

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

STAYVEER 62.5 mg pilloli miksijsa b'rita

STAYVEER 125 mg pilloli miksijsa b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

STAYVEER 62.5 mg pilloli miksijsa b'rita

Kull pillola miksijsa b'rita fiha 62.5 mg ta' bosentan (bħala monohydrate).

STAYVEER 125 mg pilloli miksijsa b'rita

Kull pillola miksijsa b'rita fiha 125 mg ta' bosentan (bħala monohydrate).

Eċċipjent b'effett magħruf

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, li tista' tgħid hija essenzjalment 'mingħajr sodium'.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Pillola miksijsa b'rita (pilloli):

STAYVEER 62.5 mg pilloli miksijsa b'rita

Pilloli miksijsa b'rita, bojod fl-oranġjo, tondi, konvessi miż-żewġ naħħat, imnaqqxa b'“62.5” fuq naħħa waħda.

STAYVEER 125 mg pilloli miksijsa b'rita

Pilloli miksijsa b'rita, bojod fl-oranġjo, ovali, konvessi miż-żewġ naħħat, imnaqqxa b'“125” fuq naħħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun (PAH - *pulmonary arterial hypertension*) biex jiġu mtejba l-kapaċitā tal-eżerċizzju fiżiku kif ukoll is-sintomi f'pazjenti bi klassi III tal-istat funzjonali tad-WHO. L-effikaċċja ntweriet fi:

- Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun primarja (idjopatika u li tintiret)
- Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun bħala konsegwenza tal-iskleroderma (meta l-ġilda teħxien) mingħajr mard sinifikanti tal-interstizju tal-pulmun
- Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun marbuta ma' *systemic-to-pulmonary shunts* kongenitali u fiżjologija ta' Eisenmenger

Intwera xi titjib ukoll f'pazjenti bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun ta' klassi II tal-istat funzjonali tad-WHO (ara sezzjoni 5.1).

STAYVEER huwa indikat ukoll biex inaqqas in-numru ta' ulċeri godda fis-swaba' f'pazjenti bi sklerosi sistemika u l-preżenza tal-marda tal-ulċeri fis-swaba' (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoġi u metodu ta' kif għandu jingħata

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli għandhom jittieħdu mill-ħalq filgħodu u filgħaxija, mal-ikel jew mingħajr ikel. Il-pilloli miksija b'rita għandhom jinbelgħu mal-ilma.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ma jibilgħux id-dessikant li jinsab fil-fliexken bojod tal-polyethylene ta' densità għolja.

Pożologija

Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun

Il-kura għandha tinbeda u tkun immonitorjata biss minn tabib b'esperjenza fil-kura tal-PAH. Fil-pakkett hija inkluża Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent li tiprovvdi informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li l-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwarha qabel u matul it-trattament b'STAYVEER.

Adulti

F'pazjenti adulti, il-kura b'STAYVEER għandha tinbeda b'doża ta' 62.5 mg, darbtejn kuljum għal 4 ġimħat, u mbagħad tiżdied għad-doża tal-manteniment ta' 125 mg darbtejn kuljum. L-istess rakkomandazzjonijiet japplikaw għall-introduzzjoni mill-ġdid ta' STAYVEER wara interruzzjoni tal-kura (ara sejjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Tagħrif farmakokinetiku pedjatriku wera li l-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma fit-tfal li jbatu minn PAH b'età minn sena sa 15-il sena bħala medja kienu aktar baxxi minn dawk f'pazjenti adulti u ma żidux b'židiet fid-doża ta' STAYVEER 'il fuq minn 2 mg/kg ta' piż tal-ġisem jew b'żieda fil-frekwenza tad-dożagg minn darbtejn kuljum għal tliet darbiet kuljum (ara sejjoni 5.2). Żieda fid-doża jew fil-frekwenza tad-dożagg x'aktarx li mhux se twassal għal beneficiju kliniku addizzjonal.

Abbaži ta' dawn ir-riżultati farmakokinetici, meta jintuża fit-tfal li jbatu minn PAH b'età minn sena '1 fuq, id-doża tal-bidu u ta' manteniment rakkomandata hija ta' 2 mg/kg filgħodu u filgħaxja.

Fi trabi tat-twelid bi pressjoni pulmonari għolja b'mod persistenti (PPHN - *persistent pulmonary hypertension of the newborn*), il-benefiċċju ta' bosentan ma ntweriex b'kura standard. Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija (ara sejjonijiet 5.1 u 5.2).

Ġestjoni fil-każ ta' deterjorament kliniku ta' PAH

Fil-każ ta' deterjorament kliniku (eż. tnaqqis fid-distanza tat-test tal-mixja ta' 6 minuti b'mill-inqas 10% meta mqabbel mal-kejl ta' qabel il-kura) minkejja kura b'STAYVEER għal mill-inqas 8 ġimħat (bid-doża fil-mira mogħtija għal mill-inqas 4 ġimħat), terapiji alternattivi għandhom jiġu kkunsidrati. Madankollu, xi pazjenti li ma wrew l-ebda rispons wara 8 ġimħat ta' kura b'STAYVEER, jistgħu jirrispondu b'mod favorevoli wara 4-8 ġimħat addizzjonal ta' kura.

Fil-każ ta' deterjorament kliniku tard minkejja kura b'STAYVEER (jiġifieri, wara ħafna xħur ta' kura), il-kura għandha terġa' tkun evalwata mill-ġdid. Xi pazjenti li ma jirrispondux tajjeb għal doża ta' STAYVEER ta' 125 mg darbtejn kuljum, jistgħu jtejbu xi ffit il-kapacitā tal-eżercizzju tagħhom meta d-doża tiżdied għal 250 mg darbtejn kuljum. Għandha ssir evalwazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċju/riskju, u jiġi kkunsidrat il-fatt li t-tossiċitā tal-fwied tiddependi mid-doża (ara sejjonijiet 4.4 u 5.1).

Twaqqif tal-kura

Hemm esperjenza limitata dwar it-twaqqif f'daqqa ta' STAYVEER f'pazjenti b'PAH. Ma kienet osservata l-ebda evidenza ta' *rebound* akuta. Madankollu, biex tīgi evitata l-possibbiltà ta' deterjorament kliniku ta' ħsara minħabba l-effett potenzjali tar-rebound, it-taqqis bil-mod tad-doża (id-doża titnaqqas bin-nofs għal 3 sa 7 ijiem) għandu jiġi kkunsidrat. Matul dan il-perjodu ta' twaqqif, monitoraġġ intensifikat hu rakkomandat.

Jekk tittieħed deċiżjoni li jitwaqqaf STAYVEER, dan għandu jsir b'mod gradwali waqt li tinbeda terapija alternattiva.

Sklerosi sistemika bil-preżenza tal-marda tal-ulċeri fis-swaba'

Il-kura għandha tinbeda biss u tīgi sorveljata minn tabib b'esperjenza fil-kura ta' sklerosi sistemika. Fil-pakkett hija inkluża Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent li tipprovd informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li l-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwarha qabel u matul it-trattament b'STAYVEER.

Adulti

Kura b'STAYVEER għandha tinbeda b'doża ta' 62.5 mg darbtejn kuljum għal 4 ġimġhat u mbagħad tiżdied għal doża ta' manteniment ta' 125 mg darbtejn kuljum. L-istess rakkomandazzjonijiet japplikaw għall-introduzzjoni mill-ġdid ta' STAYVEER wara interruzzjoni tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Esperjenza minn studji kliniči kkontrollati f'din l-indikazzjoni hija limitata għal 6 xhur (ara sezzjoni 5.1).

Ir-rispons tal-pazjent għall-kura u l-bżonn ta' aktar terapija għandu jiġi evalwat mill-ġdid fuq bażi regolari. Għandha ssir stima b'attenzjoni tal-benefiċċju/riskju b'konsiderazzjoni tat-tossicità għall-fwied ta' bosentan (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx data dwar is-sigurtà u l-effikaċċja f'pazjenti taħt l-età ta' 18-il sena. Data farmakokinetika mhux disponibbli għal STAYVEER fi tfal żgħar b'din il-marda.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

STAYVEER huwa kontraindikat f'pazjenti b'funzjoni hażina tal-fwied li tkun minn moderata sa severa (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2). F'każ ta' indeboliment hafif tal-fwied, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża li tingħata (jiġifieri. Child-Pugh Klassi A) (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

F'każ ta' indeboliment tal-kliewi, m'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti li jkunu qed jiġu kkurati bid-dijaliżi (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti li għandhom 'il fuq minn 65 sena.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittivitā eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- Indeboliment tal-fwied minn moderat sa sever, jiġifieri. Child-Pugh klassi B jew C (ara sezzjoni 5.2)
- Valuri tal-linjal baži tal-aminotransferases fil-fwied, jiġifieri. aspartate aminotransferase (AST) u/jew alanine aminotransferase (ALT), ta' aktar minn $3 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN - upper limit of normal; ara sezzjoni 4.4)
- Użu konkomitanti ta' cyclosporine A (ara sezzjoni 4.5)
- Tqala (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6)
- Nisa li għandhom il-potenzjal li johorġu tqal u li mhumiex qed jużaw metodi affidabbli ta' kontraċċejjen (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 4.6)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

L-effikacija ta' STAYVEER ma ġietx stabbilita f'pazjenti li għandhom PAH severa. Jekk il-kundizzjoni klinika tal-pazjent tmur għall-agħar, għandu jiġi kkunsidrat jekk il-kura għandhiex tinbidel għal dik li hi rakkomandata fil-faži severa tal-marda (eż. epoprostenol) (ara sezzjoni 4.2).

Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' bosentan ma ġiex stabbilit f'pazjenti bi Klassi I tal-istat funzjonali tad-WHO tal-PAH.

STAYVEER għandu jinbeda biss jekk il-pressjoni sistolika sistemika tad-demm hi oħla minn 85 mmHg.

STAYVEER ma ntweriex li għandu xi effett ta' benefiċċju fuq il-fejqan ta' ulċeri fis-swaba' eżistenti.

Funzjoni tal-fwied

Żieda ta' aminotransferases fil-fwied, jiġifieri. ta' aspartate u ta' alanine aminotransferases (AST u/jew ALT), assoċjata ma' bosentan tiddependi mid-doża. Normalment, tibdili fl-enzimi tal-fwied isehħu fl-ewwel 26 ġimgha tal-kura, iżda jistgħu jseħħu wkoll f'faži mwahħra fil-kura (ara sezzjoni 4.8). Din iż-żieda tista' tkun parżjalment minhabba l-inibżżjoni kompetittiva tal-eliminazzjoni tal-*bile salts* mill-hepatocytes, iżda mekkaniżmi oħrajn, li ma kinux stabbiliti b'mod ċar, probabbli huma involuti wkoll fl-okkorrenza ta' funzjoni hażina tal-fwied. L-akkumulazzjoni ta' bosentan fiċ-ċelluli tal-fwied li tirriżulta f'ċitolizi bil-potenzjal ta' ħsara serja fil-fwied, jew xi mekkaniżmu immunoloġiku, mhumiex esklużi. Ir-riskju ta' funzjoni hażina fil-fwied jista' jiżdied ukoll meta prodotti medicinali oħra li huma impedituri tal-*bile salt export pump*, eż. rifampicin, glibenclamide u cyclosporine A (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5), jittieħdu flimkien ma' bosentan. Madankollu, m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar dan.

Il-livelli ta' aminotransferase fil-fwied għandhom jitkejlu qabel ma tinbeda l-kura u wara dan, kull xahar għal kemm iddum il-kura b'STAYVEER. Flimkien ma' dan, il-livelli ta' aminotransferase tal-fwied għandhom jitkejlu hmistax wara kull żieda li ssir fid-doża.

