno-okklusive Krankheit

Es gibt Fallberichte über Lungenödeme, die nach Anwendung von Vasodilatantien (hauptsächlich Epoprostenol) bei Patienten mit einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung auftraten. Daher sollte, falls nach Anwendung von Bosentan bei PAH Patienten Symptome eines Lungenödems auftreten, die Möglichkeit einer assoziierten veno-okklusiven Erkrankung in Betracht gezogen werden. Nach der Markteinführung wurden Lungenödeme bei mit STAYVEER behandelten Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer pulmonalen veno-okklusiven Krankheit selten berichtet.

Anwendung bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie und begleitender Linksherzinsuffizienz

Bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie und begleitender Linksherzinsuffizienz wurde keine spezifische Studie durchgeführt. Jedoch wurden 1 611 Patienten (804 Bosentan- und 807 Placebo-Patienten) mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz (CHF) über einen mittleren Zeitraum von 1,5 Jahren in einer Placebo-kontrollierten Studie behandelt (AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]-Studie). In dieser Studie kam es während der ersten 4 – 8 Wochen der Bosentan-Behandlung zu einer frühen erhöhten Hospitalisierungsrate aufgrund von CHF, deren Ursache eine erhöhte Flüssigkeitsretention sein könnte. In dieser Studie manifestierte sich die Flüssigkeitsretention durch eine frühe Gewichtszunahme, eine erniedrigte Hämoglobinkonzentration und eine erhöhte Inzidenz von Beinödemen. Bei Studienende war zwischen Bosentan- und Placebo-Patienten insgesamt weder ein Unterschied in Bezug auf Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz noch in Bezug auf die Mortalität zu beobachten. Daher wird empfohlen, Patienten auf Anzeichen einer Flüssigkeitsretention (z. B. Gewichtszunahme) zu überwachen, insbesondere dann, wenn gleichzeitig eine schwere systolische Dysfunktion vorliegt. In einem solchen Fall empfiehlt sich die Aufnahme einer Diuretika-Behandlung oder die Erhöhung der jeweils aktuellen Diuretikadosis. Bei Patienten, die Anzeichen einer Flüssigkeitsretention aufweisen, empfiehlt sich die Behandlung mit Diuretika vor Behandlungsbeginn mit STAYVEER.

Anwendung bei pulmonal arterieller Hypertonie in Assoziation mit HIV-Infektion

Die Erfahrungen aus klinischen Studien zur Behandlung von Patienten mit PAH in Assoziation mit HIV-Infektion, die mit antiretroviralen Arzneimitteln behandelt wurden, sind begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Eine Wechselwirkungsstudie mit Bosentan und Lopinavir/Ritonavir zeigte bei gesunden Probanden erhöhte Plasmakonzentrationen von Bosentan, wobei die höchsten Spiegel in den ersten 4 Behandlungstagen auftraten (siehe Abschnitt 4.5). Wenn bei Patienten unter Therapie mit Ritonavir-verstärkten Proteaseinhibitoren eine Behandlung mit STAYVEER eingeleitet wird, sollte die Verträglichkeit von STAYVEER engmaschig kontrolliert werden, zu Beginn der Behandlung insbesondere hinsichtlich der Leberfunktionswerte und des Risikos eines Blutdruckabfalls. Ein erhöhtes Risiko für eine Leberschädigung und hämatologische Nebenwirkungen kann bei Dauertherapie mit Bosentan in Kombination mit

antiretroviralen Arzneimitteln nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der induzierenden Wirkung von Bosentan auf CYP450-Isoenzyme besteht die Möglichkeit von Interaktionen, die die Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie beeinträchtigen könnten (siehe Abschnitt 4.5). Deshalb sollten diese Patienten auch bezüglich ihrer HIV-Infektion engmaschig kontrolliert werden.

Anwendung bei pulmonaler Hypertonie in Assoziation mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Bosentan wurde im Rahmen einer nicht-kontrollierten, explorativen Studie mit 11 Patienten mit pulmonaler Hypertonie in Assoziation mit schwerer COPD (Stadium III der GOLD-Klassifikation) über einen Zeitraum von 12 Wochen untersucht. Es wurde eine Zunahme des Atemminutenvolumens und eine Abnahme der Sauerstoffsättigung beobachtet. Das häufigste unerwünschte Ereignis war Dyspnoe, die sich nach Absetzen von Bosentan wieder zurückbildete.

Die gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von STAYVEER und Ciclosporin ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von STAYVEER mit Glibenclamid, Fluconazol oder Rifampicin wird nicht empfohlen. Für weitere Details siehe Abschnitt 4.5.

Gleichzeitige Anwendung eines CYP3A4-Inhibitors und eines CYP2C9-Inhibitors mit STAYVEER sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bosentan ist ein Induktor der Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C9 und CYP3A4. *In-vitro*-Daten legen auch eine Induktion von CYP2C19 nahe. Folglich werden die Plasmakonzentrationen der durch diese Isoenzyme metabolisierten Substanzen bei gleichzeitiger Einnahme von STAYVEER gesenkt. Die Möglichkeit einer veränderten Wirksamkeit, der durch diese Isoenzyme metabolisierten Arzneimittel, sollte in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel kann nach Beginn, Dosisänderung oder Absetzen einer gleichzeitigen Behandlung mit STAYVEER erforderlich werden.

Bosentan wird durch CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert. Eine Hemmung dieser Isoenzyme kann die Plasmakonzentration von Bosentan erhöhen (siehe Ketoconazol). Der Einfluss von CYP2C9-Inhibitoren auf die Bosentan-Konzentration wurde nicht untersucht. Eine solche Kombination sollte nur mit Vorsicht angewendet werden.

Fluconazol und andere CYP2C9- und CYP3A4-Inhibitoren: Die gleichzeitige Verabreichung von Fluconazol, das überwiegend CYP2C9 inhibiert, jedoch in gewissem Ausmaß auch CYP3A4, könnte zu starken Erhöhungen der Plasmakonzentrationen von Bosentan führen. Diese Kombination wird nicht empfohlen. Aus dem gleichen Grund wird die gleichzeitige Verabreichung sowohl eines potenten CYP3A4-Inhibitors (wie Ketoconazol, Itraconazol oder Ritonavir) als auch eines CYP2C9-Inhibitors (wie Voriconazol) mit STAYVEER nicht empfohlen.

Ciclosporin: Die gleichzeitige Verabreichung von STAYVEER und Ciclosporin (einem Kalzineurininhibitor) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei gleichzeitiger Anwendung waren die initialen Tal-Plasmakonzentrationen von Bosentan ungefähr 30-fach höher als nach alleiniger Verabreichung von Bosentan. Im Steady-state waren die Bosentan Plasmakonzentrationen 3- bis 4-fach höher als nach alleiniger Verabreichung von Bosentan. Der Mechanismus dieser Interaktion beruht höchstwahrscheinlich auf einer Hemmung der durch Transportproteine vermittelten Aufnahme von Bosentan in die Hepatozyten durch Ciclosporin. Die Plasmakonzentrationen von Ciclosporin (ein CYP3A4-Substrat) nahmen um

ungefähr 50 % ab. Dies ist höchstwahrscheinlich auf die Induktion von CYP3A4 durch Bosentan zurückzuführen.

Tacrolimus, Sirolimus: Die gleichzeitige Verabreichung von Tacrolimus oder Sirolimus und STAYVEER wurde beim Menschen nicht untersucht. In Analogie zur gleichzeitigen Anwendung von Ciclosporin könnte die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus oder Sirolimus und STAYVEER zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Bosentan führen. Die Plasmakonzentrationen von Tacrolimus oder Sirolimus könnten durch die gleichzeitige Verabreichung von STAYVEER abfallen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von STAYVEER mit Tacrolimus oder Sirolimus nicht empfohlen. Patienten, die eine Kombinationstherapie benötigen, sollten zur Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen engmaschig überwacht und die Plasmakonzentrationen von Tacrolimus und Sirolimus engmaschig kontrolliert werden.

Glibenclamid: Die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 125 mg Bosentan über 5 Tage führte zu einer Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von Glibenclamid (einem CYP3A4-Substrat) um 40 % mit möglicherweise signifikant erniedrigter hypoglykämischer Wirkung. Die Plasmakonzentrationen von Bosentan waren um 29 % erniedrigt. Darüber hinaus wurde bei Patienten, die diese Kombination erhielten, eine erhöhte Inzidenz von Aminotransferasenerhöhungen beobachtet. Sowohl Glibenclamid als auch Bosentan hemmen die Gallensalz-Export-Pumpe, was die erhöhten Aminotransferasewerte erklären könnte. Diese Kombination sollte nicht angewendet werden. Es liegen keine Daten zu Wechselwirkungen mit anderen Sulfonylharnstoffen vor.

Rifampicin: Bei 9 gesunden Probanden führte die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 125 mg Bosentan während 7 Tagen mit Rifampicin, einem starken Induktor von CYP2C9 und CYP3A4, zu einer Erniedrigung der Plasmakonzentration von Bosentan um 58 %. In einem einzelnen Fall betrug die Erniedrigung fast 90 %. Infolgedessen ist eine signifikant reduzierte Wirksamkeit von Bosentan zu erwarten, wenn es gleichzeitig mit Rifampicin verabreicht wird. Die gleichzeitige Anwendung von STAYVEER und Rifampicin wird nicht empfohlen. Daten zu anderen CYP3A4-Induktoren, wie z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin und Johanniskraut liegen nicht vor, aber bei ihrer gleichzeitigen Verabreichung ist eine reduzierte systemische Verfügbarkeit von Bosentan zu erwarten. Eine klinisch relevante Reduktion der Wirksamkeit kann nicht ausgeschlossen werden.

Lopinavir/Ritonavir (und andere Ritonavir-verstärkte Proteaseinhibitoren): Die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 125 mg Bosentan und zweimal täglich 400/100 mg Lopinavir/Ritonavir über 9,5 Tage führte bei gesunden Probanden zu einer ungefähr 48-fach höheren initialen Tal-Plasmakonzentrationen von Bosentan als nach alleiniger Verabreichung von Bosentan. An Tag 9 waren die Plasmakonzentrationen von Bosentan ungefähr 5-fach höher als nach alleiniger Verabreichung von Bosentan. Diese Interaktion ist höchstwahrscheinlich auf die Hemmung der durch Transportproteine vermittelten Aufnahme von Bosentan in die Hepatozyten durch Ritonavir sowie auf die Hemmung von CYP3A4 und der daraus resultierenden Abnahme der Clearance von Bosentan zurückzuführen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Lopinavir/Ritonavir oder anderen Ritonavir-verstärkten Proteaseinhibitoren sollte die Verträglichkeit von STAYVEER überwacht werden.

Nach gleichzeitiger Verabreichung mit Bosentan über 9,5 Tage waren die Plasmaspiegel von Lopinavir und Ritonavir in einem klinisch nicht signifikanten Ausmaß (um ungefähr 14 % bzw. 17 %) erniedrigt. Es könnte jedoch sein, dass die vollständige Induktion durch Bosentan noch nicht erreicht war, sodass eine weitere Abnahme des Plasmaspiegels der Proteaseinhibitoren nicht auszuschließen ist. Eine angemessene Überwachung der HIV-Therapie wird empfohlen. Ähnliche Effekte sind für andere Ritonavir-verstärkte Proteaseinhibitoren zu erwarten (siehe Abschnitt 4.4).

Andere antiretrovirale Arzneimittel: Aufgrund mangelnder Daten können keine spezifischen Empfehlungen hinsichtlich anderer verfügbarer antiretroviraler Arzneimittel gemacht werden. Die Kombination von Nevirapin und Bosentan wird aufgrund der ausgeprägten Hepatotoxizität von Nevirapin, die additive Effekte bezüglich der Lebertoxizität von Bosentan haben könnte, nicht empfohlen.