Rakkomandazzjonijiet fil-każ ta' židiet fl-ALT/AST

Livelli tal-ALT/AST

> 3 u ≤ 5 × ULN

Rakkomandazzjonijiet dwar il-kura u l-monitoraġġ.

Ir-riżultat għandu jiġi kkonfermat b'test ieħor tal-fwied; jekk dan jiġi kkonfermat, għandha tittieħed deċiżjoni fuq bażi individwali biex jitkompli STAYVEER, possibbilment b'doża imnaqqsa, jew biex jitwaqqaf l-ghoti ta' STAYVEER (ara sezzjoni 4.2). Sorveljanza tal-livelli tal-aminotransferase għandha titkompli mill-inqas darba kull hmistax. Jekk il-livelli tal-aminotransferase jerġġhu lura għall-istess livell ta' qabel inbdiet il-kura, għandu jiġi kkunsidrat li STAYVEER jitkompli jew jerġa' jibda jintuża skont il-kundizzjonijiet deskritti aktar 'l-isfel.

> 5 u ≤ 8 × ULN

Ir-riżultat għandu jiġi kkonfermat b'test ieħor tal-fwied; jekk dan jiġi kkonfermat, il-kura għandha titwaqqaf u l-livelli ta' aminotransferase ssorveljati mill-inqas darba kull hmistax. Jekk il-livelli tal-aminotransferase jerġġhu lura għall-istess livell ta' qabel inbdiet il-kura, għandu jiġi kkunsidrat li STAYVEER jerġa' jibda jintuża skont il-kundizzjonijiet deskritti aktar 'l-isfel.

> 8 × ULN

Il-kura għandha titwaqqaf u m'għandux jiġi kkunsidrat li l-kura b'STAYVEER terġa' tinbeda.

Fil-każ ta' sintomi kliniči assoċjati ma' ħsara tal-fwied, jiġifieri. dardir, rimettar, deni, uġiġħ addominali, suffejra, telqa jew għejha mhux tas-soltu, sindrome bħall-influwenza (uġiġħ fil-ġġog, uġiġħ fil-muskoli, deni), il-kura għandha titwaqqaf u m'għandux jiġi kkunsidrat li l-kura b'STAYVEER terġa' tinbeda.

Meta terġa' tinbeda l-kura

Il-bidu mill-ġdid tal-kura b'STAYVEER għandu jiġi kkunsidrat biss jekk il-benefiċċċi potenzjali jkunu ikbar mir-riskji potenzjali, u meta l-livelli ta' aminotransferase fil-fwied ikunu bħal dawk ta' qabel ma nbdiet il-kura. Huwa rakkomandat li jkun hemm konsultazzjoni ma' speċjalista tal-fwied. Il-bidu mill-ġdid tal-kura għandu jsegwi l-linji gwida deskritti fid-dettall f'sezzjoni 4.2. **Il-livelli ta' aminotransferase għandhom jkunu ċeċċkjati fi żmien 3 ijiem wara li terġa' tinbeda l-kura, u mbagħad mill-ġdid wara ħmistax, u wara dan skont ir-rakkomandazzjonijiet t'hawn fuq.**

ULN= limitu ta' fuq tan-normal

Konċentrazzjoni tal-emoglobina

Il-kura b'bositant ġiet assoċjata ma' tnaqqis relataż mad-doża fil-konċentrazzjoni tal-emoglobina (ara sezzjoni 4.8). Fi studji kkontrollati bil-plaċebo, tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-emoglobina marbuta mal-użu ta' bositanta ma kienx progressiv u stabbilizza wara l-ewwel 4-12-il ġimgħa tal-kura. Hu rakkomandat li l-konċentrazzjonijiet tal-emoglobina għandhom jiġu ċeċċkjati qabel ma tinbeda l-kura, kull xahar matul l-ewwel 4 xħur, u mbagħad kull 3 xħur. Jekk isehħi tnaqqis li hu klinikament rilevanti fil-konċentrazzjoni tal-emoglobina, għandhom isiru evalwazzjoni u investigazzjoni ulterjuri biex issir magħrufa l-kawża u l-htiega għal kura speċifika. Fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrapportati każiġiet ta' anemija li kienu jinħtieg trasfużjoni ta' ċelluli ħomor tad-demm (ara sezzjoni 4.8).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Peress li STAYVEER jista' jneħħi l-effett tal-kontraċettivi ormonali, u b'konsiderazzjoni tar-riskju li pressjoni għolja pulmonari tista' tiddeterjora bit-tqala kif ukoll tal-effetti teratoġeniċi osservati fl-animali:

- Kura b'STAYVEER m'għandhiex tinbeda f'nisa li jistgħu joħorġu tqal jekk huma ma jipprattikawx kontraċezzjoni affidabbli u r-riżultat tat-test tat-tqala ta' qabel il-kura ma jkunx negattiv
- Kontraċettivi ormonali ma jistgħux ikunu l-uniku metodu ta' kontraċezzjoni waqt il-kura b'STAYVEER
- Testijiet tat-tqala kull xahar huma rakkomandati waqt il-kura biex jippermettu sejba bikrija tat-tqala

Għal aktar informazzjoni ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6.

Mard veno-okklussiv pulmonari

Każiġiet ta' edima pulmonari kienu rrapporati meta ntużaw vażodilataturi (l-aktar prostacyclins) meta użati f'pazjenti li għandhom mard veno-okklussiv pulmonari. Għalhekk, jekk ikun hemm sinjalji ta' edima pulmonari waqt li STAYVEER ikun qed jingħata lill-pazjenti li għandhom PAH, għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà li dan jista' jkun assoċjat ma' mard veno-okklussiv pulmonari. Fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq, kien hemm rapporti rari ta' edima pulmonari f'pazjenti kkurati b'STAYVEER li kellhom dijanjosi suspecta ta' mard veno-okklussiv pulmonari.

Pazjenti bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun u kollass ventrikulari tax-xellug

Ma sar l-ebda studju speċifiku f'pazjenti bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun u funżjoni ħażina ventrikulari tax-xellug. Madankollu, 1 611-il pazjent (804 li kienu qed jieħdu bositana u 807 li kienu qed jieħdu l-plaċebo) b'insuffiċjenza kronika severa tal-qalb (CHF - *chronic heart failure*) kienu kkurati għal tul ta' żmien medju ta' sena u nofs fl-istudju kkontrollat bil-plaċebo (studju numru AC-052-301/302 [ENABLE 1&2]). F'dan l-istudju, kien hemm żieda fl-inċidenza tan-numru ta' pazjenti li ddahħlu l-isptar minħabba CHF matul l-ewwel 4–8 ġimgħat ta' kura b'bositana, li seta' rriżulta minn żamma ta' fluwidu. F'dan l-istudju, iż-żamma ta' fluwidu ntweriet b'żieda fil-piż tal-pazjent fil-bidu tal-kura, tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-emoglobina u żieda fl-inċidenza ta' edima fis-saqajn. Fl-ahħar ta' dan l-istudju, ma kien hemm l-ebda differenza fin-numru totali ta' pazjenti li ddahħlu l-isptar minħabba kollass tal-qalb u lanqas fil-mortalità ta' pazjenti li kienu kkurati b'bositana u dawk bil-

placebo. Għaldaqstant, hu rakkomandat li l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' żamma ta' fluwidu (eż-żieda fil-piż), specjalment jekk ikunu jbatu fl-istess hin minn funzjoni hażina sistolika serja. Jekk dan isehħi, hu rakkomandat li tingħata kura bid-dijuretiċi, jew id-doża ta' dijuretiċi ezistenti għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti b'sinjali ta' żamma ta' fluwidu qabel il-bidu tal-kura b'STAYVEER.

Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun marbuta ma' infezzjoni bl-HIV

Hemm esperjenza limitata minn studji kliniči bl-użu ta' STAYVEER f'pazjenti b'PAH marbuta ma' infezzjoni bl-HIV, ikkurati bi prodotti medicinali antiretrovirali (ara sezzjoni 5.1). Studju dwar l-interazzjoni bejn bosentan u lopinavir+ritonavir f'individwi f'saħħithom wera konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plažma miżjud, bil-livell massimu waqt l-ewwel 4 ijiem ta' kura (ara sezzjoni 4.5). Meta tinbeda kura b'STAYVEER f'pazjenti li jeħtieg inibituri ta' protease msahlha b'ritonavir, fil-bidu tal-faži ta' inizjazzjoni t-tolleranza tal-pazjent għal STAYVEER għandha tiġi mmonitorjata mill-viċin b'attenzjoni speċjali, għar-riskju ta' pressjoni baxxa u għal testijiet tal-funzjoni tal-fwied. Meta bosentan jintuża flimkien ma' prodotti medicinali antiretrovirali ma jistax jiġi eskluż riskju miżjud fuq tul ta' zmien ta' tosсиċità tal-fwied u ta' avvenimenti ematoloġiċi avversi. Minhabba l-potenzjal ta' interazzjoni marbuta mal-effett ta' induzzjoni ta' bosentan fuq CYP450 (ara sezzjoni 4.5), li jista' jaffettwa l-effikaċċa tat-terapija antiretrovirali, dawn il-pazjenti għandhom jiġu wkoll immonitorjati bl-attenzjoni dwar l-infezzjoni tagħhom bl-HIV.

Pressjoni pulmonari għolja sekondarja għall-marda kronika ostruttiva tal-pulmun (COPD - chronic obstructive pulmonary disease)

Is-sigurtà u t-tollerabilità ta' bosentan kienu investigati fi studju esplorattiv mhux ikkontrollat ta' 12-il ġimgħa fi 11-il pazjent bi pressjoni pulmonari għolja sekondarja għal COPD severa (stadiu III tal-klassifikazzjoni GOLD). Kienu osservati żeda fil-ventilazzjoni ta' minuta u tnaqqis fis-saturazzjoni tal-ossiġġu, u l-aktar reazzjoni avversa frekwenti kienet qtugħi ta' nifs, li għaddiet wara waqfien ta' bosentan.

L-użu flimkien ma' prodotti medicinali oħra

L-użu ta' STAYVEER flimkien ma' cyclosporine A huwa kontraindikat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

L-użu ta' STAYVEER flimkien ma' glibenclamide, fluconazole u rifampicin mhux rakkomandat. Għal aktar dettalji jekk jogħġebok irreferi għal sezzjoni 4.5.

L-ghoti flimkien kemm ta' impeditur ta' CYP3A4 kif ukoll ta' impeditur ta' CYP2C9 ma' STAYVEER għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti medicinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Bosentan hu induttur tal-isoenzimi CYP2C9 u CYP3A4 taċ-ċitokroma P450 (CYP). L-informazzjoni minn studji *in vitro* tindika li bosentan jindu ċi wkoll CYP2C19. Bħala konsegwenza, il-konċentrazzjoni fil-plažma ta' sustanzi li jiġi metabolizzati minn dawn l-isoenzimi jonqsu meta STAYVEER jingħata magħħom. Għandha tkun ikkunsidrata l-possibbiltà li l-effikaċċa ta' prodotti medicinali metabolizzati minn dawn l-isoenzimi tinbidel. Jista' jkun li d-dożaġġ ta' dawn il-prodotti medicinali jkollu bżonn li jiġi aġġustat wara l-bidu tal-kura, tibdil fid-doża, jew twaqqif ta' kura ta' STAYVEER fl-istess waqt.

Bosentan huwa metabolizzat minn CYP2C9 u CYP3A4. Inibizzjoni ta' dawn l-isoenzimi tista' żżid il-konċentrazzjoni ta' bosentan fil-plažma (ara ketoconazole). L-influwenza tal-impedituri CYP2C9 fuq il-konċentrazzjoni ta' bosentan ma kinitx studjata. Din il-kombinazzjoni għandha tintuża bl-attenzjoni.

Fluconazole u inibituri oħra kemm ta' CYP2C9 kifukoll ta' CYP3A4: L-ghoti flimkien ma' fluconazole, li principalment jimpedixxi CYP2C9, iżda anki xi fit il-CYP3A4, jista' jwassal għal żidiet kbar fil-konċentrazzjoni ta' bosentan fil-plažma. Din il-kombinazzjoni mhix rakkomandata.

Għall-istess raġuni, l-ghoti flimkien kemm ta' impeditur qawwi ta' CYP3A4 (bħal ketoconazole, itraconazole jew ritonavir) u ta' impeditur ta' CYP2C9 (bħal voriconazole) flimkien ma' STAYVEER mhuwiex rakkomandat.

Cyclosporine A: L-ghoti flimkien ta' STAYVEER u cyclosporine A (impeditur ta' calcineurin) huwa kontraindikat (ara sejjjoni 4.3). Meta dawn iż-żewġ mediciċini jingħataw flimkien, l-inqas konċentrazzjonijiet inizjali ta' bosentan kienu madwar 30 darba oħla minn dawk imkejla wara li bosentan ingħata waħdu. Fi stat fiss, il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma kienu 3 darbiet sa 4 darbiet oħla minn dawk b'bosentan waħdu. Il-mekkaniżmu ta' din l-interazzjoni x'aktarx hija inibizzjoni ta' teħid medjat minn proteini tat-trasport ta' bosentan fl-epatoċċi minn cyclosporine. Il-konċentrazzjonijiet ta' cyclosporine A (sottostrat ta' CYP3A4) fid-demm naqset b'madwar 50%. Din x'aktarx hija minħabba induzzjoni ta' CYP3A4 minn bosentan.

Tacrolimus, sirolimus: L-ghoti flimkien ta' tacrolimus jew sirolimus u STAYVEER ma kienx studjat fil-bniedem, imma l-ghoti flimkien ta' tacrolimus jew sirolimus u STAYVEER jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet miżjudha ta' bosentan fil-plażma, bħal fil-każ tal-ghoti flimkien ma' cyclosporine A. It-teħid flimkien ma' STAYVEER jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus u sirolimus fil-plażma. Għalhekk, l-ghoti flimkien ta' STAYVEER u tacrolimus jew sirolimus mhuwiex rakkomandat. Pazjenti li jkollhom bżonn jieħdu din il-kombinazzjoni ta' mediciċini għandhom ikunu ssorveljati mill-qrib għal avvenimenti avversi marbuta ma' STAYVEER u għall-konċentrazzjonijiet ta' tacrolimus u sirolimus fid-demm.

Glibenclamide: L-ghoti flimkien ta' 125 mg ta' bosentan darbtejn kuljum għal 5 ijiem naqqas il-konċentrazzjonijiet ta' glibenclamide fil-plażma (sottostrat ta' CYP3A4) b'40%, bi tnaqqis sinifikanti potenzjali tal-effett ipogliċemiku. Il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma tnaqqis su wkoll b'29%. Flimkien ma' dan, incidenza miżjudha ta' žieda fil-livell ta' aminotransferases kienet osservata f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija konkomitanti. Kemm glibenclamide kif ukoll bosentan jimpidixxu *l-bile salt export pump*, u dan jista' jispjega għaliex il-livell ta' aminotranferases jiżdied. Din il-kombinazzjoni m'għandhiex tintuża. M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-interazzjoni bejn il-mediciċini ma' sulfonylureas oħrajn.

Rifampicin: L-ghoti flimkien għal 7 ijiem ta' bosentan 125 mg darbtejn kuljum u rifampicin, induttur potenti ta' CYP2C9 u CYP3A4, lil 9 pazjenti f'saħħithom naqqas il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma bi 58%, u dan it-naqqis sinifikanti fl-effett ta' bosentan meta dan jingħata flimkien ma' rifampicin. Użu ta' rifampicin flimkien ma' STAYVEER mhux rakkomandat. Hemm nuqqas ta' tagħrif dwar indutturi oħrajn ta' CYP3A4, eż., carbamazepine, phenobarbital, phentytoin u St John's wort, iżda l-ghoti flimkien tagħiġi huwa mistenni li jwassal għal tnaqqis fl-esponenti sistemiku għal bosentan. Tnaqqis klinikament sinifikanti tal-effikaċċa ma jistax jiġi eskuż.

Lopinavir+ritonavir (u inibituri ta' protease msahħha b'ritonavir oħrajn): L-ghoti ta' bosentan 125 mg darbtejn kuljum flimkien ma' lopinavir+ritonavir 400+100 mg darbtejn kuljum għal 9.5 ijiem f'voluntiera f'saħħithom, irriżulta f'konċentazzjoni jiet tal-bidu l-aktar baxxi fil-plażma ta' bosentan li kienu madwar 48 darba oħla minn dawk imkejla wara li bosentan kien mogħti waħdu. F'gurnata 9, konċentazzjoni jiet ta' bosentan fil-plażma kienu madwar 5 darbiet oħla minn dawk wara li bosentan kien mogħti waħdu. Din l-interazzjoni x'aktarx hija kkawżata minn inibizzjoni minn ritonavir ta' teħid medjat minn proteini tat-trasport fl-epatoċċi u ta' CYP3A4, li b'hekk tnaqqas it-tnejħiha ta' bosentan. Meta mogħti flimkien ma' lopinavir+ritonavir, jew inibituri ta' protease msahħha b'ritonavir oħrajn, it-tolleranza tal-pazjent għal STAYVEER għandha tiġi mmonitorjata.

Wara għoti flimkien ta' bosentan għal 9.5 ijiem, l-esponenti tal-plażma għal lopinavir u ritonavir naqqsu b'mod li mhux ta' sinifikanza klinika (b'madwar 14% u 17%, rispettivament). Madankollu, induzzjoni shiħa minn bosentan jista' ma tkunx intlaħqet u ma jistax jiġi eskuż aktar tnaqqis ta' inibituri ta' protease. Huwa rakkomandat monitora għgħid xieraq tat-terapija tal-HIV. Effetti simili huma mistennija b'inibituri ta' protease msahħha b'ritonavir oħrajn (ara sejjjoni 4.4).

Sustanzi antiretrovirali oħra: Minħabba nuqqas ta' tagħrif ma jistgħux jiġu magħmula rakkomandazzjonijiet spċifici rigward sustanzi antiretrovirali disponibbli oħrajn. Minħabba l-epatotossiċità qawwija ta' nevirapine, li tista' takkumula ma' tossiċità tal-fwied ta' bosentan, din il-kombinazzjoni mhux rakkomandata.

Kontraċettivi ormonali: L-ghoti flimkien ta' bosentan 125 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem ma' doža wahda ta' kontraċettiv orali li fih norethisterone 1 mg + ethinyl estradiol 35 mcg naqqas l-AUC ta' norethisterone u ethinyl estradiol b'14% u 31%, rispettivament. Madankollu, tnaqqis fl-espożizzjoni kien sa' 56% u 66%, rispettivament, f'pazjenti individwali. Għalhekk, kontraċettivi bbażati fuq l-ormoni waħedhom, indipendentament mir-rotta tal-ghoti (jiġifieri. orali, li jiġu injettati, li jingħataw minn ġol-ġilda jew li jiġu impjantati) mhux ikkunsidrati bħala metodi ta' kontraċeżżjoni affidabbli (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

Warfarin: L-ghoti flimkien ta' 500 mg ta' bosentan darbtejn kuljum għal 6 ijiem naqqas il-konċentrazzjonijiet fil-plažma kemm ta' S-warfarin (sottostrat ta' CYP2C9) kif ukoll ta' R-warfarin (sottostrat ta' CYP3A4) b'29% u 38%, rispettivament. L-esperjenza klinika bl-ghoti ta' bosentan flimkien ma' warfarin f'pazjenti b'PAH ma rriżultatx f'bidiet kliniči rilevanti tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) jew tad-doža ta' warfarin (linja bażi meta mqabbla mal-livelli li ntlahqu fit-tmiem tal-istudji kliniči). Flimkien ma' dan, il-frekwenza tat-tibdil fid-doža ta' warfarin matul l-istudji minħabba bidiet fl-INR jew minħabba avvenimenti avversi kienu simili fil-pazjenti kkurati b'bosentan u f'dawk ikkurati bil-plačebo. L-ebda aġġustament fid-doža mhu meħtieg għal warfarin jew għal medicini oħra kontra l-koagulazzjoni tad-demm li jittieħdu mill-ħalq meta tinbeda l-kura b'bosentan, imma monitoraġġ intensifikat tal-INR hu rakkomandat, speċjalment waqt il-bidu tal-kura b'bosentan u matul il-perjodu taż-żieda fid-doža.

Simvastatin: L-ghoti flimkien ta' 125 mg ta' bosentan darbtejn kuljum għal 5 ijiem naqqas il-konċentrazzjonijiet ta' simvastatin fil-plažma (sottostrat ta' CYP3A4) u l-metabolit attiv tiegħu β-hydroxy acid b'34% u 46% rispettivament. L-ghoti flimkien ta' simvastatin flimkien ma' bosentan ma kellux effett fuq il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plažma. Il-monitoraġġ tal-livelli tal-kolesterol u aġġustament sussegwenti tad-dožaġġ għandhom ikunu kkunsidrati.

Ketoconazole: L-ghoti flimkien għal 6 ijiem ta' bosentan 62.5 mg darbtejn kuljum ma' ketoconazole, impeditur qawwi ta' CYP3A4, żied il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plažma b'madwar id-doppju. L-ebda aġġustament fid-doža ta' STAYVEER mhu meħtieg. Għalkemm ma ntweriex permezz ta' studji *in vivo*, židet simili fil-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plažma huma mistennija bl-użu ta' impedituri qawwija oħra ta' CYP3A4 (bħal itraconazole jew ritonavir). Madankollu, meta bosentan jintuża ma' impeditur ta' CYP3A4, hemm ir-riskju li l-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plažma tal-pazjenti li ma jidher jipprova sejja CYP2C9 jiżiddu, u għalhekk dan jista' jwassal għal avvenimenti avversi li potenzjalment jistgħu jkunu ta' ħsara.

Epoprostenol: Tagħrif limitat miksub minn studju (AC-052-356 [BREATHE-3]) fejn 10 pazjenti pedjatriċi nghataw il-kombinazzjoni ta' bosentan u epoprostenol jindika li wara l-ghoti kemm ta' doža wahda u kemm ta' doži multipli, il-valuri tas- C_{max} kif ukoll tal-AUC ta' bosentan kienu simili kemm fil-pazjenti li nghataw infużjoni kontinwa ta' epoprostenol kif ukoll f'dawk li ma nghataw infużjoni kontinwa (ara sezzjoni 5.1).

Sildenafil: L-ghoti flimkien ta' 125 mg ta' bosentan darbtejn kuljum (stat fiss) ma' 80 mg ta' sildenafil tliet darbiet kuljum (fl-istat fiss) mogħtija flimkien fuq medda ta' 6 ijiem f'voluntiera f'saħħithom, irriżulta fi tnaqqis ta' 63% fl-AUC ta' sildenafil u żieda ta' 50% fl-AUC ta' bosentan. L-attenzjoni hi rakkomandata fil-każ ta' għoti flimkien.

Tadalafil: Bosentan (125 mg darbtejn kuljum) naqqas l-esponiment sistemiku ta' tadalafil (40 mg darba kuljum) bi 42% u C_{max} b'27% wara l-ghoti fl-istess waqt ta' doži multipli. Tadalafil ma affettwax l-esponiment (AUC u C_{max}) ta' bosentan jew il-metaboliti tiegħu.