Hormonale Kontrazeptiva: Die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 125 mg Bosentan über einen Zeitraum von 7 Tagen mit einer einzelnen Dosis eines oralen Kontrazeptivums, das 1 mg Norethisteron und 35 µg Ethinylestradiol enthielt, führte zu einer Erniedrigung der AUC von Norethisteron und Ethinylestradiol um 14 % bzw. 31 %. Allerdings betrug bei einzelnen Personen die Erniedrigung bis zu 56 % bzw. 66 %. Daher wird die alleinige Anwendung hormonaler Kontrazeptiva, unabhängig von der Darreichungsform (z. B. orale, injizierbare, transdermale oder implantierbare Formulierungen), nicht als wirksame und sichere Verhütungsmethode angesehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Warfarin: Die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 500 mg Bosentan über 6 Tage führte zu einer Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von S-Warfarin (einem CYP2C9-Substrat) und R-Warfarin (einem CYP3A4-Substrat) um 29 % bzw. 38 %. Klinische Erfahrungen über die gleichzeitige Verabreichung von Bosentan und Warfarin bei Patienten mit PAH zeigten keine klinisch signifikanten Veränderungen der International Normalized Ratio (INR) oder der Warfarin-Dosis (Vergleich Ausgangslage mit Ende der klinischen Studien). Außerdem wurde die Warfarin-Dosis während der Studien aufgrund von Veränderungen der INR oder aufgrund von Nebenwirkungen bei den mit Bosentan behandelten Patienten genau so oft verändert wie bei den Patienten der Placebo-Gruppe. Eine Dosisanpassung von Warfarin und ähnlichen oralen Blutverdünnungsmitteln ist bei Beginn einer Therapie mit Bosentan nicht erforderlich, aber eine engmaschige Überwachung der INR wird insbesondere zu Behandlungsbeginn und während der Auftitrierung empfohlen.

Simvastatin: Die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 125 mg Bosentan während 5 Tagen senkte die Plasmakonzentrationen von Simvastatin (einem CYP3A4-Substrat) und dessen aktivem β-Hydroxysäure-Metaboliten um 34 % bzw. 46 %. Die Plasmakonzentrationen von Bosentan blieben bei der gleichzeitigen Verabreichung von Simvastatin unbeeinflusst. Die Überwachung der Cholesterinwerte und eine nachfolgende Dosisanpassung sollten in Betracht gezogen werden.

Ketoconazol: Die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 62,5 mg Bosentan während 6 Tagen mit Ketoconazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, erhöhte die Plasmakonzentrationen von Bosentan auf ungefähr das Doppelte. Eine Dosisanpassung von STAYVEER ist nicht erforderlich. Obwohl durch *in-vivo*-Studien nicht belegt, sind ähnliche Erhöhungen der Bosentan-Plasmakonzentrationen mit anderen potenten CYP3A4-Inhibitoren zu erwarten (wie z. B. Itraconazol oder Ritonavir). Bei gleichzeitiger Anwendung mit einem CYP3A4-Inhibitor besteht jedoch für Patienten, die schlechte CYP2C9-Metabolisierer sind, ein Risiko für erhöhte Plasmakonzentrationen von Bosentan. Diese können stärker ausgeprägt sein, was zu potenziell schädlichen Nebenwirkungen führen kann.

Epoprostenol: Begrenzte Daten aus einer Studie (AC-052-356 [BREATHE-3]) bei 10 pädiatrischen Patienten, die mit einer Kombination von Bosentan und Epoprostenol behandelt wurden, belegen, dass sich die C_{max}- und AUC-Werte von Bosentan nach Verabreichung von Einzel- wie auch von Mehrfachdosen bei Patienten mit oder ohne kontinuierliche Infusion von Epoprostenol ähnlich waren (siehe Abschnitt 5.1).

Sildenafil: Die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 125 mg Bosentan (Steady-state) mit dreimal täglich 80 mg Sildenafil (Steady-state) während 6 Tagen bei gesunden Probanden führte zu einer Erniedrigung der AUC von Sildenafil um 63 % und einer Erhöhung der AUC von Bosentan um 50 %. Es wird empfohlen, eine gleichzeitige Anwendung mit Vorsicht einzusetzen.

Tadalafil: Nach mehreren Dosen der gleichzeitigen Verabreichung von Bosentan und Tadalafil reduzierte Bosentan (zweimal täglich 125 mg) die systemische Verfügbarkeit von Tadalafil (einmal täglich 40 mg) um 42 % und den C_{max} von Tadalafil um 27 %. Tadalafil beeinträchtigte die Verfügbarkeit (AUC und C_{max}) von Bosentan bzw. seinen Metaboliten nicht.

Digoxin: Die gleichzeitige Verabreichung von zweimal täglich 500 mg Bosentan mit Digoxin über 7 Tage führte zu einer Erniedrigung der AUC, C_{max} und C_{min} von Digoxin um 12 %, 9 % bzw. 23 %. Der

Mechanismus dieser Wechselwirkung ist möglicherweise auf eine Induktion von P-Glykoprotein zurückzuführen. Diese Wechselwirkung hat wahrscheinlich keine klinische Relevanz.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität (Teratogenität, Embryotoxizität, siehe Abschnitt 5.3) gezeigt. Es liegen keine verlässlichen Daten zur Anwendung von STAYVEER bei Schwangeren vor. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist weiterhin nicht bekannt. STAYVEER ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter

Bevor eine Behandlung mit STAYVEER bei Frauen im gebärfähigen Alter begonnen wird, sollte eine bestehende Schwangerschaft ausgeschlossen, die Patientin angemessen über wirksame und sichere Verhütungsmethoden informiert und eine zuverlässige Empfängnisverhütung begonnen werden. Patientinnen und Verordner müssen sich bewusst sein, dass aufgrund pharmakokinetischer Wechselwirkungen STAYVEER hormonale Kontrazeptiva wirkungslos machen kann (siehe Abschnitt 4.5) Deshalb sollten Frauen im gebärfähigen Alter hormonale Kontrazeptiva (einschließlich oraler, injizierbarer, transdermaler oder implantierbarer Formulierungen) nicht als alleinige Verhütungsmethode einsetzen, sondern eine zusätzliche oder eine andere wirksame und sichere Verhütungsmethode anwenden. Bei Zweifeln, welche Verhütungsmethoden einer individuellen Patientin zu empfehlen sind, sollte konsiliarisch ein Gynäkologe hinzugezogen werden. Da während einer STAYVEER-Therapie hormonale Kontrazeptiva möglicherweise versagen und man auch bedenken muss, dass im Rahmen einer Schwangerschaft ein Risiko für eine schwerwiegende Verschlechterung einer pulmonalen Hypertonie besteht, wird empfohlen, während der Behandlung mit STAYVEER monatliche Schwangerschaftstests durchzuführen, um eine eingetretene Schwangerschaft frühzeitig zu erkennen.

Stillzeit

Daten aus einem Fallbericht beschreiben das Vorhandensein von einer geringen Konzentration Bosentan in der Muttermilch. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Bosentan Auswirkungen auf Neugeborene hat. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene kann nicht ausgeschlossen werden. Stillen wird während einer Behandlung mit STAYVEER nicht empfohlen.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten testikuläre Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3). In einer klinischen Studie, bei der der Einfluss von Bosentan auf die testikuläre Funktion bei männlichen PAH-Patienten untersucht wurde, wiesen 6 von 24 Probanden (25 %) eine verminderte Spermienkonzentration von mindestens 50 % des Ausgangswertes nach 6 Monaten Behandlung mit Bosentan auf. Basierend auf diesen Erkenntnissen und präklinischen Daten kann nicht ausgeschlossen werden, dass Bosentan eine nachteilige Wirkung auf die Spermatogenese bei Männern haben könnte. Bei Jungen kann eine langfristige Auswirkung auf die Fruchtbarkeit nach der Behandlung mit Bosentan nicht ausgeschlossen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine spezifischen Studien durchgeführt, um den Einfluss von STAYVEER auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu beurteilen. Allerdings kann

STAYVEER Hypotonie mit Symptomen wie Benommenheit, verschwommenem Sehen oder Synkopen verursachen, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen könnte.

4.8 Nebenwirkungen

In 20 Placebo-kontrollierten Studien, mit vielfältigen therapeutischen Indikationen, wurden 2 486 Patienten mit Bosentan in Dosierungen von 100 mg bis 2 000 mg täglich und 1 838 Patienten mit Placebo behandelt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 45 Wochen. Nebenwirkungen wurden als Ereignisse definiert, wenn sie bei mindestens 1 % der mit Bosentan behandelten Patienten vorkamen und mit einer mindestens um 0,5 % größeren Häufigkeit als unter Placebo-Behandlung auftraten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (11,5 %), Ödeme / Flüssigkeitsretention (13,2 %), veränderte Leberwerte (10,9 %) und Anämie / Hämoglobin-Erniedrigung (9,9 %).

Die Behandlung mit Bosentan wurde mit dosisabhängigen Erhöhungen der Leber-Aminotransferasewerte und Erniedrigungen der Hämoglobinkonzentration assoziiert (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen in den 20 Placebo-kontrollierten Studien mit Bosentan und nach Markteinführung werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100, < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); Sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In jeder Häufigkeitsklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Klinisch relevante Unterschiede in den Nebenwirkungen zwischen der gesamten Datenmenge und den zugelassenen Indikationen wurden nicht beobachtet.

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	häufig	Anämie, erniedrigter Hämoglobinwert (siehe Abschnitt 4.4)
	nicht bekannt	Anämie oder erniedrigte Hämoglobinwerte, die eine Transfusion von Erythrozytenkonzentrat erfordern[1]
	gelegentlich	Thrombozytopenie[1]
	gelegentlich	Neutropenie, Leukopenie[1]
Erkrankungen des Immunsystems	häufig	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Dermatitis, Juckreiz und Rash)[2]
	selten	Anaphylaxie und/oder Angioödem[1]
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Kopfschmerzen[3]
	häufig	Synkopen[1,4]
Augenerkrankungen	nicht bekannt	Verschwommenes Sehen[1]
Herzerkrankungen	häufig	Palpitationen[1,4]
Gefäßerkrankungen	häufig	Flush-Symptomatik
	häufig	Hypotonie[1,4]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	häufig	Nasale Kongestion[1]

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Gastroösophagealer Reflux, Durchfall
Leber- und Gallenerkrankungen	sehr häufig	Veränderte Leberfunktionswerte (siehe Abschnitt 4.4)
	gelegentlich	Aminotransferase-Erhöhung assoziiert mit Hepatitis (einschließlich möglicher Exazerbation einer zugrunde liegenden Hepatitis) und/oder Gelbsucht[1] (siehe Abschnitt 4.4)
	selten	Leberzirrhose, Leberversagen[1]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	häufig	Erythem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig	Ödeme, Flüssigkeitsretention[5]

[1] Daten stammen aus der Beobachtung nach Markteinführung, Häufigkeiten basieren auf statistischer Modellierung von Daten aus Placebo-kontrollierten klinischen Studien.
[2] Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei 9,9 % der Patienten unter Bosentan und 9,1 % der Patienten unter Placebo gemeldet.
[3] Kopfschmerzen wurden bei 11,5 % der Patienten unter Bosentan und 9,8 % der Patienten unter Placebo gemeldet.
[4] Dieser Typ von Nebenwirkungen kann auch in Zusammenhang mit der zugrundeliegenden Erkrankung stehen.
[5] Ödeme oder Flüssigkeitsretention wurden bei 13,2 % der Patienten unter Bosentan und 10,9 % der Patienten unter Placebo gemeldet.

Nach Markteinführung wurden bei Patienten mit mehreren Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen seltene Fälle von ungeklärter Leberzirrhose nach langandauernder Behandlung mit STAYVEER berichtet. Ebenfalls traten seltene Fälle von Leberversagen auf. Diese Fälle bestätigen die Bedeutung der strikten Einhaltung von regelmäßigen monatlichen Leberenzymwert-Kontrollen während der Behandlung mit STAYVEER (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Nicht-kontrollierte Studien bei Kindern und Jugendlichen

Das Sicherheitsprofil in der ersten unkontrollierten Studie an Kindern mit Filmtabletten (BREATHE-3: n = 19, Alter im Median: 10 Jahre [3 bis 15 Jahre], offen, Bosentan zweimal täglich 2 mg/kg über 12 Wochen) war bei dieser Population demjenigen in den Zulassungsstudien für erwachsene Patienten mit PAH ähnlich. Die häufigsten Nebenwirkungen in BREATHE-3 waren Gesichtsrötung/Flush (21 %), Kopfschmerzen und veränderte Leberfunktionswerte (je 16 %).

Eine Sammelanalyse der unkontrollierten pädiatrischen Studien bei PAH mit Bosentan 32 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (FUTURE-1/2, FUTURE-3/Extension) umfasste insgesamt 100 Kinder, die mit Bosentan 2 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich (n = 33), 2 mg/kg Körpergewicht dreimal täglich (n = 31) oder 4 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich (n = 36) behandelt wurden. Bei der Studieaufnahme waren 6 Patienten zwischen 3 Monaten und 1 Jahr alt, 15 Kinder waren zwischen 1 Jahr und weniger als 2 Jahre, und 79 waren zwischen 2 und 12 Jahre alt. Die mediane Behandlungsdauer betrug 71,8 Wochen (0,4 bis 258 Wochen).