Digoxin: L-ghoti flimkien għal 7 ijiem ta' bosentan 500 mg darbtejn kuljum ma' digoxin naqqas l-AUC, C_{max} u C_{min} ta' digoxin bi 12%, 9% u 23%, rispettivament. Il-mekkaniżmu għal din l-

interazzjoni jista' jkun l-induzzjoni ta' P-glycoprotein. Din l-interazzjoni mhux mistennija li tkun ta' rilevanza klinika.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Studji fl-animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (teratoġenicità, embrijotossicità; ara sezzjoni 5.3). M'hemmx tagħrif affidabbli dwar l-użu ta' STAYVEER f'nisa tqal. Ir-riskju potenzjali fil-bniedem għadu mhux magħruf. STAYVEER hu kontraindikat waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Qabel tinbeda kura b'STAYVEER f'nisa li jistgħu joħorġu tqal, in-nuqqas tat-tqala għandu jiġi ċċekk-jat, għandu jingħata parir xieraq dwar metodi ta' kontraċeazzjoni affidabbli u għandha tinbeda kontraċeazzjoni affidabbli. Il-pazjenti u t-tobba għandhom ikunu jafu li, minħabba interazzjonijiet farmakokinetici potenzjali, hemm il-possibbiltà li STAYVEER inehhi l-effetti tal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.5). Għalhekk nisa li jistgħu joħorġu tqal m'għandhomx jużaw kontraċettivi ormonali (li jinkludu forom ta' kontraċettivi orali, li jistgħu jiġi injettati, transdermali jew dawk li jistgħu jiġi impjantati) bħala l-uniku metodu ta' kontraċeazzjoni, iżda għandhom jużaw metodu addizzjonali jew metodu affidabbli ta' kontraċeazzjoni alternattiva. Jekk għandek xi dubju dwar liema parir ta' kontraċeazzjoni għandu jingħata lill-pazjent individwali, konsultazzjoni ma' ġinekologu hija rakkomandata. Minħabba l-possibbiltà ta' falliment ta' kontraċeazzjoni ormonali waqt kura b'STAYVEER, kif ukoll b'konsiderazzjoni tar-riskju li pressjoni pulmonari għolja tista' tiddeterjora b'mod sever bit-tqala, hu rakkomandat li jsiru testijiet tat-tqala kull xahar matul il-kura b'STAYVEER biex tkun possibbli s-sejba bikrija tat-tqala.

Treddiġ

Data minn rapport ta' kaž jiddeskrivi l-preżenza ta' bosentan fil-ħalib uman f'konċentrazzjoni baxxa. Hemm informazzjoni insuffiċjenti dwar l-effetti ta' bosentan fuq it-tarbija mreḍdgħa. Riskju għat-tarbija mreḍdgħha ma jistax jiġi eskluż. It-treddiġ mhux rakkomandat waqt kura b'STAYVEER.

Fertilità

Studji fl-animali wrew effetti fuq it-testikoli (ara sezzjoni 5.3). Fi studju kliniku li investiga l-effetti ta' bosentan fuq il-funzjoni tat-testikoli f'pazjenti maskili b'PAH, sitta mill-24 individwu (25 %) kellhom konċentrazzjoni mnaqqsa tal-isperma mil-linġa bażi ta' mill-inqas 50% wara 6 xhur ta' trattament b'bosentan. Ibbażat fuq dawn is-sejbiet u fuq dejta ta' qabel l-użu kliniku, ma jistax jiġi eskluż li bosentan jista' jkollu effett detriali fuq l-ispermatoġenesi fl-irġiel. Fi tfal maskili ma jistax jiġi eskluż impatt fit-tul fuq il-fertilità wara kura b'bosentan.

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji spċċifici biex jevalwaw l-effett dirett ta' STAYVEER fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, STAYVEER jista' jinduċi pressjoni baxxa, b'sintomi ta' sturdament, vista mċajpra jew sinkope li jistgħu jaffettwaw il-ħila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

F'20 studju kkontrollat bil-plaċebo, imwettqa f'varjetà ta' indikazzjonijiet terapewtiċi, total ta' 2 486 pazjent kienu kkurati b'bosentan b'dozi ta' kuljum li varjaw minn 100 mg sa 2 000 mg u 1 838 pazjent kienu kkurati bil-plaċebo. It-tul medju tal-kura kien ta' 45 ġimġha. Ir-reazzjoni avversi kienu definiti bħala avvenimenti li jseħħu f'mill-inqas 1% tal-pazjenti kkurati b'bosentan u bi frekwenza ta'

mill-inqas 0.5% aktar minn dawk fuq placebo. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti huma uġiġħ ta' ras (11.5%), edima / żamma ta' fluwidu (13.2%), test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (10.9%) u anemija / tnaqqis tal-emoglobin (9.9%).

Kura b'bosentan kienet assoċjata ma' elevazzjonijiet dipendenti mid-doża fl-aminotransferases tal-fwied u tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-emoglobin (ara sezzjoni 4.4).

Ir-reazzjonijiet avversi osservati f'20 studju kkontrollat bil-plaċebo u waqt esperjenza ta' wara t-tqeġħid fis-suq b'bosentan huma kklassifikati skont il-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/1\,000$); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-dejta disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Ma kienet osservata l-ebda differenza ta' rilevanza klinika fir-reazzjonijiet avversi bejn is-sett tad-data globali u l-indikazzjonijiet approvati.

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Komuni	Anemija, tnaqqis fl-emoglobin, (ara sezzjoni 4.4)
	Mhux magħruf	Anemija jew tnaqqis fl-emoglobin li jeħtiegu trasfużjoni ta' ċelluli homor tad-demm ¹
	Mhux komuni	Tromboċitopenija ¹
	Mhux komuni	Newtropenija, lewkopenija ¹
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (inkluż dermatite, ħakk u raxx) ²
	Rari	Anafilassi u/jew angjoedima ¹
Disturbi fis-sistema nervuža	Komuni ħafna	Uġiġħ ta' ras ³
	Komuni	Sinkope ^{1, 4}
Disturbi fl-ghajnejn	Mhux magħrufa	Vista mċajprā ¹
Disturbi fil-qalb	Komuni	Palpitazzjonijiet ^{1, 4}
Disturbi vaskulari	Komuni	Fwawar
	Komuni	Pressjoni baxxa ^{1, 4}
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali	Komuni	Kongestjoni fl-imnieħer ¹
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Marda ta' rifluss gastro-esofagali Dijarea
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni ħafna	Test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (ara sezzjoni 4.4)
	Mhux komuni	Żidiet ta' aminotransferase assoċjati ma' epatite (inkluż il-possibbiltà ta' aggravar ta' epatite eżistenti) u/jew suffejra ¹ (ara sezzjoni 4.4)
	Rari	Čirroži tal-fwied, insufficjenza tal-fwied ¹
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħbi il-ġilda	Komuni	Eritema

Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Edima, Żamma ta' fluwidu ⁵
--	--------------	---------------------------------------

- ¹ Dejta derivata minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, frekwenzi bbażati fuq mudellar statistiku ta' dejta minn provi kliniči kkontrollati bil-plaċebo.
- ² Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva kienu rrappurtati f'9.9% tal-pazjenti fuq bosentan u f'9.1% tal-pazjenti fuq plaċebo.
- ³ Uġiġi ta' ras kien irrapportat fi 11.5% tal-pazjenti fuq bosentan u f'9.8% tal-pazjenti fuq il-plaċebo.
- ⁴ Dawn it-tipi ta' reazzjonijiet jistgħu jkunu relatati wkoll mal-marda eżistenti.
- ⁵ Edima jew żamma ta' fluwidu kienet irrapportata fi 13.2% tal-pazjenti fuq bosentan u f'10.9% tal-pazjenti fuq il-plaċebo.

Fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq kienu rrappurtati kažijiet rari ta' ċirroži tal-fwied mhux spjegati wara terapija fit-tul b'STAYVEER f'pazjenti b'komorbiditajiet multipli u terapiji bi prodotti medicinali. Kien hemm ukoll rapporti rari ta' insuffiċjenza tal-fwied. Dawn il-kažijiet isahħħu l-importanza ta' osservazzjoni stretta tal-iskeda ta' kull xahar ta' sorveljanza tal-funzjoni tal-fwied għat-tul tal-kura b'STAYVEER (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji kliniči mhux ikkontrollati f'pazjenti pedjatriċi

Il-profil ta' sigurtà fl-ewwel studju pedjatriku mhux ikkontrollat li twettaq bil-pillola miksija b'rita (BREATHE-3: n = 19, età medjana 10 snin [firxa 3–15-il sena], bosentan *open-label* 2 mg/kg darbtejn kuljum; tul ta' kura ta' 12-il ġimgha) kien simili għal dak osservat fil-provi pivitali f'pazjenti adulti b'PAH. Fi BREATHE-3, l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti kien fuwar (21%), uġiġi ta' ras, u test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (kull wieħed 16%).

Analizi miġbura ta' studji pedjatriċi mhux ikkontrollati li saru f'PAH bil-formulazzjoni tal-pillola li tinxtered ta' bosentan 32 mg (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Estensjoni) kienet tinkludi total ta' 100 tifel/tifla kkurati b'bosentan 2 mg/kg darbtejn kuljum (n = 33), 2 mg/kg tliet darbiet kuljum (n = 31), jew 4 mg/kg darbtejn kuljum (n = 36). Meta gew irregistratori, sitt pazjenti kellhom età bejn 3 xhur u sena, 15-il tifel/tifla kellhom età bejn sena u inqas minn sentejn, u 79 kellhom età bejn sentejn u 12-il sena. It-tul medjan tal-kura kien ta' 71.8 ġimħat (firxa 0.4–258 ġimħa).

Il-profil tas-sigurtà f'din l-analizi miġbura flimkien ta' studji pedjatriċi mhux ikkontrollati kien simili għal dak osservat fil-provi pivitali f'pazjenti adulti b'PAH ħlief għal infezzjonijiet, li kienu rrappurtati b'mod aktar frekwenti milli fl-adulti (69.0% kontra 41.3%). Din id-differenza fil-frekwenza ta' infezzjoni tista' tkun parzialment minħabba esponiment medjan għall-kura itwal fil-grupp pedjatriku (medjan 71.8 ġimħat) meta mqabbel mal-grupp ta' adulti (medjan 17.4 ġimħat). L-avvenimenti avversi l-aktar frekwenti kienu infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (25%), pressjoni għolja (fl-arterji) tal-pulmun (20%), nażofaringite (17%), deni (15%), rimettar (13%), bronkite (10%), ugiġi fl-addome (10%) u dijarea (10%). Ma kien hemm l-ebda differenza rilevanti fil-frekwenzi ta' avvenimenti avversi bejn pazjenti b'et-ta' aktar jew inqas minn sentejn (2); iż-za, dan huwa bbażat biss fuq 21 tifel/tifla ta' anqas minn sentejn, inkluži 6 pazjenti ta' età bejn 3 xhur sa sena. Avvenimenti avversi ta' anormalitatijiet fil-fwied u anemija\tnaqqis fl-emoglobin seħħew f'9% u 5% tal-pazjenti, rispettivament.

Fi studju arbitrarju u kkontrollat bil-plaċebo, li sar f'pazjenti b'PPHN (FUTURE-4), total ta' 13-il tarbija tat-tweld kienu kkurati bil-formulazzjoni tal-pillola li tinxtered ta' bosentan b'doża ta' 2 mg/kg darbtejn kuljum (8 pazjenti kienu fuq plaċebo). It-tul medjan ta' kura b'bosentan u plaċebo kien, rispettivament, 4.5 ijiem (firxa 0.5–10.0 ijiem) u 4.0 ijiem (firxa 2.5–6.5 ijiem). L-avvenimenti avversi l-aktar frekwenti f'pazjenti kkurati b'bosentan u bi plaċebo kienu, rispettivament, anemija jew tnaqqis fl-emoglobin (7 u 2 pazjenti), edima ġeneralizzata (3 u 0 pazjenti), u rimettar (2 u 0 pazjenti).

Anormalitajiet fil-laboratorju

Anormalitajiet fit-testijiet tal-fwied

Fil-programm kliniku, židiet dipendenti mid-doža fl-aminotransferases tal-fwied ġeneralment seħħew matul l-ewwel 26 ġimġha tal-kura, u normalment žviluppaw gradwalment, u kienu ġeneralment asintomatici. Fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq, każijiet rari ta' cirroži tal-fwied u kollass tal-fwied kienu rrapportati.

Il-mekkaniżmu ta' dawn l-effetti avversi mhuwiex magħruf. Iż-żieda fl-aminotransferases tista' terġa' lura għan-normal b'mod spontanju waqt it-tkomplija tal-kura bid-doža tal-manteniment ta' STAYVEER jew wara li titnaqqas id-doža, imma l-interruzzjoni jew it-twaqqif tal-kura jistgħu jkunu meħtieġa (ara sezzjoni 4.4).

Fl-20 studju integrat ikkontrollat bil-plaċebo, žieda fl-aminotransferases tal-fwied ta' $\geq 3 \times$ ULN kienu osservati fi 11.2% tal-pazjenti kkurati b'bosentan meta mqabbla ma' 2.4% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo. Żidiet sa' $\geq 8 \times$ ULN kienu osservati fi 3.6% tal-pazjenti kkurati b'bosentan u 0.4% tal-pazjenti kkurati bil-plaċebo. Żidiet fl-aminotransferases kienu assoċjati ma' bilirubin elevat ($\geq 2 \times$ ULN) mingħajr evidenza ta' ostruzzjoni tal-bili f'0.2% (5 pazjenti) fuq bosentan u f'0.3% (6 pazjenti) fuq plaċebo.

Fl-analizi miġbura ta' 100 tifel u tifla b'PAH mill-istudji pedjatriċi mhux ikkontrollati FUTURE 1/2 u FUTURE 3/Estensjoni, elevazzjonijiet fl-aminotransferases tal-fwied ta' $\geq 3 \times$ ULN kienu osservati fi 2% tal-pazjenti.

Fl-istudju FUTURE-4 li kien jinkludi 13-il tarbija tat-tweliż b'PPHN ikkurati b'bosentan 2 mg/kg darbejn kuljum għal inqas minn 10 ijiem (firxa 0.5-10.0 ijiem), ma kien hemm l-ebda każ ta' aminotransferases tal-fwied ta' $\geq 3 \times$ ULN waqt il-kura, iżda seħħi każ wieħed ta' epatite 3 ijiem wara t-tmiem tal-kura b'bosentan.

Emoglobina

Fl-istudji kkontrollati bil-plaċebo fl-adulti, tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-emoglobina għal inqas minn 10 g/dL mil-linja bażi kien irrapprtata fi 8.0% ta' pazjenti kkurati b'bosentan u 3.9% ta' pazjenti kkurati bil-plaċebo (ara sezzjoni 4.4).

Fl-analizi miġbura ta' 100 tifel/tifla b'PAH mill-istudji pedjatriċi mhux ikkontrollati FUTURE 1/2 u FUTURE 3/Estensjoni, tnaqqis fil-konċentrazzjoni tal-emoglobina mil-linja bażi għal inqas minn 10 g/dL kien irrapprtata f'10.0% tal-pazjenti. Ma kien hemm l-ebda tnaqqis għal inqas minn 8 g/dL.

Fl-istudju FUTURE-4, 6 minn 13-il tarbija tat-tweliż b'PPHN ikkurati b'bosentan kellhom tnaqqis fl-emoglobina mill-firxa ta' referenza fil-linjalba bażi għal inqas mil-limitu l-aktar baxx tan-normal matul il-kura.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediciinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediciinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrapprtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendici V.

4.9 Doža eċċessiva

Bosentan ingħata bhala doža waħda sa 2 400 mg f'pazjenti f'saħħithom u sa 2 000 mg kuljum għal-xahrejnej f'pazjenti b'mard ieħor barra pressjoni għolja pulmonari. L-aktar reazzjoni avversa komuni kienet uġiġi ta' ras ħafif sa moderat.

Doža eċċessiva massiva tista' tirriżulta fi pressjoni baxxa ħafna fejn ikun hemm bżonn ta' appoġġ kardjavaskulari attiv. Fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq, kienet irrapportata doža eċċessiva waħda ta' 10 000 mg ta' bosentan li ttieħdet minn pazjent maskili adolexxenti. Huwa kelli sintomi ta' tqalligh, rimettar, pressjoni baxxa, sturdament, għaraq u vista mċajpra. Huwa rkupra kompletament fi

żmien 24 siegħa b'appoġġ għall-pressjoni tad-demm. Nota: bosentan ma jitneħħiex permezz ta' dijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĞIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanzi oħra kontra l-pressjoni għolja, Kodiċi ATC: C02KX01

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Bosentan huwa antagonist doppju tar-riċetturi ta' endothelin (ERA) b'affinità għar-riċetturi ta' endothelin A u B (ET_A u ET_B). Bosentan inaqqs ir-rezistenza vaskulari pulmonari kif ukoll dik sistemika u dan jirriżulta f'żieda fl-output kardijaku mingħajr ma tiżdied ir-rata li biha thabbat il-qalb.

In-newro-ormon endothelin-1 (ET-1) huwa wieħed mis-sustanzi magħrufa l-iktar qawwija li jdejjaq il-vini u l-arterji u li jista' jikkawża wkoll il-fibroži, il-proliferazzjoni taċ-ċelluli, it-tkabbir tal-qalb, u jista' jerġa' jimmudella l-qalb, u jippromwovi l-infjammazzjoni. Dawn l-effetti jseħħu billi endothelin jeħel mar-riċetturi ET_A u ET_B li qeqħdin fl-endotilju u fiċ-ċelluli tal-muskoli l-líxxi vaskulari. Il-konċentrazzjonijiet ta' ET-1 fit-tessuti u fil-plażma jiżdiedu f'diversi disturbi kardjavaskulari u mard tat-tessut konnettiv, li jinkludu PAH, skleroderma, insuffiċjenza akuta jew kronika tal-qalb, iskemija mijokardijaka, pressjoni sistemika għolja u ateroskleroži, li jissuġġerixxi rwol patogeniku ta' ET-1 f'dan il-mard. Fil-każ ta' PAH u insuffiċjenza tal-qalb, u fl-assenza tal-antagoniżmu tar-riċettur ta' endothelin, konċentrazzjonijiet għolja ta' ET-1 huma kkorrelatati sew mas-severità u mal-pronjosi ta' dan il-mard.

Bosentan jikkompeti mat-twaħħil ta' ET-1 u peptidi ET oħrajn mar-riċetturi kemm ta' ET_A u ET_B , b'affinità kemxjejn ogħla għar-riċetturi ta' ET_A ($K_i = 4.1\text{--}43 \text{ nanomolar}$) milli għar-riċetturi ta' ET_B ($K_i = 38\text{--}730 \text{ nanomolar}$). Bosentan jantagonizza speċifikament ir-riċetturi ta' ET u ma jeħilx ma' riċetturi oħrajn.

Effikaċċja

Mudelli ta' annimali

F'mudelli ta' annimali bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun, għoti kroniku mill-ħalq ta' bosentan naqqas ir-rezistenza vaskulari pulmonari u reġġa' lura l-ipertrofija vaskulari pulmonari u dik tal-ventrikolu tal-lemin. F'mudell ta' annimali b'fibroži pulmonari, bosentan naqqas id-depožitu tal-kollaġen fil-pulmuni.

Effikaċċja f'pazjenti adulti bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun

Saru żewġ studji arbitrarji, *double-blind*, multi-ċentriċi, ikkontrollati bil-plaċebo, fi 32 (studju AC-052-351) u 213 (studju AC-052-352, [BREATHE-1]) pazjent adult b'PAH tal-Klassi Funzjonali III–IV tad-WHO (pressjoni għolja pulmonari primarja jew pressjoni għolja pulmonari bħala konsegwenza tal-iskleroderma). Wara 4 ġimġħat ta' kura b'bosentan b'doża ta' 62.5 mg darbejnej kuljum, id-doži ta' manteniment studjati f'dawn l-istudji kienu ta' 125 mg darbejnej kuljum f'AC-052-351, u 125 mg darbejnej kuljum u 250 mg darbejnej kuljum f'AC-052-352.

Bosentan żdied mat-terapija attwali tal-pazjenti, li setgħet tinkludi kombinazzjoni ta' sustanzi kontra l-koagulazzjoni, sustanzi vażodilataturi (eż. *imblockkaturi tal-kanali tal-calcium*), dijuretiċi, ossigħnu, u digoxin, imma mhux epoprostenol. Il-kontroll kien il-plaċebo flimkien mat-terapija attwali.

Il-punt finali primarju għal kull studju kien it-tibdil fid-distanza tal-mixja ta' 6 minuti, wara 12-il ġimġha għall-ewwel studju, u wara 16-il ġimġha għat-tieni studju. Fiż-żewġ studji, il-kura b'bosentan irriżultat f'żieda sinifikanti fil-kapaċitā tal-eżerċizzu fiziku. Iż-żidiet fid-distanza tal-mixja korretti għal placebo, meta mqabbla mal-linja bażi kienu 76 metru ($p = 0.02$; t-test) u 44 metru ($p = 0.0002$; U test ta' Mann-Whitney) fil-punt finali primarju ta' kull studju, rispettivament. Id-differenzi bejn iż-

żewġ gruppi, fejn grupp ingħata 125 mg darbejn kuljum u grupp ieħor ingħata 250 mg darbejn kuljum, ma kinux statistikament sinifikanti imma kien hemm tendenza lejn titjib fil-kapaċitā tal-eżerċizzju fiżiku fil-grupp ikkurate bil-250 mg darbejn kuljum.

It-titjib fid-distanza tal-mixja deher wara 4 ġimħat ta' kura, u kien evidenti wara 8 ġimħat ta' kura u nżamm sa 28 ġimħa ta' kura *double-blind* f'sottoset tal-populazzjoni tal-pazjenti.

F'analizi tar-rispons retrospettiv (*retrospective responder analysis*) ibbażata fuq bidla fid-distanza tal-mixja, il-klassi funzjonali tad-WHO u dispnea tal-95 pazjent magħżula b'mod arbitrarju għal bosentan 125 mg darbejn kuljum fl-istudji kkontrollati mill-plaċebo, instab li wara 8 ġimħat, 66 pazjent marru ghall-ahjar, 22 kienu stabbli u 7 marru ghall-agħar. Mit-22 pazjent li kienu stabbli wara 8 ġimħat, 6 marru ghall-ahjar wara 12/16-il ġimħa u 4 marru ghall-agħar meta mqabbla mal-linja baži. Mis-7 pazjenti li marru ghall-agħar wara 8 ġimħat, 3 marru ghall-ahjar wara 12/16-il ġimħa u 4 marru ghall-agħar meta mqabbla mal-linja baži.

Il-parametri emodinamiċi invaživi kienu evalwati fl-ewwel studju biss. Il-kura b'bosentan wasslet għal żieda sinifikanti fl-indiċi tal-qalb assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fil-pressjoni fl-arterji tal-pulmun, fir-rezistenza vaskulari pulmonari u fil-pressjoni medja tal-atru tal-lemin.