Das Sicherheitsprofil in dieser Sammelanalyse nicht-kontrollierter pädiatrischer Studien war ähnlich wie das in den Zulassungsstudien bei erwachsenen Patienten mit PAH, mit Ausnahme von Infektionen, die häufiger als bei Erwachsenen gemeldet wurden (69,0 % vs 41,3 %). Dieser Unterschied in der Infektionshäufigkeit kann zum Teil durch die längere mittlere Behandlungsexposition der pädiatrischen Patienten (Median: 71,8 Wochen) im Vergleich zu den erwachsenen (Median: 17,4 Wochen) erklärt werden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Infektionen der oberen Atemwege (25 %), pulmonal (arterielle) Hypertonie (20 %),

Nasopharyngitis (17 %), Pyrexie (15 %), Erbrechen (13 %), Bronchitis (10 %), Bauchschmerzen (10 %) und Durchfall (10 %). Es gab keine relevanten Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen zwischen pädiatrischen Patienten unter 2 und über 2 Jahren. Dies basiert jedoch nur auf der Analyse von 21 Kindern unter 2 Jahren (einschließlich 6 Patienten im Alter von 3 Monaten bis 1 Jahr). Unerwünschte Ereignisse wie Leberanomalien und Anämie/Hämoglobinabnahme traten bei 9 % bzw. 5 % der pädiatrischen Patienten auf.

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie, durchgeführt an PPHN-Patienten (FUTURE-4), wurden insgesamt 13 Neugeborene mit Bosentan-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei einer Dosis von 2 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich behandelt (8 Patienten waren unter Placebo). Die mittlere Behandlungsdauer mit Bosentan bzw. Placebo betrug 4,5 Tage (0,5 bis 10,0 Tage) bzw. 4,0 Tage (2,5 bis 6,5 Tage). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die bei den mit Bosentan bzw. mit Placebo behandelten Patienten auftraten, waren Anämie oder Hämoglobinabnahme (7 bzw. 2 Patienten), generalisierte Ödeme (3 bzw. 0 Patienten) und Erbrechen (2 bzw. 0 Patienten).

Laborwertveränderungen

Veränderungen der Leberfunktionswerte

Während der klinischen Studien traten dosisabhängige Erhöhungen der Leber-Aminotransferasewerte im Allgemeinen in den ersten 26 Wochen der Behandlung auf, entwickelten sich in der Regel allmählich und waren meist asymptomatisch. Nach Markteinführung wurden seltene Fälle von Leberzirrhose und Leberversagen berichtet.

Der Mechanismus dieser Nebenwirkung ist unklar. Diese Anstiege der Aminotransferasewerte können bei Fortsetzung der Behandlung mit der Erhaltungsdosis von STAYVEER oder nach Dosisreduktion spontan zurückgehen, jedoch kann ein Pausieren oder Absetzen erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

In den 20 zusammengefassten Placebo-kontrollierten Studien wurden Erhöhungen der Leber-Aminotransferasewerte um ≥ 3 × ONW bei 11,2 % der mit Bosentan behandelten Patienten beobachtet – im Vergleich zu 2,4 % der Placebo-behandelten Patienten. Erhöhung auf ≥ 8 × ONW wurde bei 3,6 % der Patienten unter Bosentan und 0,4 % der Patienten unter Placebo beobachtet. Erhöhungen der Leber-Aminotransferasewerte waren mit erhöhtem Bilirubin (≥ 2 × ONW) assoziiert, ohne Nachweis einer Gallenstauung bei 0,2 % (5 Patienten) unter Bosentan und 0,3 % (6 Patienten) unter Placebo.

In der Sammelanalyse der Daten von 100 Kindern mit PAH aus nicht-kontrollierten pädriatischen Studien, FUTURE-1/2 und FUTURE-3/Extension, wurden Erhöhungen der Leber-Aminotransferasewerte ≥ 3 × ONW bei 2 % der Patienten beobachtet.

In der FUTURE-4-Studie mit 13 Neugeborenen mit PPHN und einer Behandlung mit Bosentan 2 mg/kg zweimal täglich für weniger als 10 Tage (0,5 bis 10,0 Tage) gab es keine Fälle von Leber-Aminotransferasen ≥ 3 × ONW während der Behandlung, jedoch trat ein Fall von Hepatitis 3 Tage nach Behandlungsende mit Bosentan auf.

Hämoglobin

In den Placebo-kontrollierten Studien an Erwachsenen wurde über eine Abnahme der Hämoglobinkonzentration auf weniger als 10 g/dl des Anfangswertes bei 8,0 % der mit Bosentan behandelten Patienten und 3,9 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

In der Sammelanalyse der Daten von 100 pädiatrischen PAH-Patienten aus nicht-kontrollierten Studien FUTURE-1/2 und FUTURE-3/Extension wurde über eine Abnahme der Hämoglobinkonzentration vom Ausgangswert auf weniger als 10 g/dl bei 10,0 % der Patienten berichtet. Es gab keine Abnahme der Hämoglobinkonzentration auf Werte unter 8 g/dl.

In der FUTURE-4-Studie entwickelten 6 der 13 mit Bosentan behandelten Neugeborenen mit PPHN während der Behandlung eine Abnahme der Hämoglobinwerte von innerhalb der Referenzwerte bei Behandlungsbeginn auf Werte unterhalb der unteren Normgrenze.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bosentan wurde gesunden Probanden als Einzeldosis von bis zu 2 400 mg und Patienten mit einer anderen Erkrankung als pulmonaler Hypertonie in Dosierungen von bis zu 2 000 mg/Tag zwei Monate lang verabreicht. Die häufigste Nebenwirkung waren leichte bis mäßige Kopfschmerzen.

Eine massive Überdosierung kann zu einer ausgeprägten Hypotonie führen, die eine aktive Herz-Kreislauf-Unterstützung erforderlich machen kann. Nach Markteinführung wurde ein Fall einer Überdosierung von 10 000 mg Bosentan bei einem jugendlichen männlichen Patienten berichtet. Dieser Patient litt unter Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie, Schwindelanfällen, Schweißausbrüchen und verschwommenem Sehen. Mit zusätzlichen blutdruckstützenden Maßnahmen erholte er sich innerhalb von 24 Stunden vollständig.
Hinweis: Bosentan kann nicht durch Dialyse aus der systemischen Zirkulation entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antihypertensiva, ATC-Code: C02KX01

Wirkmechanismus

Bosentan ist ein dualer Endothelin-Rezeptor-Antagonist (ERA) mit einer Affinität zu den Endothelin-Rezeptoren A und B (ET_A und ET_B). Bosentan verringert sowohl den pulmonalen als auch den systemischen Gefäßwiderstand, wodurch es zu einem Anstieg des Herzzeitvolumens ohne Anstieg der Herzfrequenz kommt.

Das Neurohormon Endothelin-1 (ET-1) zählt zu den stärksten bekannten Vasokonstriktoren. Es kann auch Fibrose, Zellproliferation, Herzhypertrophie und Remodelling fördern und ist pro-inflammatorisch. Diese Effekte werden durch die Bindung von Endothelin an ET_A- und ET_B-Rezeptoren vermittelt, die im Endothel und in glatten Gefäßmuskelzellen lokalisiert sind. Die ET-1-Konzentrationen im Gewebe und Plasma sind bei einigen kardiovaskulären Störungen und Bindegewebserkrankungen erhöht, einschließlich PAH, Sklerodermie, akuter und chronischer Herzinsuffizienz, Myokardischämie, systemischer Hypertonie und Arteriosklerose, was eine pathogenetische Rolle von ET-1 bei diesen Erkrankungen nahelegt. Bei PAH und Herzinsuffizienz sind erhöhte ET-1-Konzentrationen, bei Abwesenheit eines Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, eng mit Schweregrad und Prognose dieser Erkrankungen korreliert.

Bosentan konkurriert mit ET-1 und anderen ET-Peptiden um die Bindung an ET_A-und ET_B-Rezeptoren. Die Affinität von Bosentan zu ET_A-Rezeptoren (K_i = 4,1-43 nanomolar) ist etwas höher als zu ET_B-Rezeptoren (K_i = 38-730 nanomolar). Bosentan antagonisiert spezifisch ET-Rezeptoren und bindet nicht an andere Rezeptoren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Tiermodelle

In Tiermodellen zur pulmonalen Hypertonie führte die chronische orale Verabreichung von Bosentan zur Abnahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes und Rückbildung der pulmonal vaskulären und rechtsventrikulären Hypertrophie. In einem Tiermodell zur pulmonalen Fibrose führte Bosentan zur Reduktion von Kollagenablagerungen in der Lunge.

Wirksamkeit bei erwachsenen Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie

Zwei randomisierte, doppelblinde, multizentrische Placebo-kontrollierte Studien wurden bei 32 (Studie AC-052-351) und 213 (Studie AC-052-352 [BREATHE-1]) erwachsenen Patienten mit PAH in WHO-Funktionsklasse III─IV durchgeführt (idiopathische/familiäre PAH oder PAH überwiegend in Assoziation mit Sklerodermie). Nach 4-wöchiger Behandlung mit zweimal täglich 62,5 mg Bosentan wurden in diesen Studien die Erhaltungsdosen von zweimal täglich 125 mg (in AC-052-351) und zweimal täglich 125 mg und 250 mg (in AC-052-352) untersucht.

Bosentan wurde zu der laufenden Therapie der Patienten hinzugefügt, die eine Kombination von Blutverdünnungsmitteln, Vasodilatatoren (z. B. Kalzium-Antagonisten), Diuretika, Sauerstoff und Digoxin, nicht aber Epoprostenol beinhalten konnte. Die Kontrollgruppe erhielt Placebo zusätzlich zur laufenden Therapie.

Der primäre Endpunkt jeder Studie war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke nach 12 Wochen bei der ersten Studie und nach 16 Wochen bei der zweiten Studie. In beiden Studien führte die Behandlung mit Bosentan zu signifikanten Steigerungen der körperlichen Belastbarkeit. Die Placebo-korrigierten Steigerungen der Gehstrecke im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn betrugen 76 Meter ($p = 0,02$; t-Test) bzw. 44 Meter ($p = 0,0002$; Mann-Whitney U-Test), gemessen zum Zeitpunkt des primären Endpunktes der jeweiligen Studie. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit zweimal täglich 125 mg und zweimal täglich 250 mg waren statistisch nicht signifikant, jedoch gab es einen Trend zu einer verbesserten körperlichen Belastbarkeit bei der mit zweimal täglich 250 mg behandelten Gruppe.

Die Verbesserung der Gehstrecke war nach 4-wöchiger Behandlung erkennbar, nach 8-wöchiger Behandlung deutlich ausgeprägt und blieb bei einer bis zu 28 Wochen dauernden doppelblinden Behandlung erhalten, die bei einem Teil der Patienten durchgeführt wurde.

Eine retrospektive Responder-Analyse auf Basis der Veränderung der Gehstrecke, der WHO-Funktionsklasse und der Dyspnoe ergab bei 95 Patienten, die dem Dosisarm zweimal täglich 125 mg Bosentan in den Placebo-kontrollierten Studien zugeordnet waren, Folgendes: In Woche 8 trat bei 66 Patienten eine Verbesserung auf, 22 waren stabil und bei 7 trat eine Verschlechterung auf. Von den 22 Patienten, die in Woche 8 stabil waren, trat bei 6 in Woche 12/16 eine Verbesserung und bei 4 eine Verschlechterung in Bezug auf den Ausgangswert auf. Von den 7 Patienten mit einer Verschlechterung in Woche 8 wiesen 3 eine Verbesserung in Woche 12/16 und 4 eine Verschlechterung in Bezug auf den Ausgangswert auf.

Nur in der ersten Studie wurden invasive hämodynamische Parameter beurteilt. Die Behandlung mit Bosentan führte zu einem deutlichen Anstieg des Herzindex, assoziiert mit einer signifikanten Reduktion des pulmonal arteriellen Drucks, des pulmonalen Gefäßwiderstands und des mittleren rechtsatrialen Drucks.