Kien osservat tnaqqis fis-sintomi tal-PAH bil-kura b'bosentan. Il-kejl tad-dispnea matul it-testijiet tal-mixi wera titjib fil-pazjenti kkurati b'bosentan. Fl-istudju AC-052-352, 92% mill-213-il pazjent kienu kklassifikati fil-linjal baži bhala klassi funzjonali III tad-WHO u 8% bhala Klassi IV. Kura b'bosentan wasslet għal titjib fil-klassi funzjonali tad-WHO fi 42.4% tal-pazjenti (plaċebo 30.4%). Il-bidla totali fil-klassi funzjonali tad-WHO matul iż-żewġ studji kienet aħjar b'mod sinifikanti fil-pazjenti li nghataw bosentan meta mqabbla mal-pazjenti kkurati bil-plaċebo. Il-kura b'bosentan kienet assoċjata ma' tnaqqis sinifikanti fir-rata tas-sitwazzjoni klinika li tmur ghall-agħar meta mqabbla mal-kura bil-plaċebo wara 28 ġimħa (10.7% vs 37.1%, rispettivament; p = 0.0015).

Fi studju arbitrarju, *double-blind*, multi-ċentriku u kkontrollat bil-plaċebo (AC-052-364 [EARLY]), 185 pazjent b'PAH fi klassi II tal-istat funzjonali tad-WHO (medja fil-linjal baži tad-distanza ta' mixja f'6 minuti ta' 435 metru) irċevew bosentan 62.5 mg darbejn kuljum għal 4 ġimħat segwit minn 125 mg darbejn kuljum (n = 93), jew plaċebo (n = 92) għal 6 xhur. Pazjenti li dħalli fl-istudju jew qatt ma kienu ħadu kura qabel għal PAH (n = 156) jew kienu fuq doża stabbli ta' sildenafil (n = 29). L-endpoints koprimarji kienu l-persentaġġ ta' bidla mil-linjal baži fir-rezistenza vaskulari fil-pulmun (PVR) u bidla mil-linjal baži fid-distanza ta' mixja f'6 minuti sa Xahar 6 kontra l-plaċebo. It-tabella isfel turi l-analizi tal-protokoll spċificat minn qabel.

	PVR (dyn.sec/cm ⁵)		Distanza ta' Mixja f'6 Minuti (m)	
	Plaċebo (n = 88)	Bosentan (n=80)	Plaċebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Linjal baži (BL); medja (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Bidla minn BL; medja (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Effetti tal-kura	-22.6%		19	
95% CL	-34, -10		-4, 42	
Valur-p	< 0.0001		0.0758	

CL = limitu ta' kunfidenza; PVR = rezistenza vaskulari fil-pulmun; SD = devjazzjoni standard.

Kura b'bosentan kienet assoċjata ma' tnaqqis fir-rata ta' aggravar kliniku, definita bħala taħlita ta' progressjoni sintomatika, żamma l-isptar minħabba PAH u mewt, meta mqabbla mal-plaċebo (tnaqqis proporzjonali fir-riskju ta' 77%, intervall ta' kunfidenza ta' 95% [CI - confidence interval] 20–94%, p = 0.0114). L-effett tal-kura kien immexxi minn titjib fil-komponent ta' progressjoni sintomatika. Kien hemm każ wieħed ta' żamma l-isptar relatat ma' aggravar ta' PAH fil-grupp ta' bosentan u tliet każżejjiet ta' żamma l-isptar fil-grupp bil-plaċebo. F'kull grupp ta' kura seħħet biss mewta waħda waqt il-perjodu ta' studju *double-blind* ta' 6 xhur, għalhekk ma tista' tittieħed l-ebda konklużjoni dwar is-soprapivenza.

Dejta fit-tul inkisbet mill-173 pazjent kollha li kienu kkurati b'bosentan fil-faži kkontrollata u/jew li nqalbu mill-plačebo għal bosentan fil-faži *open-label* ta' estensjoni tal-istudju EARLY. It-tul medju ta' espożizzjoni għall-kura b'bosentan kien ta' 3.6 ± 1.8 snin (sa 6.1 snin), bi 73% tal-pazjenti kkurati għal mill-inqas 3 snin u 62% għal mill-inqas 4 snin. Il-pazjenti setgħu jirċievu kura addizzjonali għal PAH kif mehtieg fl-estensjoni *open-label*. Il-maġgoranza tal-pazjenti kienu ddianjostikati b'PAH idjopatika jew li tintiret (61%). B'mod generali, 78% tal-pazjenti baqgħu fi klassi funzjonali II ta' WHO. Stimi Kaplan-Meier għal sopravivenza kienu ta' 90% u 85%, 3 u 4 snin wara l-bidu tal-kura, rispettivament. Fl-istess żmien, 88% u 79% tal-pazjenti baqgħu ħielsa minn aggravar ta' PAH (definita bhala mewt ta' kull kawża, trapjant tal-pulmun, septostomija atrijali jew bidu ta' kura bi prostanoid fil-vini jew taht il-għilda). Il-kontribuzzjonijiet relattivi ta' kura preċedenti bil-plačebo fil-faži *double-blind* u ta' medicini oħra li nbdew matul il-perjodu *open-label* ta' estensjoni mhumiex magħrufa.

Fi studju prospettiv, multi-ċentriku, arbitrarju, *double-blind* u kkontrollat bil-plačebo (AC-052-405 [BREATHE-5]), pazjenti b'PAH ta' klassi funzjonali III tad-WHO u fiżjologija ta' Eisenmenger marbuta ma' mard tal-qalb kongenitali, irċivew bosentan 62.5 mg mogħti darbtejn kuljum għal 4 ġimħat, imbagħad 125 mg mogħti darbtejn kuljum għal 12-il ġimħa addizzjonali (n = 37, li minnhom 31 kellhom *shunt* bidirezzjoni, il-biċċa l-kbira mil-lemin għax-xellug). L-ghan principali kien li jintwera li bosentan ma jidgravax il-livell baxx ta' ossiġġu fid-dem. Wara 16-il ġimħa, il-medja tas-saturazzjoni tal-ossiġġu żidiet fil-grupp ta' bosentan b'1.0% (CI ta' 95% –0.7%–2.8%) meta mqabbla mal-grupp tal-plačebo (n = 17), li turi li bosentan ma kompliex jidgrava l-livell baxx ta' ossiġġu fid-dem. Il-medja tar-reżiżenza vaskulari pulmonari kienet imnaqqsa b'mod sinifikattiv fil-grupp ta' bosentan (b'effett predominanti osservat fis-sottogrupp ta' pazjenti b'*shunt* intrakardijaku bidirezzjoni). Wara 16-il ġimħa, il-medja taż-żieda fid-distanza tal-mixja ta' 6 minuti, ikkoreġuta għall-plačebo, kienet ta' 53 metru (p = 0.0079), li tirrifletti t-titjib fil-kapaċità tal-eżerċizzju. Sitta u għoxrin pazjent baqgħu jirċievu bosentan fil-faži *open-label* ta' estensjoni ta' 24 ġimħa (AC-052-409) tal-istudju BREATHE-5 (tul medju tal-kura = 24.4 ± 2.0 ġimħat) u, b'mod generali l-effiċċa kienet miżmuma.

Studju *open-label*, mhux komparativ (AC-052-362 [BREATHE-4]) twettaq fuq 16-il pazjent bil-PAH ta' klassi funzjonali III tad-WHO marbuta ma' infejjjoni bl-HIV. Il-pazjenti kienu kkurati bi 62.5 mg ta' bosentan mogħtija darbtejn kuljum għal 4 ġimħat, segwiti minn 125 mg mogħtija darbtejn kuljum għal 12-il ġimħa addizzjonali. Wara 16-il ġimħa ta' kura, kien hemm titjib sinifikanti mil-linjal bażi fil-kapaċità tal-eżerċizzju: iż-żieda medja fid-distanza ta' mixi f'6 minuti kienet 91.4 metri minn 332.6 metri bhala medja fil-linjal bażi (p < 0.001). Ma tistax tintlaħaq konklużjoni formali dwar l-effetti ta' bosentan fuq l-effiċċa tal-medicina antiretroviral (ara wkoll sezzjoni 4.4).

M'hemm l-ebda studji li juru effetti ta' beneficiċju ta' kura b'STAYVEER fuq is-sopravivenza. Madankollu, l-istatus vitali għal tul ta' żmien kien irregjistrat għall-235 pazjent kollha li kienu kkurati b'bosentan f'żewġ studji importanti hafna kkontrollati bil-plačebo (AC-052-351 u AC-052-352) u/jew iż-żewġ estensjonijiet *open-label* u mhux ikkontrollati tagħhom. Il-medja tat-tul ta' żmien tal-espożizzjoni għal bosentan kienet ta' $1.9 \text{ snin} \pm 0.7 \text{ snin}$; (minimu: 0.1 snin; massimu: 3.3 snin) u l-pazjenti kienu osservati għal medja ta' $2.0 \pm 0.6 \text{ snin}$. Il-maġgoranza tal-pazjenti kienu dijanjostikati bhala pressjoni għolja pulmonari primarja (72%) u kien fil-klassi funzjonali III tad-WHO (84%). F'din il-popolazzjoni totali, l-istimi ta' Kaplan-Meier tas-sopravivenza kienu ta' 93% u 84% sena u sentejn wara l-bidu tal-kura b'bosentan, rispettivament. L-istimi tas-sopravivenza kienu iktar baxxi fis-sottogrupp ta' pazjenti b'PAH sekondarja għal sklerozi sistemika. L-istimi setgħu kienu influwenzati mill-bidu tal-kura b'epoprostenol fi 43/235 pazjent.

Studji fit-tfal bi pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan pilloli miksija b'rita kien evalwati fi studju *open-label*, mhux ikkontrollat f'19-il pazjent pedjatriku b'PAH b'et-ta minn 3 snin sa 15-il sena. Dan l-istudju kien primarjament maħsub bħala studju farmakokinetiku (ara sezzjoni 5.2). Il-pazjenti kellhom pressjoni għolja pulmonari primarja (10 pazjenti) jew PAH marbuta ma' mard kongenitali tal-qalb (9 pazjenti) u kienu fi klassi funzjonali II tad-WHO (n = 15, 79%) jew fi klassi III (n = 4, 21%) fil-linjal bażi. Il-pazjenti nqasmu fi 3 gruppi skont il-piżi tal-ġisem tagħhom u kienu ddożżati b'bosentan b'madwar 2 mg/kg darbtejn kuljum għal

12-il ġimġha. Nofs il-pazjenti f'kull grupp kienu digà qed jiġu kkurati b'epoprostenol minn ġol-vini u d-doża ta' epoprostenol baqgħet l-istess matul l-istudju.

L-emodinamiċi kienu mkejla fi 17-il pazjent. Iż-żieda medja fl-indiċi tal-qalb mil-linja baži kienet ta' 0.5 L/min/m², it-tnaqqis medju fil-pressjoni fl-arterji tal-pulmun kien ta' 8 mmHg, u t-tnaqqis medju f'PVR kien ta' 389 dyn·sek·cm⁻⁵. Dan it-titjib emodinamiku mil-linja baži kien simili bl-ġhoti flimkien ta' epoprostenol jew mingħajru. Il-bidliet fil-parametri tat-test tal-eżerċizzju wara 12-il ġimġha mil-linja baži varjaw hafna u l-ebda wieħed minnhom ma kien sinifikanti.