Die Behandlung mit Bosentan führte zu einer Reduktion der PAH-Symptome. Bei den mit Bosentan behandelten Patienten verbesserte sich die Dyspnoe, die während der Gehtests gemessen wurde. Zu Beginn der Studie AC-052-352 waren 92 % der 213 Patienten in WHO-Funktionsklasse III und 8 % in WHO-Funktionsklasse IV eingestuft. Die Behandlung mit Bosentan führte bei 42,4 % der Patienten zu einer

Verbesserung des funktionellen Schweregrads um eine WHO-Funktionsklasse (Placebo 30,4 %). In beiden Studien war die gesamte Veränderung der WHO-Funktionsklasse bei den Bosentan-Patienten signifikant besser als bei den Placebo-Patienten. Die Behandlung mit Bosentan war mit einer signifikanten Reduktion der Häufigkeit der klinischen Verschlechterung assoziiert im Vergleich zu Placebo nach 28 Wochen (10,7 % vs. 37,1 %; p = 0,0015).

In einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Placebo-kontrollierten Studie (AC-052-364 [EARLY]) erhielten 185 Patienten mit PAH der WHO-Funktionsklasse II (6-Minuten-Gehstrecke bei Studienbeginn im Mittel 435 Meter) 4 Wochen lang zweimal täglich 62,5 mg Bosentan, anschließend 6 Monate zweimal täglich 125 mg (n = 93) oder Placebo (n = 92). Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren hinsichtlich der PAH entweder nicht therapiert (n = 156) oder stabil auf Sildenafil eingestellt (n = 29). Gemeinsame primäre Endpunkte waren die prozentuale Veränderung des pulmonal vaskulären Widerstandes (PVR) und die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke gegenüber dem Ausgangswert nach 6 Monaten im Vergleich zu Placebo. Die untenstehende Tabelle zeigt die im Prüfplan festgelegten untersuchten Parameter.

	PVR (dyn·s/cm^5)		**6-Minuten-Gehstrecke (m)**	
	Placebo (n = 88)	Bosentan (n = 80)	Placebo (n = 91)	Bosentan (n = 86)
Ausgangswert; Mittelwert (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert; Mittelwert (SD)	128 (465)	−69 (475)	−8 (79)	11 (74)
Behandlungseffekt	−22,6 %		19	
95 % KI	−34, −10		−4, 42	
p	< 0,0001		0,0758	

KI = Konfidenzintervall; PVR = pulmonaler vaskulärer Widerstand; SD = Standardabweichung

Die Behandlung mit Bosentan war mit einer Reduktion der Häufigkeit der klinischen Verschlechterung assoziiert, definiert als Kombination aus symptomatischer Krankheitsprogression, Hospitalisierung aufgrund von PAH oder Tod, im Vergleich zu Placebo (entsprechend einer Risikoreduktion von 77 %, 95 % Konfidenzintervall [KI] 20–94 %, p = 0,0114). Der Behandlungseffekt wurde insbesondere durch eine Verbesserung im Bereich der symptomatischen Krankheitsprogression bestimmt. In der Bosentan-Gruppe wurde ein Patient wegen Verschlechterung der PAH hospitalisiert gegenüber drei Hospitalisierungen in der Placebo-Gruppe. Während des 6-monatigen doppelblinden Studienzeitraumes trat in jeder Behandlungsgruppe nur ein Todesfall auf, daher können keine Schlussfolgerungen hinsichtlich des Überlebens gezogen werden.

Langzeit-Daten wurden von allen 173 Patienten erhoben, die mit Bosentan in der kontrollierten Phase der EARLY-Studie behandelt wurden und/oder in ihrer offenen Verlängerungsstudie von Placebo auf Bosentan umgestellt wurden. Die mittlere Dauer der Bosentan-Exposition betrug 3,6 ± 1,8 Jahre (Bereich bis 6,1 Jahre), wobei 73 % der Patienten für mindestens 3 Jahre und 62 % für mindestens 4 Jahre behandelt wurden. Während der offenen Verlängerungsstudie konnten die Patienten eine zusätzliche PAH Behandlung nach Bedarf bekommen. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde eine idiopathische oder erbliche PAH (61 %) diagnostiziert. Insgesamt 78 % der Patienten verblieb in WHO-Funktionsklasse II. Die Kaplan-Meier-Schätzungen für das Überleben waren 90 % und 85 % nach einer Behandlungsdauer mit Bosentan von 3 bzw. 4 Jahren. Zu den gleichen Zeitpunkten waren 88 % und 79 % der Patienten ohne Verschlechterung ihrer PAH (definiert als Gesamtmortalität, Lungentransplantation, atriale Septostomie oder Beginn einer intravenösen oder subkutanen Prostanoid-Behandlung). Der relative Beitrag einer früheren Placebo-Behandlung in der doppelblinden Phase sowie einer Begleitmedikationen während der offenen Verlängerungsperiode, sind unbekannt.

In einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie (AC-052-405 [BREATHE-5]) wurden Patienten in der WHO-Funktionsklasse III mit PAH in Assoziation mit angeborenen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie 4 Wochen lang mit zweimal täglich 62,5 mg Bosentan behandelt, dann weitere 12 Wochen mit zweimal täglich 125 mg (n = 37, wobei bei 31 ein bidirektionaler Shunt, überwiegend Rechts-Links, vorlag). Der primäre Endpunkt der Studie bestand darin, zu zeigen, dass Bosentan die bestehende Hypoxämie nicht verschlechtert. Nach 16 Wochen verbesserte sich die mittlere Sauerstoffsättigung in der Bosentan-Gruppe um 1,0 % (95 % KI –0,7 % − 2,8 %) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (n = 17), was zeigt, dass Bosentan die Hypoxämie nicht negativ beeinflusste. In der Bosentan-Gruppe kam es zu einer signifikanten Abnahme des mittleren pulmonal vaskulären Widerstandes (am ausgeprägtesten war dieser Effekt in der Subgruppe der Patienten mit bidirektionalem intrakardialen Shunt). Nach 16 Wochen betrug die mittlere Placebo-korrigierte Steigerung der 6-Minuten-Gehstrecke 53 Meter (p = 0,0079), was eine Verbesserung der Belastbarkeit widerspiegelt. Sechsundzwanzig Patienten haben in der 24-wöchigen offenen Verlängerungsphase (AC-052-409) der BREATHE-5 Studie weiterhin Bosentan erhalten (mittlere Behandlungsdauer = 24,4 ± 2,0 Wochen) und die Wirksamkeit wurde im Allgemeinen beibehalten.

16 Patienten mit PAH in Assoziation mit HIV-Infektion (WHO-Funktionsklasse III) wurden in einer offenen nicht-vergleichenden Studie (AC-052-362 [BREATHE-4]) 4 Wochen lang mit zweimal täglich 62,5 mg Bosentan und anschließend für weitere 12 Wochen mit zweimal täglich 125 mg Bosentan behandelt. Nach 16-wöchiger Behandlung war die Belastbarkeit verglichen mit den Ausgangswerten signifikant verbessert: die mittlere Steigerung der 6-Minuten-Gehstrecke betrug 91,4 Meter im Vergleich zum Ausgangswert von durchschnittlich 332,6 Metern (p < 0,001) bei Studienbeginn. Es können keine formalen Schlüsse hinsichtlich des Einflusses von Bosentan auf die Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie gezogen werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Es liegen keine Studien vor, die eine günstige Auswirkung für eine STAYVEER-Behandlung auf das Überleben von Patienten untersucht haben. Allerdings wurde langfristig der Vitalstatus und damit das Überleben von allen 235 mit Bosentan behandelten Patienten der zwei Placebo-kontrollierten Zulassungsstudien (AC-052-351 und AC-052-352) sowie ihren entsprechenden offenen Verlängerungsstudien dokumentiert. Die mittlere Behandlungsdauer mit Bosentan betrug bei diesen Patienten 1,9 ± 0,7 Jahre (Minimaldauer: 0,1 Jahr; Maximaldauer: 3,3 Jahre). Durchschnittlich wurden die Patienten für 2 ± 0,6 Jahre beobachtet. Die Mehrzahl der Patienten hatte eine primäre pulmonal arterielle Hypertonie (72 %) und fiel in die WHO-Funktionsklasse III (84 %). Bei der Gesamtheit dieser Patienten betrug die Kaplan-Meier-Überlebensrate 93 % bzw. 84 % nach einjähriger bzw. zweijähriger Behandlung mit Bosentan. Bei Patienten mit PAH in Assoziation mit systemischer Sklerose war dieser Wert geringer. Die berechnete Überlebensrate könnte durch eine Initiierung einer Behandlung mit Epoprostenol bei 43/235 Patienten beeinflusst worden sein.

Studien bei Kindern mit pulmonal arterieller Hypertonie

BREATHE-3 (AC-052-356)
Bosentan-Filmtabletten wurden in einer offenen, unkontrollierten Studie bei 19 pädiatrischen Patienten mit PAH im Alter von 3 bis 15 Jahren untersucht. Diese Studie war primär als pharmakokinetische Studie angelegt (siehe Abschnitt 5.2). Die Patienten hatten primäre pulmonale Hypertonie (10 Patienten) oder PAH in Assoziation mit einem angeborenen Herzfehler (9 Patienten) und waren bei Behandlungsbeginn in WHO-Funktionsklasse II (n = 15; 79 %) oder WHO-Funktionsklasse III (n = 4; 21 %). Die Patienten wurden in drei Körpergewichtsgruppen eingeteilt und über 12 Wochen mit einer Dosis von etwa 2 mg/kg zweimal täglich behandelt. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns erhielt bereits die Hälfte der Patienten in jeder Gruppe intravenöses Epoprostenol. Die Epoprostenol-Dosis blieb während der Studiendauer konstant.

Hämodynamische Parameter wurden bei 17 Patienten erfasst. Der Herzindex stieg in Bezug auf den Ausgangswert im Mittel um 0,5 l/min/m² an, der mittlere pulmonale arterielle Druck nahm um 8 mmHg, der PVR nahm um 389 $dyn \cdot s \cdot cm^{-5}$ ab. Die Verbesserungen der hämodynamischen Parameter in Bezug auf den

Ausgangswert traten mit oder ohne gleichzeitige Verabreichung von Epoprostenol ein. Die Veränderungen der Belastungstest-Parameter in Woche 12 waren in Bezug auf den Ausgangswert sehr variabel und erreichten keine statistische Signifikanz.

FUTURE-1/2 (AC-052-365/AC-052-367)
FUTURE-1 war eine offene, unkontrollierte Studie, die mit der Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei einer Erhaltungsdosis von 4 mg/kg zweimal täglich bei 36 Patienten, die zwischen 2 und 11 Jahre alt waren, durchgeführt wurde. Die Studie wurde zunächst als eine pharmakokinetische Studie geplant (siehe Abschnitt 5.2). Zu Beginn der Studie hatten die Patienten idiopathische (31 Patienten [86 %]) oder familiäre (5 Patienten [14 %]) PAH und waren in der WHO-Funktionsklasse II (n = 23; 64 %) oder Klasse III (n = 13; 36 %). In der FUTURE-1-Studie betrug die Behandlungsdauer im Median 13,1 Wochen (8,4 bis 21,1 Wochen). Bei 33 Patienten wurde die Behandlung mit Bosentan-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zweimal täglich 4 mg/kg in der unkontrollierten FUTURE-2-Verlängerungsphase über eine mediane Gesamtbehandlungsdauer von 2,3 Jahren (0,2 bis 5,0 Jahren) fortgesetzt. Zu Beginn der FUTURE-1-Studie nahmen 9 Patienten Epoprostenol. Neun Patienten wurden neu auf PAH-spezifische Arzneimittel während der Studie eingestellt. Die Kaplan-Meier-Schätzung für die Ereignisfreiheit bezüglich einer Verschlechterung der PAH (Tod, Lungentransplantation oder Hospitalisierung infolge Verschlechterung der PAH) betrug nach 2 Jahren 78,9 %. Die Kaplan-Meier-Schätzung für das Gesamtüberleben betrug 91,2 % nach 2 Jahren.