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

FUTURE 1 kien studju *open-label*, mhux ikkontrollat li twettaq bil-formulazzjoni tal-pillola li tinxter ta' bosentan mogħti b'doża ta' manteniment ta' 4 mg/kg darbtejn kuljum lil 36 pazjent b'età minn sentejn sa 11-il sena. Dan l-istudju kien primarjament maħsub bhala studju farmakokinetiku (ara sezzjoni 5.2). Fil-linja baži, il-pazjenti kellhom PAH idjopatika (31 pazjent [86%]) jew familjali (5 pazjenti [14%]), u kienu fi klassi funzjonali II tad-WHO (n = 23, 64%) jew fi klassi III (n = 13, 36%). Fl-istudju FUTURE 1, l-esponiment medjan għall-kura tal-istudju kien ta' 13.1 ġimħat (firxa: 8.4 sa 21.1). 33 minn dawn il-pazjenti kienu pprovduti b'kura kontinwa b'pilloli li jinxterdu ta' bosentan b'doża ta' 4 mg/kg darbtejn kuljum fil-faži mhux ikkontrollata ta' estensjoni ta' FUTURE 2 għal tul medjan ta' kura globali ta' 2.3 snin (firxa: 0.2 sa 5.0 snin). Fil-linja baži f'FUTURE 1, 9 pazjenti kienu qed jieħdu epoprostenol. 9 pazjenti nbde fuq medikazzjoni speċifika għal PAH għall-ewwel darba matul l-istudju. L-istima Kaplan-Meier mingħajr avveniment għal aggravar ta' PAH (mewt, trapjant tal-pulmun, jew dħul l-isptar minħabba aggravar ta' PAH) wara sentejn kienet ta' 78.9%. L-istima Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali wara sentejn kienet ta' 91.2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

F'dan l-istudju arbitrarju u *open-label* bil-formulazzjoni ta' pillola li tinxter ta' bosentan 32 mg, 64 tifel/tifla b'PAH stabbli b'età minn 3 xhur sa 11-il sena ntagħżlu b'mod arbitrarju għal 24 ġimħa ta' kura b'bosentan 2 mg/kg darbtejn kuljum (n = 33) jew 2 mg/kg tliet darbiet kuljum (n = 31). 43 (67.2%) kellhom età ta' ≥ sentejn sa 11-il sena, 15 (23.4%) kellhom età bejn sena u sentejn, u 6 (9.4%) kellhom età bejn 3 xhur u sena. L-istudju kien iddisinjat primarjament bhala studju farmakokinetiku (ara sezzjoni 5.2), u l-punti finali tal-effikaċċja kienu esploratorji biss. L-etjologija ta' PAH, skont il-klassifikazzjoni Dana Point, kienet tinkludi PAH idjopatika (46%), PAH ereditarja (3%), PAH assoċċjata wara kirurgija korrettiva tal-qalb (38%), u PAH marbuta ma' mard kongenitali tal-qalb assoċċjata ma' *systemic-to-pulmonary shunts*, inkluz is-sindrome Eisenmenger (13%). Il-pazjenti kienu fi klassi funzjonali I tad-WHO (n = 19, 29%), fi klassi II (n = 27, 42%) jew fi klassi III (n = 18, 28%) fil-bidu tal-kura tal-istudju. Meta daħlu fl-istudju, il-pazjenti kienu kkurati b'medikazzjoni għall-PAH (l-aktar frekwenti, inibitur ta' phosphodiesterase tat-tip 5 [sildenafil] waħdu [35.9%], bosentan waħdu [10.9%], u kombinazzjoni ta' bosentan, iloprost, u sildenafil [10.9%]) u komplew il-kura tagħhom għal PAH matul l-istudju.

Fil-bidu tal-istudju, inqas minn nofs il-pazjenti inkluži (45.3% [29/64]) kellhom kura ta' bosentan waħdu mhux ikkombinat ma' medikazzjoni oħra għal PAH. 40.6% (26/64) baqgħu fuq monoterapija ta' bosentan matul l-24 ġimħa ta' kura tal-istudju mingħajr ma kellhom aggravar ta' PAH. L-analizi tal-popolazzjoni globali inkluža (64 pazjent) uriet li l-maġġoranza kienu baqgħu għall-inqas stabbli (jigifieri mingħajr aggravar) ibbażat fuq valutazzjoni tal-klassi funzjonali tad-WHO mhux speċifika għat-tfal (97% darbtejn kuljum, 100% tliet darbiet kuljum) u l-impressjoni klinika globali tat-tabib (94% darbtejn kuljum, 93% tliet darbiet kuljum) matul il-perjodu ta' kura. L-istima Kaplan-Meier mingħajr avveniment għall-aggravar ta' PAH (mewt, trapjant tal-pulmun, jew dħul l-isptar minħabba aggravar ta' PAH) wara 24 ġimħa kienet ta' 96.9% u 96.7% fil-gruppi ta' darbtejn kuljum u tliet darbiet kuljum, rispettivament.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' xi beneficiċċju kliniku b'2 mg/kg tliet darbiet kuljum meta mqabbel ma' dožaġġ ta' 2 mg/kg darbtejn kuljum.

Studju mwettaq f' trabi tat-tweliż bi pressjoni pulmonari għolja b'mod persistenti tat-trabi tat-tweliż (PPHN - persistent pulmonary hypertension of the newborn)

FUTURE 4 (AC-052-391)

Dan kien studju *double-blind*, ikkontrollat bil-plačebo u arbitrarju fi trabi tat-twelid li twieldu qabel iż-żmien u trabi li twieldu fi żmienhom (età ta' gestazzjoni ta' 36-42 ġimgha) b'PPHN. Pazjenti b'rispons inqas minn ottimali għal nitric oxide meħud man-nifs (iNO - *inhaled nitric oxide*) minkejja mill-inqas 4 sīgħat ta' kura kontinwa kienu kkurati b'pilloli li jinxterdu bosentan b'doża ta' 2 mg/kg darbejn kuljum (N = 13) jew plačebo (N = 8) permezz tat-tubu nażogastriku bhala terapija miżjuda ma' iNO sakemm iNO tnaqqas bil-mod ghax-xejn jew sa falliment tal-kura (definit bhala l-htiega ta' għoti ta' ossiġġu permezz ta' membrana barra l-ġisem [ECMO - *extra-corporeal membrane oxygenation*] jew bidu ta' vasodilatatur għall-pulmun alternattiv), u għal massimu ta' 14-il ġurnata. L-esponenti medjan għall-kura tal-istudju kien ta' 4.5 (firxa: 0.5-10.0) ijiem fil-grupp ta' bosentan u 4.0 (firxa: 2.5-6.5) ijiem fil-grupp tal-plačebo.

Ir-riżultati ma jindikawxi xi beneficiċċu addizzjonal ta' bosentan f'din il-popolazzjoni:

- Iż-żmien medjan sakemm iNO tnaqqas għax-xejn kien ta' 3.7 ijiem (limiti ta' kunfidenza [CLs - *confidence limits*] ta' 95% 1.17, 6.95) fuq bosentan u 2.9 ijiem (CLs ta' 95% 1.26, 4.23) fuq plačebo ($p = 0.34$).
- Iż-żmien medjan sakemm il-ventilazzjoni mekkanika tneħħiet għalkollox kien ta' 10.8 ijiem (CLs ta' 95% 3.21, 12.21 ijiem) fuq bosentan u 8.6 ijiem (CLs ta' 95% 3.71, 9.66 ijiem) fuq il-plačebo ($p = 0.24$).
- Pazjent wieħed fil-grupp ta' bosentan kelli falliment tal-kura (htiega ta' ECMO skont id-definizzjoni tal-Protokoll), li kien iddikjarat ibbażat fuq żieda fil-valuri tal-Indiči ta' Ossigenazzjoni 8 sīgħat wara l-ewwel doža tal-mediċina tal-istudju. Dan il-pazjent irkupra fil-perjodu ta' segwit u 60 ġurnata.

Taħlita ma' epoprostenol

Il-kombinazzjoni ta' bosentan u epoprostenol kienet investigata f'żewġ studji: AC-052-355 (BREATHE-2) u AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 kien studju multi-ċentriku, *randomised, double-blind, parallel-group* ta' bosentan kontra l-plačebo fi 33 pazjent b'PAH severa li kien qed jircieu terapija b'epoprostenol konkomitanti. AC-052-356 kien studju *open-label*, mhux ikkontrollat; 10 mid-19-il pazjent pedjatriku kienu qed jieħdu bosentan u terapija b'epoprostenol fl-istess hin matul it-12-il ġimħa tal-prova. Ilprofil tas-sigurtà tal-kombinazzjoni ma kienx differenti minn dak mistenni b'kull komponent, u t-terapija mħallta kienet ittollerata sew fit-tfal u fl-adulti. Il-benefiċċju kliniku ta' din il-kombinazzjoni ma ntwerix.

Sklerosi sistemika bil-marda tal-ulċeri fis-swaba'

Saru żewġ studji kkontrollati bil-plačebo, arbitrarju, *double-blind* u multi-ċentriċi, f'122 (studju AC-052-401 [RAPIDS-1]) u 190 (studju AC-052-331 [RAPIDS-2]) pazjent adult bi sklerosi sistemika u l-marda tal-ulċeri fis-swaba' (preżenza ta' ulċeri fis-swaba' jew passat ta' ulċeri fis-swaba' fis-sena ta' qabel). Fl-istudju AC-052-331, il-pazjenti ried ikollhom mill-anqas ulċera waħda fis-swaba' b'bidu reċenti, u tul iż-żewġ studji 85% tal-pazjenti kellhom il-preżenza tal-marda tal-ulċeri fis-swaba' fil-linja baži. Wara 4 ġimħat b'bosentan 62.5 mg darbejn kuljum, id-doža ta' manteniment studjata fiż-żewġ studji kienet ta' 125 mg darbejn kuljum. It-terapija *double-blind* damet 16-il ġimħa fl-istudju AC-052-401, u 24 ġimħa fl-istudju AC-052-331.

Kura oħra li kienet qed tittieħed għal sklerosi sistemika u l-ulċeri fis-swaba' kienet permessa jekk baqgħet konstanti mill-anqas xahar qabel il-bidu tal-kura u waqt il-perjodu tal-istudju *double-blind*.

In-numru ta' ulċeri fis-swaba' ġodda mil-linja baži sal-punt aħħari tal-istudju kien il-mira principali taż-żewġ studji. Meta mqabbla ma' plačebo, kura b'bosentan irriżultat f'anqas ulċeri ġodda waqt it-terapija. Fl-istudju AC-052-401, waqt 16-il ġimħa ta' terapija *double-blind*, il-pazjenti fil-grupp b'bosentan žviluppaw medja ta' 1.4 ulċeri fis-swaba' ġodda vs. 2.7 ulċeri fis-swaba' ġodda fil-grupp bil-plačebo ($p = 0.0042$). Fl-istudju AC-052-331, waqt 24 ġimħa ta' terapija *double-blind*, il-figuri korrispondenti kienu ta' 1.9 vs. 2.7 ulċeri fis-swaba' ġodda, rispettivament ($p = 0.0351$). Fiż-żewġ studji, pazjenti fuq bosentan kienu anqas probabbli li jiżviluppaw ulċera fis-swaba' ġodda waqt l-istudju u damu iż-jed biex jiżviluppaw ulċera fis-swaba' ġidida ta' wara, meta mqabbla ma' dawk fuq il-

placebo. L-effett ta' bosentan li jnaqqas in-numru ta' ulceri fis-swaba' godda deher aktar f' pazjenti b'ulceri fis-swaba' multipli.

Fiż-żewġ studji ma kien osservat l-ebda effett ta' bosentan fuq iż-żmien sal-fejjan tal-ulceri fis-swaba'.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' bosentan kienet dokumentata l-aktar f' saħħithom. Informazzjoni limitata dwar il-pazjenti turi li l-espożizzjoni ta' bosentan f' pazjenti adulti b'PAH hi madwar id-doppju ta' dik f' saħħithom.