FUTURE-3 (AC-052-373)
In dieser offenen, randomisierten Studie mit der 32 mg Bosentan-Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wurden 64 Kinder mit stabiler PAH im Alter von 3 Monaten bis 11 Jahren über 24-Wochen randomisiert mit Bosentan zweimal täglich 2 mg/kg (n = 33) oder dreimal täglich 2 mg/kg (n = 31) behandelt. 43 Kinder (67,2 %) waren zwischen 2 und 11 Jahre, 15 (23,4 %) zwischen 1 und 2 Jahre und 6 (9,4 %) zwischen 3 Monaten und 1 Jahr alt. Die Studie wurde primär als eine pharmakokinetische Studie geplant (siehe Abschnitt 5.2) und Wirksamkeitsendpunkte waren rein exploratorisch. Die Ätiologien der PAH, nach Dana-Point-Klassifikation, waren: idiopathische PAH (46 %), hereditäre (vererbbare) PAH (3 %), PAH in Assoziation mit korrigierender Herzchirurgie (38 %) und PAH bei angeborenen Herzfehlern, in Assoziation mit systemisch-pulmonalen Shunts, einschließlich Eisenmenger-Syndrom (13 %). Zu Beginn der Studienbehandlung waren die pädiatrischen Patienten in der WHO-Funktionsklasse I (n = 19; 29 %), Klasse II (n = 27; 42 %) oder Klasse III (n = 18; 28 %). Bei Studieneintritt waren die Patienten mit PAH-Arzneimitteln vorbehandelt (am häufigsten Monotherapie mit Phosphodiesterase Typ-5-Hemmer [Sildenafil; 35,9 %], Monotherapie mit Bosentan [10,9 %] bzw. mit einer Kombination von Bosentan, Iloprost und Sildenafil [10,9 %]); sie setzten ihre PAH-Behandlung während der Studie fort.

Zu Studienbeginn hatten weniger als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten nur Behandlung mit Bosentan (45,3 % = 29/64) ohne Kombination mit anderen PAH-Arzneimitteln. 40,6 % (26/64) der Patienten blieben während der 24-wöchigen Studie bei der Bosentan-Monotherapie ohne Verschlechterung der PAH. Die Analyse der Gesamtpopulation der Studie (64 Patienten) zeigte, dass zumindest die Mehrheit der Patienten, beruhend auf der Bewertung der nicht auf Kinder ausgerichteten WHO-Funktionsklasse (97 % bei zweimal täglicher, 100 % bei dreimal täglicher Dosierung) und auf dem klinischen Gesamteindruck des Arztes (94 % bei zweimal täglicher, 93 % bei dreimal täglicher Dosierung), während der Behandlungsperiode stabil blieb (d. h. ohne Verschlechterung). Die Kaplan-Meier-Schätzung für die Ereignisfreiheit bezüglich einer Verschlechterung der PAH (Tod, Lungentransplantation oder Hospitalisierung infolge PAH Verschlechterung) betrug nach 24 Wochen 96,9 % in der zweimal täglich bzw. 96,7 % in der dreimal täglich behandelten Gruppe.

Es gab keinen Beweis für einen klinischen Vorteil der Dosierung von dreimal täglich 2 mg/kg im Vergleich zu zweimal täglich 2 mg/kg.

Studie bei Neugeborenen mit persistierender pulmonaler Hypertonie des Neugeborenen (PPHN)

FUTURE-4 (AC-052-391)
Die Studie war eine doppelblinde, Placebo-kontrollierte, randomisierte Studie bei Früh- oder Neugeborenen (Gestationsalter 36-42 Wochen) mit PPHN. Patienten mit suboptimaler Reaktion auf inhaliertes Stickstoffmonoxid (iNO) trotz einer Beatmung von mindestens 4 Stunden wurden zusätzlich mit Bosentan-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zweimal täglich in einer Dosierung von 2 mg/kg (n = 13) oder Placebo (n = 8) über Magensonde bis zur vollständigen iNO-Beatmungsentwöhnung oder bis zum Therapieversagen (definiert als Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung [ECMO] oder Initiierung eines alternativen pulmonalen Vasodilatators) maximal 14 Tage lang behandelt.

Die mittlere Behandlungsexposition während der Studie betrug in der Bosentan-Gruppe 4,5 Tage (0,5 bis 10,0 Tage) und in der Placebo-Gruppe 4,0 Tage (2,5 bis 6,5 Tage).

Die Ergebnisse zeigten keinen zusätzlichen Nutzen von Bosentan in dieser Population:
- Die mittlere Zeit bis zur vollständigen iNO-Beatmungsentwöhnung betrug 3,7 Tage (95 % Konfidenzintervall [KI] 1,17; 6,95) unter Bosentan und 2,9 Tage (95 % KI 1,26; 4,23) unter Placebo (p = 0,34).
- Die mittlere Zeit bis zur vollständigen Entwöhnung von der mechanischen Beatmung betrug 10,8 Tage (95 % KI 3,21; 12,21 Tage) unter Bosentan und 8,6 Tage (95 % KI 3,71; 9,66 Tage) unter Placebo (p = 0,24).
- Bei einem Patienten aus der Bosentan-Gruppe trat ein Therapieversagen (definiert als Notwendigkeit für ECMO laut Protokoll) auf, das basierend auf steigenden Oxygenierungs-Index-Werten innerhalb von 8 h nach der ersten Gabe der Studienmedikation festgestellt wurde. Der Patient erholte sich innerhalb der Nachbeobachtungszeit von 60 Tagen.

Kombination mit Epoprostenol

Die Kombination von Bosentan und Epoprostenol wurde in zwei Studien untersucht: AC-052-355 (BREATHE-2) und AC-052-356 (BREATHE-3). Bei AC-052-355 handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie mit Bosentan vs. Placebo, an der 33 Patienten mit schwerer PAH teilnahmen, die gleichzeitig Epoprostenol erhielten. Bei AC-052-356 handelte es sich um eine offene, unkontrollierte Studie. Während der 12-wöchigen Studie erhielten 10 der 19 pädiatrischen Patienten gleichzeitig Bosentan und Epoprostenol. Das Sicherheitsprofil der Kombination unterschied sich nicht von dem für die jeweiligen Einzelsubstanzen erwarteten Sicherheitsprofil, und die Kombinationstherapie wurde von Kindern und Erwachsenen gut vertragen. Die klinische Wirksamkeit der Kombination konnte noch nicht belegt werden.

Systemische Sklerose mit bestehenden digitalen Ulzerationen

Es wurden zwei multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien an 122 (Studie AC-052-401 [RAPIDS-1]) und 190 (Studie AC-052-331 [RAPIDS-2]) erwachsenen Patienten mit systemischer Sklerose und digitalen Ulzerationen (entweder bestehende digitale Ulzerationen oder anamnestisch bekannte digitale Ulzerationen innerhalb des vorangehenden Jahres) durchgeführt. In der Studie AC-052-331 mussten die Patienten mindestens ein kürzlich aufgetretenes digitales Ulkus aufweisen. In beiden Studien zusammen litten 85 % der Patienten zu Studienbeginn (Baseline) an aktiven digitalen Ulzerationen. Nach der 4-wöchigen Einleitungstherapie mit zweimal täglich 62,5 mg Bosentan betrug die untersuchte Erhaltungsdosis in beiden Studien zweimal täglich 125 mg. Die doppelblinde Behandlungsphase betrug in der Studie AC-052-401 16 Wochen und in Studie AC-052-331 24 Wochen.

Basistherapien für systemische Sklerose und digitale Ulzerationen waren erlaubt, wenn deren Dosierungen im Verlauf des Monats vor Beginn der Behandlung sowie während des doppelblinden Studienabschnitts konstant blieben.

In beiden Studien war die Gesamtzahl neuer digitaler Ulzerationen während der Behandlungsperiode als primärer Endpunkt definiert. Während der Therapiedauer führte die Behandlung mit Bosentan gegenüber Placebo zu einer geringeren Anzahl neuer digitaler Ulzerationen. In der Studie AC-052-401 entwickelten die Patienten in der Bosentan-Gruppe während der 16-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase durchschnittlich 1,4 neue digitale Ulzerationen, verglichen mit 2,7 neuen digitalen Ulzerationen in der Placebo-Gruppe ($p = 0,0042$). In der Studie AC-052-331 betrugen die korrespondierenden Werte während der 24-wöchigen, doppelblinden Behandlungsphase 1,9 bzw. 2,7 neue digitale Ulzerationen ($p = 0,0351$). Im Verlauf beider Studien kam es bei den mit Bosentan behandelten Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe seltener zur Entwicklung multipler neuer digitaler Ulzerationen; darüber hinaus verging bei diesen Patienten mehr Zeit bis zum Auftreten der einzelnen neuen digitalen Uzeration als in der Placebo-Gruppe. Der Effekt von Bosentan auf die Verminderung der Anzahl neuer digitaler Ulzerationen war bei Patienten mit multiplen digitalen Ulzerationen stärker ausgeprägt.

In beiden Studien wurde kein Einfluss von Bosentan auf die Abheilungsdauer der digitalen Ulzerationen beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Bosentan wurde hauptsächlich an gesunden Probanden untersucht. Limitierte Daten von Patienten zeigen, dass die systemische Verfügbarkeit von Bosentan bei erwachsenen Patienten mit PAH etwa zweimal höher ist als bei gesunden erwachsenen Probanden.

Bei gesunden Erwachsenen hat Bosentan eine dosis- und zeitabhängige Pharmakokinetik. Clearance und Verteilungsvolumen nehmen mit ansteigenden intravenösen Dosen ab und steigen im weiteren zeitlichen Verlauf an. Nach oraler Verabreichung ist die systemische Verfügbarkeit bis zu 500 mg proportional zur Dosis. Bei höheren oralen Dosen steigen C_{max} und AUC unterproportional zur Dosis an.

Resorption

Bei gesunden Probanden beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Bosentan ungefähr 50 %. Sie wird durch Nahrungsmittel nicht beeinträchtigt. Die maximalen Plasmakonzentrationen werden nach 3-5 Stunden erreicht.

Verteilung

Bosentan wird stark (> 98 %) an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Albumin. Bosentan dringt nicht in Erythrozyten ein.

Das Verteilungsvolumen (V_{ss}) von ungefähr 18 Litern wurde nach intravenöser Verabreichung von 250 mg bestimmt.

Biotransformation und Elimination

Nach intravenöser Verabreichung einer Einzeldosis von 250 mg beträgt die Clearance 8,2 l/h. Die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 5,4 Stunden.

Nach wiederholter Gabe gehen die Plasmakonzentrationen allmählich auf 50-65 % der Konzentrationen nach einmaliger Gabe zurück. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf eine Autoinduktion der Stoffwechselenzyme der Leber zurückzuführen. Steady-state-Bedingungen werden innerhalb von 3 bis 5 Tagen erreicht.

Bosentan wird nach hepatischer Metabolisierung in der Leber durch die Cytochrom P450-Isoenzyme CYP3A4 und CYP2C9 durch biliäre Exkretion ausgeschieden. Weniger als 3 % einer oral verabreichten Dosis finden sich im Urin.

Bosentan bildet drei Metaboliten, von denen nur einer pharmakologisch aktiv ist. Dieser Metabolit wird überwiegend unverändert über die Galle ausgeschieden. Bei erwachsenen Patienten ist die systemische Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten größer als bei gesunden Probanden. Bei Patienten mit Hinweisen auf das Vorliegen einer Cholestase kann die systemische Verfügbarkeit des aktiven Metaboliten erhöht sein.

Bosentan ist ein Induktor von CYP2C9 und CYP3A4, möglicherweise auch von CYP2C19 und P-Glykoprotein. *In vitro* hemmt Bosentan in Hepatozyten-Kulturen die Gallensalz-Export-Pumpe.

In-vitro-Daten zeigten, dass Bosentan keinen relevanten inhibitorischen Effekt auf die untersuchten CYP-Isoenzyme (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4) hat. Daher ist nicht zu erwarten, dass Bosentan zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen der durch diese Isoenzyme verstoffwechselten Arzneimittel führt.

Pharmakokinetik bei besonderen Populationen

Aufgrund der untersuchten Aspekte jedes einzelnen Parameters ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Bosentan bei Erwachsenen in relevantem Umfang durch Geschlecht, Körpergewicht, Rasse oder Alter beeinflusst wird.

Kinder

Die Pharmakokinetik bei pädiatrischen Patienten wurde in 4 klinischen Studien (BREATHE-3, FUTURE-1, FUTURE-3 und FUTURE-4; siehe Abschnitt 5.1) untersucht. Aufgrund der begrenzten Daten bei Kindern unter 2 Jahren bleibt die Pharmakokinetik in dieser Altersklasse nicht gut charakterisiert.

Die Studie AC-052-356 (BREATHE-3) untersuchte die Pharmakokinetik nach Verabreichung von Einzel- und Mehrfachdosen der Bosentan-Filmtablette bei 19 Kindern im Alter von 3 bis 15 Jahren mit PAH, die auf Basis ihres Körpergewichts mit Dosen von 2 mg/kg zweimal täglich therapiert wurden. In dieser Studie nahm die systemische Verfügbarkeit von Bosentan über die Zeit so ab, wie es von den Enzym-induzierenden Eigenschaften von Bosentan bekannt ist. Die mittleren AUC (CV %)-Werte von Bosentan bei pädiatrischen Patienten, die mit zweimal täglich 31,25 mg, 62,5 mg oder 125 mg behandelt wurden, lagen jeweils bei 3 496 (49), 5 428 (79) und 6 124 (27) ng h/ml und waren niedriger als der Wert von 8 149 (47) ng·h/ml, der bei erwachsenen Patienten mit PAH, die zweimal täglich 125 mg erhielten, beobachtet wurde. Im Steady-state betrug die systemische Verfügbarkeit bei pädiatrischen Patienten in den Gewichtsgruppen mit 10-20 kg, 20-40 kg und > 40 kg im Vergleich zur systemischen Verfügbarkeit bei Erwachsenen 43 %, 67 % bzw. 75 %.

In der Studie AC-052-365 (FUTURE-1) erhielten 36 Kinder mit PAH im Alter von 2-11 Jahren Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Es wurde keine lineare Dosisabhängigkeit beobachtet. Im Steady-State waren die Plasmakonzentrationen von Bosentan und die AUC_τ nach oraler Gabe von 2 und 4 mg/kg ähnlich (AUC_τ: 3 577 ng h/ml und 3 371 ng h/ml bei zweimal täglich 2 mg/kg bzw. zweimal täglich 4 mg/kg). Die durchschnittliche Exposition gegenüber Bosentan entsprach bei diesen Kindern etwa der Hälfte der Exposition bei Erwachsenen bei einer Erhaltungsdosis von 125 mg zweimal täglich, zeigte aber eine beträchtliche Überlappung mit den Expositionen bei Erwachsenen.

In der Studie AC-052-373 (FUTURE-3) mit den Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen war die Exposition von Bosentan bei den zweimal täglich mit 2 mg/kg behandelten Patienten vergleichbar mit der Bosentan-Exposition in der FUTURE-1-Studie. In der Gesamtpopulation (n = 31) ergab die Dosierung von zweimal täglich 2 mg/kg eine tägliche Exposition von 8 535 ng h/ml; AUC_τ war 4 268 ng h/ml (CV: 61 %). Bei Patienten zwischen 3 Monaten und 2 Jahren war die tägliche Exposition 7 879 ng h/ml; AUC_τ war 3 939 ng h/ml (CV: 72 %). Bei Patienten zwischen 3 Monaten und 1 Jahr (n = 2) war AUC_τ 5 914 ng h/ml (CV: 85 %) und bei Patienten zwischen 1 und 2 Jahren (n = 7) war AUC_τ 3 507 ng h/ml (CV: 70 %). Bei den Patienten über 2 Jahre (n = 22) erreichte die tägliche Exposition

8 820 ng h/ml; AUC_{τ} war 4 410 ng h/ml (CV: 58 %). Die Dosierung von Bosentan dreimal täglich 2 mg/kg erhöhe die Exposition nicht. Die tägliche Exposition betrug 7 275 ng h/ml (CV: 83 %, n = 27).

Die Ergebnisse der Studien BREATHE-3, FUTURE-1 und FUTURE-3 zeigen, dass bei der Behandlung von Kindern mit Bosentan bereits bei niedrigeren Dosen ein Plateau im Vergleich zu Erwachsenen erreicht wird und dass Dosierungen über 2 mg/kg zweimal täglich (4 mg/kg zweimal täglich oder 2 mg/kg dreimal täglich) bei Kindern nicht zu einer erhöhten Exposition gegenüber Bosentan führen.

In der Studie AC-052-391 (FUTURE-4), die bei Neugeborenen durchgeführt wurde, stiegen die Bosentan-Konzentrationen im ersten Dosisintervall langsam und kontinuierlich an, was in einer geringen Exposition (AUC_{0-12} in Vollblut: 164 ng·h/ml, n = 11) resultierte. Im Steady-state betrug die AUC_{τ} in Vollblut 6 165 ng h/ml (CV: 133 %, n = 7), was vergleichbar mit der bei erwachsenen PAH-Patienten beobachteten Exposition war, die zweimal täglich 125 mg erhalten hatten, wobei das Blut/Plasma-Verteilungsverhältnis von 0,6 berücksichtigt wurde.

Die Auswirkungen dieser Befunde auf die Hepatotoxizität sind nicht bekannt. Das Geschlecht sowie die gleichzeitige intravenöse Verabreichung von Epoprostenol hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Bosentan.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) wurden keine relevanten Veränderungen in der Pharmakokinetik beobachtet. Bei Patienten war die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im Fließgleichgewicht (steady-state AUC) von Bosentan 9 % höher und die des aktiven Metaboliten, Ro 48-5033, 33 % höher als bei gesunden Probanden.

Die Wirkung einer mäßig eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) auf die Pharmakokinetik von Bosentan und seinem primären Metaboliten Ro 48-5033 wurde in einer Studie mit 5 Patienten mit pulmonaler Hypertonie in Assoziation mit portaler Hypertension (Pfortaderhochdruck) und Leberfunktionsstörung der Child-Pugh-Klasse B sowie mit 3 Patienten mit PAH anderer Ursachen und normaler Leberfunktion, untersucht. Bei den Patienten mit Child-Pugh-Klasse B-Leberfunktionsstörung betrug die mittlere (95 % KI) steady-state AUC von Bosentan 360 (212-613) ng h/ml, d. h. 4,7 mal höher und die mittlere steady-state AUC des aktiven Metaboliten Ro 48-5033 betrug 106 (58,4-192) ng h/ml, d. h. 12,4 mal höher als bei den Patienten mit normaler Leberfunktion (Bosentan: mittlere [95 % KI] AUC: 76,1 [9,07-638] ng h/ml; Ro 48-5033: mittlere [95 % KI] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng h/ml). Obwohl die Zahl der eingeschlossenen Patienten begrenzt war und die Patienten eine hohe Variabilität aufwiesen, zeigen diese Daten eine deutliche Zunahme der Exposition gegenüber Bosentan und seinem primären Metaboliten Ro 48-5033 bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B).

Die Pharmakokinetik von Bosentan wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen der Child-Pugh-Klasse C nicht untersucht. STAYVEER ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 15-30 ml/min) sanken die Plasmakonzentrationen von Bosentan um ca. 10 %. Im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion waren bei diesen Patienten die Plasmakonzentrationen der Bosentan-Metaboliten auf ungefähr das Doppelte erhöht. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegt keine spezifische klinische Erfahrung bei Dialyse-Patienten vor. Aufgrund der physikalisch-chemischen Eigenschaften und des hohen plasmaproteingebundenen Anteils ist nicht davon auszugehen, dass Bosentan durch Dialyse in signifikantem Ausmaß aus der systemischen Zirkulation entfernt wird (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Im Mausmodell ergab eine zweijährige Kanzerogenitätsstudie bei Plasmakonzentrationen, die 2- bis 4-fach über den Plasmakonzentrationen bei human-therapeutischer Dosis lagen, einen Anstieg der kombinierten Inzidenz von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen bei männlichen, nicht jedoch bei weiblichen Mäusen. Im Rattenmodell führte die orale Verabreichung von Bosentan über zwei Jahre bei männlichen, nicht jedoch bei weiblichen Ratten zu einem geringen, signifikanten Anstieg der kombinierten Inzidenz von follikulären Adenomen und Karzinomen der Schilddrüse. Die dabei verwendeten Plasmakonzentrationen lagen 9- bis 14-fach über den Plasmakonzentrationen, die bei human-therapeutischer Dosis erreicht werden. Genotoxische Untersuchungen mit Bosentan verliefen negativ. Bei Ratten gab es Hinweise auf leichte Schilddrüsenhormonstörungen durch Bosentan. Allerdings gab es keine Hinweise, dass Bosentan bei Menschen die Schilddrüsenfunktion beeinträchtigt (Thyroxin, TSH).

Die Wirkung von Bosentan auf die mitochondriale Funktion ist nicht bekannt.

Bosentan hat sich bei Ratten mit Plasmaspiegeln, die über dem 1,5-Fachen der Plasmakonzentrationen nach human-therapeutischer Dosis lagen, als teratogen erwiesen. Teratogene Wirkungen, einschließlich Missbildungen von Kopf und Gesicht sowie der großen Gefäße, waren dosisabhängig. Die Ähnlichkeiten zwischen den mit anderen ET-Rezeptor-Antagonisten beobachteten Missbildungen und denen von ET-Knock-out-Mäusen weisen auf einen Klasseneffekt hin. Bei Frauen im gebärfähigen Alter müssen entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.6).

Die Entwicklung einer Tubulusatrophie in den Hoden sowie eine Beeinträchtigung der Fertilität wurden mit der Langzeitgabe von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten bei Nagetieren in Verbindung gebracht.

Bei Fertilitätsstudien mit männlichen und weiblichen Ratten konnten keine Auswirkungen auf Spermienzahl, -motilität und -vitalität oder auf Paarungsverhalten und Fruchtbarkeit bei 21- bzw. 43-fachen Plasmakonzentrationen im Vergleich zum erwarteten human-therapeutischen Bereich beobachtet werden. Es gab auch keine unerwünschten Wirkungen auf die Entwicklung des Embryos vor der Implantation oder auf die Implantation selbst.

Eine leicht erhöhte Inzidenz einer Atrophie der Hodentubuli wurde bei Ratten beobachtet, denen oral Bosentan in einer so geringen Dosis wie 125 mg/kg/Tag (das ca. 4-Fache der maximalen empfohlenen Humandosis [MRHD] und der niedrigsten getesteten Dosierung) zwei Jahre lang gegeben wurde aber nicht bei Gabe einer höheren Dosierung bis zu 1 500 mg/kg/Tag (das etwa 50-Fache der MRHD) über 6 Monate. In einer Toxizitätsstudie bei Jungtieren von Ratten, die vom Tag 4 nach der Geburt bis zum Erwachsenenalter behandelt wurden, wurde verringertes absolutes Gewicht der Hoden und Nebenhoden sowie eine reduzierte Anzahl Spermien in den Nebenhoden nach dem Absetzen beobachtet. Der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) betrug das 21-Fache (am Tag 21 nach der Geburt) bzw. das 2,3-Fache (am Tag 69 nach der Geburt) der humantherapeutischen Exposition.

Allerdings wurden keine Effekte auf die allgemeine Entwicklung, das Wachstum, die sensorische und kognitive Funktion sowie die Reproduktionsleistung bei Jungtieren mit dem 7-Fachen (bei männlichen Ratten) und dem 19-Fachen (bei weiblichen Ratten) der humantherapeutischen Dosis am Tag 21 nach der Geburt festgestellt. Im Erwachsenenalter (Tag 69 nach der Geburt) wurden keine Effekte von Bosentan bei dem 1,3-Fachen (Männchen) bzw. dem 2,6-Fachen (Weibchen) der therapeutischen Exposition bei Kindern mit PAH festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Maisstärke
Vorverkleisterte Stärke
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Povidon
Glyceroldibehenat (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:
Hypromellose
Triacetin
Talkum
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Ethylcellulose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre
Für weiße hochdichte Polyethylenflaschen: Nach Anbruch innerhalb von 30 Tagen aufbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blister:
Nicht über 25 °C lagern.

Für weiße hochdichte Polyethylenflaschen:
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

STAYVEER 62,5 mg Filmtabletten
PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blister mit 14 Filmtabletten.
Die Packungen enthalten 56 oder 112 Tabletten.

Weiße hochdichte Polyethylenflaschen mit einem Silikagel-Trockenmittel mit 56 Filmtabletten.
Kartons enthalten 56 Filmtabletten.

STAYVEER 125 mg Filmtabletten
PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blister mit 14 Filmtabletten.
Die Packungen enthalten 56 oder 112 Filmtabletten.

Weiße hochdichte Polyethylenflaschen mit einem Silikagel-Trockenmittel mit 56 Filmtabletten.
Die Packungen enthalten 56 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

STAYVEER 62,5 mg Filmtabletten
EU/1/13/832/001
EU/1/13/832/003
EU/1/13/832/005

STAYVEER 125 mg Filmtabletten
EU/1/13/832/002
EU/1/13/832/004
EU/1/13/832/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. Juni 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Januar 2018

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur: https://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, die für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs einschließlich Berichten über die Leberfunktion für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und im Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten, Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Das Schulungsprogramm besteht aus einer Patientenkarte mit Warnhinweisen, die beim Patienten verbleiben soll. Das allgemeine Ziel der Patientenkarte mit Warnhinweisen ist die Aufklärung der Patienten über wichtige Sicherheitsinformationen, die ihnen vor und während der Behandlung mit Stayveer bekannt sein müssen.

Die Patientenkarte mit Warnhinweisen, die als Bestandteil der Produktpackung zur Verfügung gestellt wird, hat zum Ziel:

- Patienten hinsichtlich der Notwendigkeit regelmäßiger Blutuntersuchungen zur Überwachung der Leberfunktion zu sensibilisieren.
- Patientinnen im gebärfähigen Alter bezüglich wirksamer empfängnisverhütender Maßnahmen zu informieren, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
UMKARTON MIT 56 und 112 TABLETTEN

UMKARTON / BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

STAYVEER 62,5 mg Filmtabletten
Bosentan

2. WIRKSTOFFE

Jede Filmtablette enthält 62,5 mg Bosentan (als 1 H_2O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Filmtabletten
112 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 ºC lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

stayveer 62,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
UMKARTON MIT 56 und 112 TABLETTEN

UMKARTON / BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

STAYVEER 125 mg Filmtabletten
Bosentan

2. WIRKSTOFFE

Jede Filmtablette enthält 125 mg Bosentan (als 1 H_2O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Filmtabletten
112 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 25 ºC lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

stayveer 125 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
KARTON MIT 56 TABLETTEN

UMKARTON & FLASCHENETIKETT/FLASCHEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

STAYVEER 62,5 mg Filmtabletten
Bosentan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 62,5 mg Bosentan (als 1 H_2O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Trockenmittel nicht einnehmen.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Nach Anbruch innerhalb von 30 Tagen aufbrauchen.

Geöffnet am:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/832/005

13. CHARGENNUMMER

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT (GILT NUR FÜR UMKARTON)

stayveer 62,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE (GILT NUR FÜR UMKARTON)

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT (GILT NUR FÜR UMKARTON)

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS KARTON MIT 56 TABLETTEN

UMKARTON & FLASCHENETIKETT/FLASCHEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

STAYVEER 125 mg Filmtabletten
Bosentan

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 125 mg Bosentan (als 1 H_2O).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Trockenmittel nicht einnehmen.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Nach Anbruch innerhalb von 30 Tagen aufbrauchen.

Geöffnet am:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/832/006

13. CHARGENNUMMER

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT (GILT NUR FÜR UMKARTON)

stayveer 125 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE (GILT NUR FÜR UMKARTON)

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT (GILT NUR FÜR UMKARTON)

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

STAYVEER 62,5 mg Tabletten

Bosentan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Janssen-Cilag Int

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

STAYVEER 125 mg Tabletten

Bosentan

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Janssen-Cilag Int

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

PATIENTENKARTE MIT WARNHINWEISEN

((Front cover))

Wichtige Warnhinweise zur Anwendungssicherheit für Patienten, die STAYVEER (Bosentan) einnehmen

Diese Karte enthält wichtige Informationen zu STAYVEER. Bitte lesen Sie diese Karte sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme von STAYVEER beginnen.

Ihr Name: _____

Behandelnder Arzt: _____

Wenn Sie Fragen zu STAYVEER haben, kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt.

Janssen-Cilag International NV

((Back cover))

Empfängnisverhütung

Wenden Sie zurzeit Verhütungsmittel an?

☐ ja ☐ nein

Falls ja, notieren Sie bitte hier die Bezeichnungen:

_____

_____

Nehmen Sie diese Karte zu Ihrem nächsten Besuch bei Ihrem behandelnden Arzt oder Gynäkologen mit. Er wird Sie informieren, ob Sie zusätzliche oder andere Verhütungsmethoden benötigen.

((Inside 1))

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, lesen Sie diese Karte bitte sehr sorgfältig

Schwangerschaft

STAYVEER kann schädliche Auswirkungen auf die Entwicklung des Fötus haben. Daher dürfen Sie STAYVEER nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind. Sie dürfen während der Behandlung mit STAYVEER auch nicht schwanger werden.

Darüber hinaus kann es, wenn Sie an pulmonaler Hypertonie leiden, bei einer Schwangerschaft zu einer schwerwiegenden Verschlechterung Ihrer Krankheitssymptome kommen. Falls Sie vermuten, dass Sie schwanger sind, informieren Sie bitte Ihren behandelnden Arzt oder Gynäkologen.

Empfängnisverhütung

Eine Verhütung basierend auf Hormonen – wie orale Verhütungsmittel und Antibabypillen, Hormonspritzen, Implantate oder Verhütungspflaster – ist keine zuverlässige Methode, um eine Schwangerschaft bei mit STAYVEER behandelten Frauen zu verhindern. Sie müssen Barriere-Methoden – wie ein Kondom für die Frau, Diaphragma oder einen Verhütungs-Schwamm – zusätzlich zu irgendeinem dieser hormonalen Verhütungsmittel anwenden. Stellen Sie bitte sicher, dass Sie alle Ihre Fragen mit Ihrem behandelnden Arzt oder Gynäkologen besprechen. Füllen Sie bitte die Rückseite dieser Karte aus

((Inside 2))

Blutuntersuchung zur Leberfunktion

Bei einigen Patienten, die STAYVEER eingenommen haben, wurden veränderte Leberfunktionswerte festgestellt. Während der Behandlung mit STAYVEER wird Ihr Arzt Termine für regelmäßige Blutuntersuchungen ansetzen. Dabei wird überprüft, ob Veränderungen Ihrer Leberfunktion aufgetreten sind.

Denken Sie an die monatliche Blutuntersuchung zur Leberfunktion. Nach einer Dosiserhöhung wird ein zusätzlicher Test nach 2 Wochen durchgeführt.

Datum des ersten monatlichen Tests: _____

Termine für Ihre monatliche Blutuntersuchung zur Leberfunktion:

☐ Jan _____	☐ Mai _____	☐ Sep _____
☐ Feb _____	☐ Juni _____	☐ Okt _____
☐ März _____	☐ Juli _____	☐ Nov _____
☐ Apr _____	☐ Aug _____	☐ Dez _____

und bringen Sie diese Karte zu Ihrem nächsten Besuch bei Ihrem behandelnden Arzt oder Gynäkologen mit. Bei Ihnen sollte ein Schwangerschaftstest vor Beginn der STAYVEER-Therapie und monatlich während der Behandlung durchgeführt werden, auch wenn Sie glauben, dass Sie nicht schwanger sind. Datum des ersten monatlichen Schwangerschaftstests: _____	

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

STAYVEER 62,5 mg Filmtabletten
STAYVEER 125 mg Filmtabletten
Bosentan

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist STAYVEER und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von STAYVEER beachten?
3. Wie ist STAYVEER einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist STAYVEER aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist STAYVEER und wofür wird es angewendet?

STAYVEER Tabletten enthalten den Wirkstoff Bosentan, der das natürlich vorkommende Hormon namens Endothelin-1 (ET-1), das eine Verengung der Blutgefäße bewirkt, blockiert. Somit sorgt STAYVEER für eine Erweiterung der Blutgefäße und zählt zu der Arzneimittelklasse der „Endothelin-Rezeptor-Antagonisten".

STAYVEER wird angewendet zur Behandlung von:
- **pulmonal arterieller Hypertonie** (PAH). PAH ist eine Erkrankung mit starker Verengung der Blutgefäße in der Lunge (Lungenarterien), wodurch es zu einem erhöhten Blutdruck in den Gefäßen kommt, die das Blut vom Herzen in die Lunge transportieren. Dieser Druck verringert die Sauerstoffmenge, die in der Lunge ins Blut gelangen kann, wodurch körperliche Aktivität erschwert wird. STAYVEER erweitert die Lungenarterien und erleichtert es dem Herzen, das Blut in die Lunge zu pumpen. Dadurch sinkt der Blutdruck und die Symptome bessern sich.

STAYVEER wird zur Behandlung von Patienten mit PAH in der funktionellen Klasse III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Fähigkeit zur Ausübung körperlicher Aktivitäten) und der Symptomatik angewendet. Die „Klasse" bezieht sich auf den Schweregrad der Erkrankung. „Klasse III" bedeutet eine deutliche Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Gewisse Verbesserungen zeigten sich auch bei Patienten mit PAH der Klasse II. „Klasse II" bedeutet eine leichte Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Die PAH, bei der STAYVEER angewendet wird, kann:
- primär sein (unbekannter oder familiärer Ursache);
- als Folge von Sklerodermie (auch systemische Sklerose genannt, einer Krankheit mit abnormem Wachstum des Bindegewebes, das die Haut und andere Organe stützt) auftreten;
- durch kongenitale (angeborene) Herzfehler mit Shunts (abnormes Fließverhalten) auftreten, die einen abnormen Fluss von Blut durch Herz und Lunge verursachen.

- **Digitalen Ulzerationen:** (wunden Stellen an Fingern und Zehen) bei erwachsenen Patienten mit systemischer Sklerose. STAYVEER vermindert die Anzahl neu auftretender Geschwüre an Fingern oder Zehen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von STAYVEER beachten?

STAYVEER darf nicht eingenommen werden, wenn Sie

- **wenn Sie allergisch gegenüber Bosentan** oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- **wenn Sie eine Leberfunktionsstörung haben** (fragen Sie bitte Ihren Arzt),
- **wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten**, weil Sie keine wirksame und sichere Verhütungsmethode benutzen. Lesen Sie bitte die Informationen unter „Schwangerschaftstests" und „Verhütungsmittel" sowie „Einnahme von STAYVEER zusammen mit anderen Arzneimitteln",
- **wenn Sie mit Ciclosporin behandelt werden** (ein Arzneimittel, das nach einer Transplantation oder zur Behandlung der Schuppenflechte angewendet wird).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Arztuntersuchungen vor der Behandlung mit STAYVEER
Folgende Untersuchungen wird Ihr Arzt vor der Behandlung durchführen:

- Blutuntersuchungen zur Überprüfung Ihrer Leberfunktion
- Blutuntersuchungen zur Feststellung einer Anämie (niedriger Hämoglobinwert)
- Schwangerschaftstests, wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind
- Bei einigen Patienten, die STAYVEER einnehmen, wurden abnormale Leberfunktionstests und Anämie (niedriger Hämoglobinwert) festgestellt.

Arztuntersuchungen während der Behandlung mit STAYVEER
Bei einigen Patienten, die STAYVEER einnehmen, wurden veränderte Leberfunktionswerte und Anämie (niedrige Hämoglobinwerte) festgestellt. Während der Behandlung mit STAYVEER wird Ihr Arzt regelmäßige Blutuntersuchungen vornehmen. Dabei wird überprüft, ob Veränderungen Ihrer Leberfunktion und des Hämoglobinwerts aufgetreten sind.

Bitte ziehen Sie bei allen Untersuchungen Ihre Patientenkarte mit Warnhinweisen (in Ihrer Packung von STAYVEER-Tabletten) hinzu. Es ist wichtig, dass diese Blutuntersuchungen regelmäßig durchgeführt werden, solange Sie STAYVEER einnehmen. Wir empfehlen Ihnen, das Datum der letzten Untersuchung und Ihrer nächsten Untersuchung (fragen Sie Ihren Arzt nach dem Datum) in die Patientenkarte mit Warnhinweisen einzutragen. Das hilft Ihnen, sich an die Fälligkeit der nächsten Untersuchung zu erinnern.

Blutuntersuchungen zur Leberfunktion
Diese werden jeden Monat während der Behandlung mit STAYVEER durchgeführt. Nach einer Dosiserhöhung wird ein zusätzlicher Test nach 2 Wochen durchgeführt.

Blutuntersuchungen auf Anämie
Diese Untersuchungen werden während der ersten 4 Monate jeden Monat durchgeführt, danach alle 3 Monate, da Patienten, die STAYVEER einnehmen, eine Anämie bekommen können.

Wenn die Ergebnisse nicht im Normbereich liegen, wird Ihr Arzt gegebenenfalls die Dosis verringern oder die Behandlung mit STAYVEER beenden und weitere Untersuchungen durchführen, um der Ursache nachzugehen.

Kinder und Jugendliche
STAYVEER wird bei pädiatrischen Patienten mit systemischer Sklerose und digitalen Ulzerationen nicht empfohlen. Bitte siehe auch Abschnitt 3. „Wie ist STAYVEER einzunehmen".

Einnahme von STAYVEER zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben, oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen

- Ciclosporin (ein Arzneimittel, das nach Transplantationen oder zur Behandlung der Schuppenflechte angewendet wird). Dieses Arzneimittel darf nicht zusammen mit STAYVEER eingenommen werden.
- Sirolimus oder Tacrolimus (angewendet nach Transplantationen), da die gleichzeitige Anwendung mit STAYVEER nicht empfehlenswert ist.
- Glibenclamid (für Diabetes), Rifampicin (zur Behandlung von Tuberkulose), Fluconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen), Ketoconazol (zur Behandlung des Cushing-Syndroms) oder Nevirapin (bei HIV-Infektion), da die Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit STAYVEER nicht empfehlenswert ist.
- Andere Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion, da bei gleichzeitiger Anwendung mit STAYVEER eine angemessene Überwachung der Therapie erforderlich werden kann.
- Hormonale Verhütungsmittel, da sie als alleinige Verhütungsmethode nicht wirksam sind, wenn Sie STAYVEER einnehmen. In Ihrer Packung mit STAYVEER-Tabletten finden Sie eine Patientenkarte mit Warnhinweisen, die Sie sorgfältig lesen sollten. Ihr behandelnder Arzt und/oder Gynäkologe wird die für Sie geeignete Verhütungsmethode festlegen.
- Andere Medikamente zur Behandlung pulmonaler Hypertonie: Sildenafil und Tadalafil.
- Warfarin (ein Blutverdünnungsmittel).
- Simvastatin (zur Behandlung erhöhter Cholesterinwerte).

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
STAYVEER hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Allerdings kann STAYVEER Hypotonie (Abfall des Blutdrucks) mit Symptomen wie Benommenheit oder Beeinträchtigung des Sehvermögens verursachen und Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Wenn Sie sich daher während der Behandlung mit STAYVEER benommen fühlen oder den Eindruck haben, verschwommen zu sehen, dürfen Sie kein Fahrzeug führen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Frauen im gebärfähigen Alter
Nehmen Sie STAYVEER **nicht** ein, wenn Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen.

Schwangerschaftstests
STAYVEER kann das Ungeborene schädigen, wenn Sie vor Beginn oder während der Behandlung schwanger werden. Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, wird Ihr behandelnder Arzt Sie bitten, vor Beginn der Einnahme von STAYVEER und regelmäßig während der Behandlung Schwangerschaftstests durchzuführen.

Verhütungsmittel
Wenn Sie schwanger werden können, wenden Sie bitte eine sichere Verhütungsmethode (Empfängnisverhütung) an, während Sie STAYVEER einnehmen. Ihr behandelnder Arzt oder Gynäkologe wird Sie über wirksame und sichere Verhütungsmethoden während der Behandlung mit STAYVEER beraten. Da STAYVEER hormonale Verhütungsmittel (z. B. orale Verhütungsmittel, Hormonspritzen, Implantate oder Verhütungspflaster) wirkungslos machen kann, sind diese zur Schwangerschaftsverhütung allein nicht zuverlässig. Deshalb müssen Sie, wenn Sie hormonale Verhütungsmittel anwenden, zusätzlich eine Barriere-Methode verwenden (z. B. ein Kondom für die Frau, ein Diaphragma oder einen Verhütungs-Schwamm oder Ihr Partner muss ein Kondom benutzen). In Ihrer Packung mit STAYVEER-Tabletten finden Sie eine Patientenkarte mit Warnhinweisen für Patienten. Sie sollten diese Karte ausfüllen und zu Ihrem nächsten Arztbesuch mitnehmen, sodass Ihr behandelnder Arzt oder Gynäkologe beurteilen kann, ob Sie zusätzliche oder andere zuverlässige Verhütungsmethoden benötigen. Monatliche Schwangerschaftstests werden während der Einnahme von STAYVEER empfohlen, wenn Sie im gebärfähigen Alter sind.

Teilen Sie Ihrem Arzt unverzüglich mit, wenn Sie während der Behandlung mit STAYVEER schwanger geworden sind oder in naher Zukunft eine Schwangerschaft planen.

Stillzeit
Tracleer tritt in die Muttermilch über. Ihnen wird empfohlen, vor der Einnahme von STAYVEER abzustillen, da nicht bekannt ist, ob STAYVEER in der Muttermilch Ihrem Baby schaden kann. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Fertilität
Wenn Sie ein Mann sind und STAYVEER einnehmen, ist es möglich, dass dieses Arzneimittel Ihre Spermienzahl senken kann. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Ihre Fähigkeit ein Kind zu zeugen, beeinflusst werden könnte. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen oder Bedenken zu diesem Thema haben.

STAYVEER enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

3. Wie ist STAYVEER einzunehmen?

Die Behandlung sollte nur durch einen Arzt eingeleitet und überwacht werden, der in der Behandlung der PAH oder der systemischen Sklerose erfahren ist. Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Einnahme von STAYVEER zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
STAYVEER kann mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Empfohlene Dosierung

Erwachsene
In den ersten 4 Wochen wird die Behandlung von Erwachsenen normalerweise mit 1 Tablette mit 62,5 mg zweimal täglich (morgens und abends) eingeleitet. Abhängig davon, wie Sie auf die Behandlung mit STAYVEER ansprechen, wird Ihnen Ihr Arzt danach zweimal täglich eine Tablette mit 125 mg verordnen.

Kinder und Jugendliche
Die Dosierungsempfehlung bei Kindern gilt nur für PAH. Bei Kindern im Alter von 1 Jahr oder älter wird die Behandlung mit STAYVEER normalerweise mit 2 mg pro kg Körpergewicht zweimal täglich (morgens und abends) eingeleitet. Ihr Arzt wird Sie über die Dosierung informieren.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von STAYVEER zu stark oder zu schwach ist, um zu klären, ob Ihre Dosis geändert werden muss.

Wie STAYVEER einzunehmen ist
Es wird empfohlen die Tabletten morgens und abends mit etwas Wasser einzunehmen. Die Tabletten können mit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von STAYVEER eingenommen haben, als Sie sollten
Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben als verordnet, suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf.

Wenn Sie die Einnahme von STAYVEER vergessen haben
Wenn Sie die Einnahme von STAYVEER vergessen haben, nehmen Sie sofort eine Tablette ein, wenn Sie daran denken, und nehmen Sie danach das Arzneimittel wieder zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von STAYVEER abbrechen
Wenn Sie die Behandlung mit STAYVEER abrupt beenden, können sich Ihre Symptome verschlimmern. Setzen Sie das Arzneimittel nur auf Anweisung Ihres Arztes ab. Der Arzt wird Ihnen gegebenenfalls raten, zunächst einige Tage lang eine geringere Dosis einzunehmen, bevor Sie STAYVEER ganz absetzen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit STAYVEER sind:
- Veränderte Leberfunktionswerte, die mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen können
- Anämie (verminderte Anzahl roter Blutzellen), die bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen kann. Eine Anämie kann gelegentlich eine Bluttransfusion erfordern.

Ihre Leber- und Blutwerte werden während der Behandlung mit STAYVEER überwacht (siehe Abschnitt 2). Es ist wichtig, dass Sie diese Tests, wie von Ihrem Arzt verordnet, durchführen lassen.

Anzeichen dafür, dass Ihre Leber möglicherweise nicht richtig arbeitet, sind z. B.
- Übelkeit (Brechreiz)
- Erbrechen
- Fieber (erhöhte Temperatur)
- Magenschmerzen (Bauchbeschwerden)
- Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut oder der Augen)
- Dunkelfärbung des Urins
- Hautjucken
- Lethargie oder Fatigue (ungewöhnliche Müdigkeit oder Erschöpfung)
- Grippeartige Beschwerden (Gelenk- und Muskelschmerzen mit Fieber)

Wenn Sie eines dieser Anzeichen feststellen, **informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**.

Andere Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann **mehr als 1 von 10** Behandelten betreffen):
- Kopfschmerzen
- Ödeme (Schwellungen der Beine und Fußgelenke oder andere Zeichen einer Flüssigkeitsansammlung)

Häufig (kann **bis zu 1 von 10** Behandelten betreffen):
- Gerötetes Aussehen oder Rötung der Haut
- Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich entzündliche Hautreaktionen, Juckreiz und Hautausschlag)
- Gastroösophageale Refluxkrankheit (saurer Reflux)
- Durchfall
- Synkope (Ohnmacht)
- Palpitationen (schneller oder unregelmäßiger Herzschlag)
- Niedriger Blutdruck
- Verstopfte Nase (nasale Kongestion)

Gelegentlich (kann **bis zu 1 von 100** Behandelten betreffen):
- Thrombozytopenie (erniedrigte Blutplättchenzahl)

- Neutropenie/Leukopenie (verminderte Anzahl weißer Blutzellen)
- Erhöhte Leberfunktionswerte mit Hepatitis (Entzündung der Leber) einschließlich möglicher Exazerbation einer zugrunde liegenden Hepatitis und/oder Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut oder der Augen)

Selten (kann **bis zu 1 von 1 000** Behandelten betreffen):
- Anaphylaxie (generalisierte allergische Reaktion), Angioödem (Schwellung, üblicherweise im Bereich der Augen, Lippen, Zunge oder Rachen)
- Zirrhose (Narbenbildung) der Leber, Leberversagen (schwerwiegende Störung der Leberfunktion)

Verschwommenes Sehen wurde ebenfalls mit nicht bekannter Häufigkeit berichtet (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen
Die Nebenwirkungen, die bei mit STAYVEER behandelten Kindern berichtet wurden, sind die gleichen wie bei Erwachsenen.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist STAYVEER aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf der Blisterpackung nach „verwendbar bis" bzw. „EXP" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für weiße hochdichte Polyethylenflaschen:
Nach Anbruch innerhalb von 30 Tagen aufbrauchen.

Für PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen:
Nicht über 25 °C lagern.

Für weiße hochdichte Polyethylenflaschen:
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was STAYVEER enthält

- **STAYVEER 62,5 mg Filmtabletten:** Der Wirkstoff ist Bosentan 1 H_2O. Jede Tablette enthält 62,5 mg Bosentan (als 1 H_2O).
- **STAYVEER 125 mg Filmtabletten:** Der Wirkstoff ist Bosentan 1 H_2O. Jede Tablette enthält 125 mg Bosentan (als 1 H_2O).

- **Die sonstigen Bestandteile** im Tablettenkern sind: Maisstärke, Vorverkleisterte Stärke, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon, Glyceroldibehenat und Magnesiumstearat.
  Die sonstigen Bestandteile im Filmüberzug sind: Hypromellose, Triacetin, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172), Eisen(III)-oxid (E172) und Ethylcellulose.

Wie STAYVEER aussieht und Inhalt der Packung

STAYVEER 62,5 mg Filmtabletten:
STAYVEER 62,5 mg Filmtabletten sind orange-weiße, runde Filmtabletten, auf denen auf einer Seite „62,5" eingeprägt ist.

PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blister mit **14 Filmtabletten**.
Die Packungen enthalten 56 oder 112 Filmtabletten (STAYVEER 62,5 mg Filmtabletten).

Weiße hochdichte Polyethylenflaschen mit einem Silikagel-Trockenmittel mit 56 Filmtabletten. Umkartons enthalten 56 Filmtabletten (STAYVEER 62,5 mg Filmtabletten). Trockenmittel nicht einnehmen.

STAYVEER 125 mg Filmtabletten:
STAYVEER 125 mg Filmtabletten sind orange-weiße, ovale Filmtabletten, auf denen auf einer Seite „125" eingeprägt ist.

PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blister mit **14 Filmtabletten**. Die Packungen enthalten 56 oder 112 Filmtabletten (STAYVEER 125 mg Filmtabletten).

Weiße hochdichte Polyethylenflaschen mit einem Silikagel-Trockenmittel mit 56 Filmtabletten. Umkartons enthalten 56 Filmtabletten (STAYVEER 125 mg Filmtabletten). Trockenmittel nicht einnehmen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Hersteller
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

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 hf.
Símí: +354 535 7000
janssen@vistor.is

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

Magyarország
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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur: https://www.ema.europa.eu verfügbar.