F'pazjenti f' saħħithom, bosentan juri farmakokinetika li tiddependi mid-doża u mill-ħin. Ir-rata ta' tneħħija u l-volum tad-distribuzzjoni jonqsu meta jiżdiedu d-doži mogħtija ġol-vini u jiżdiedu maż-żmien. Wara l-ghoti mill-ħalq, l-espożizzjoni sistemika hi proporzjonali mad-doża sa 500 mg. B'doži orali ogħla, is-C_{max} u l-AUC jiżdiedu inqas minn proporzjonalment mad-doża.

Assorbiment

F'pazjenti f' saħħithom, il-bijodisponibilità assoluta ta' bosentan hi ta' madwar 50%, u mhix affettwata mill-ikel. Il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jintlaħqu fi żmien 3–5 sigħat.

Distribuzzjoni

Bosentan jeħel sew (> 98%) mal-proteini tal-plażma, l-aktar mal-albumina. Bosentan ma jippenetrax fiċ-ċelluli tad-demm ħomor.

Il-volum tad-distribuzzjoni (V_{ss}) ta' madwar 18-il litru kien determinat wara doża ġol-vini ta' 250 mg.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Wara doża waħda ġol-vini ta' 250 mg, ir-rata li biha jitneħħha bosentan kienet ta' 8.2 L/siegħa. Hemm bżonn ta' 5.4 sigħat (t_{1/2}) biex il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan tonqos bin-nofs.

Wara īnfra dozi, il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma jonqsu gradwalment għal 50–65% ta' dawk li jidher wara doża waħda. Dan it-naqqis probabbilment iseħħ minħabba l-awto-induzzjoni tal-enzimi li jimmetabolizzaw tal-fwied. Il-kundizzjonijiet tal-istat fiss jintlaħqu fi żmien 3–5 ijiem.

Bosentan jiġi eliminat mis-sistema tal-marrara wara metabolizmu fil-fwied mill-isoenzimi taċ-ċitokroma P450, CYP2C9 u CYP3A4. Inqas minn 3% tad-doża meħuda mill-ħalq tiġi rkuprata fl-awrina.

Bosentan jifforma tliet metaboliti u wieħed biss minn dawn hu attiv farmakologikament. Dan jitneħħha fil-biċċa l-kbira tiegħu mhux mibdul permezz tal-bila. F'pazjenti adulti, l-espożizzjoni għal metabolit attiv hi akbar milli fil-pazjenti f' saħħithom. F'pazjenti li għandhom evidenza ta' kolestażi, l-espożizzjoni għall-metabolit attiv tista' tiżid.

Bosentan jinduċi CYP2C9 u CYP3A4 u possibbilment CYP2C19 ukoll u P-glycoprotein. *In vitro*, bosentan jimpedixxi l-bile salt export pump f'kultivazzjoni taċ-ċelluli tal-fwied.

Tagħrif minn studji *in vitro* juri li bosentan ma kelli l-ebda effett rilevanti ta' inibizzjoni fuq l-isoenzimi CYP li ġew ittestjati (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Għalhekk, bosentan mhux mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti medicinali li jiġu metabolizzati minn dawn l-isoenzimi.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet specjali.

Ibbażat fuq il-medda investigata ta' kull varjant, mhux mistenni li l-farmakokinetiči ta' bosentan se jiġu influwenzati mis-sess, il-piż tal-ġisem, ir-razza, jew l-età fil-popolazzjoni adulta sa punt li hu rilevanti.

Tfal

Il-farmakokinetika kienet studjata f'pazjenti pedjatriċi f'4 studji kliniči (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 u FUTURE-4; ara sezzjoni 5.1). Minħabba dejta limitata fi tfal b'età ta' inqas minn sentejn, il-farmakokinetika baqgħet mhux ikkaratterizzata tajjeb f'din il-kategorija ta' età.

Studju AC-052-356 (BREATHE-3) evalwa l-farmakokinetika ta' doži orali singoli u ripetuti tal-formulazzjoni tal-pillola miksija b'rita ta' bosentan f'19-il tifel/tifla b'età minn 3 snin sa 15-il sena b'PAH li nghataw doža ta' 2 mg/kg darbtejn kuljum skont il-piż tal-ġisem tagħhom. F'dan l-istudju l-espożizzjoni għal bosentan naqset maž-żmien b'mod konsistenti mal-proprietajiet magħrufa tal-awto-induzzjoni ta' bosentan. Il-valuri medji tal-AUC (CV%) ta' bosentan f'pazjenti pedjatriċi kkurati b'doža ta' 31.25, 62.5 jew 125 mg darbtejn kuljum kienu 3 496 (49), 5 428 (79), u 6 124 (27) ng siegħa/mL, rispettivament, u kienu inqas mill-valur ta' 8 149 (47) ng siegħa/mL osservat f'pazjenti adulti b'PAH li kien qed jirċievu doža ta' 125 mg darbtejn kuljum. Fl-istat fiss, l-espożizzjonijiet sistemiċi fit-tfal li jiżnu 10–20 kg, 20–40 kg u > 40 kg kienu 43%, 67% u 75%, rispettivament, tal-espożizzjoni sistemika fl-adulti.

Fl-istudju AC-052-365 (FUTURE 1), pilloli li jinxterdu nghataw lil 36 tifel/tifla b'età minn 2 sa 11-il sena. Ma kienet osservata l-ebda proporzjonalità mad-doža, peress li l-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma u l-AUCs fi stat fiss kieni simili b'doži orali ta' 2 u 4 mg/kg (AUC_τ: 3 577 ng siegħa/mL u 3 371 ng siegħa/mL għal 2 mg/kg darbtejn kuljum u 4 mg/kg darbtejn kuljum, rispettivament). B'doža ta' manteniment ta' 125 mg darbtejn kuljum l-esponiment medju għal bosentan f'dawn il-pazjenti pedjatriċi kien madwar nofs l-esponiment f'pazjenti adulti iżda wera koinċidenza kbira mal-esponimenti fl-adulti.

Fi studju AC-052-373 (FUTURE 3), bl-użu ta' pilloli li jinxterdu, l-esponiment għal bosentan f'pazjenti kkurati b'2 mg/kg darbtejn kuljum kien komparabbi ma' dak fi studju FUTURE 1. Fil-popolazzjoni totali (n = 31), 2 mg/kg darbtejn kuljum irriżulta f'esponiment ta' kuljum ta' 8 535 ng siegħa/mL; AUC_τ kien ta' 4 268 ng siegħa/mL (CV: 61%). F'pazjenti b'età bejn 3 xħur u sentejn l-esponiment ta' kuljum kien ta' 7 879 ng siegħa/mL; AUC_τ kien ta' 3 939 ng siegħa/mL (CV: 72%). F'pazjenti bejn 3 xħur u sena (n = 2) AUC_τ kien ta' 5 914 ng siegħa/mL (CV: 85%), u f'pazjenti bejn sena u sentejn (n = 7) AUC_τ kien ta' 3 507 ng siegħa/mL (CV: 70%). F'pazjenti b'età ta' aktar minn sentejn (n = 22) l-esponiment ta' kuljum kien ta' 8 820 ng siegħa/mL; AUC_τ kien ta' 4 410 ng siegħa/mL (CV: 58%). Id-dožagg ta' bosentan 2 mg/kg tliet darbiet kuljum ma żiedx l-esponiment; l-esponiment ta' kuljum kien ta' 7 275 ng siegħa/mL (CV: 83%, n = 27).

Ibbażat fuq is-sejbiet fl-istudji BREATHE-3, FUTURE 1, u FUTURE-3, jidher li l-esponiment għal bosentan jilhaq stat fiss b'doži aktar baxxi f'pazjenti pedjatriċi minn fl-adulti, u jidher li doži ogħla minn 2 mg/kg darbtejn kuljum (4 mg/kg darbtejn kuljum jew 2 mg/kg tliet darbiet kuljum) ma jwasslux ghall-esponiment akbar għal bosentan f'pazjenti pedjatriċi.

Fi studju AC-052-391 (FUTURE 4) li twettaq fi trabi tat-tw eid, il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan ż-diedu bil-mod u b'mod kontinwu matul l-ewwel intervall ta' dožagg, li wassal għal esponiment baxx (AUC₀₋₁₂ fid-demmi shiħ: 164 ng siegħa/mL, n = 11). Fi stat fiss, l-AUC_τ kienet ta' 6 165 ng siegħa/mL (CV: 133%, n = 7), li huwa simili għall-esponiment osservat f'pazjenti adulti b'PAH li kienu qed jirċievu 125 mg darbtejn kuljum u b'kunsiderazzjoni tal-proporzjon ta' distribuzzjoni fid-demm/plażma ta' 0.6.

Il-konsegwenzi ta' dawn is-sejbiet dwar l-epatotossiċità mhumiex magħrufa. Is-sess u l-użu flimkien ta' epoprostenol fil-vini ma kellhom l-ebda effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' bosentan.

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A) ma ġew osservati l-ebda bidliet farmakokinetici sinifikanti. L-AUC fi stat fiss ta' bosentan kienet 9% oħħla u l-AUC tal-metabolit attiv, Ro 48-5033, kienet 33% oħħla f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied milli f'voluntiera f'sahħithom.

L-impatt ta' indeboliment moderat fil-funzjoni tal-fwied (Child-Pugh klassi B) fuq il-farmakokinetika ta' bosentan u l-metabolit primarju tiegħu Ro 48-5033 kien investigat fi studju li kien jinkludi 5 pazjenti bi pressjoni pulmonari għolja assoċjata ma' pressjoni portali għolja u indeboliment tal-fwied Child-Pugh Klassi B, u 3 pazjenti b'PAH minn kawzi oħra u funzjoni tal-fwied normali. Fil-pazjenti b'indeboliment tal-fwied Child-Pugh Klassi B, l-AUC medja (CI ta' 95%) fi stat fiss ta' bosentan kienet ta' 360 (212–613) ng h/mL, jiġifieri, 4.7 darbiet oħħla, u l-AUC medja (CI ta' 95%) tal-metabolit attiv Ro 48-5033 kienet ta' 106 (58.4–192) ng h/mL, jiġifieri, 12.4 darbiet oħħla milli f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali (bosentan: medja [CI ta' 95%] AUC: 76.1 [9.07–638] ng siegħa/mL; Ro 48-5033: medja [CI ta' 95%] AUC 8.57 [1.28–57.2] ng siegħa/mL). Għalkemm in-numru ta' pazjenti inkluži kien limitat u b'varjabilità għolja, din id-dejta tindika żieda notevoli fl-esponenti għal bosentan u ghall-metabolit primarju tiegħu Ro 48-5033 f'pazjenti b'indeboliment moderat fil-funzjoni tal-fwied (Child-Pugh klassi B).

Il-farmakokinetika ta' bosentan ma kinitx studjata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied Child-Pugh Klassi C. STAYVEER hu kontraindikat f'pazjenti b'indeboliment moderat sa sever fil-fwied, jiġifieri, Child-Pugh klassi B jew C (ara sezzjoni 4.3).

Indeboliment tal-kliewi

F'pazjenti b'indeboliment serju tal-kliewi (tnejħija tal-krejatinina 15–30 mL/min), il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan fil-plażma naqsu b'madwar 10%. Il-konċentrazzjonijiet tal-metaboliti ta' bosentan fil-plażma rduppjaw f'dawn il-pazjenti meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-kliewi. M'hemm bżonn l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. M'hemm l-ebda esperjenza klinika spċificiha f'pazjenti li qed issirilhom id-dijaliżi. Ibbażat fuq proprjetajiet fiżiċi u kimiċi u l-ammont qawwi ta' bosentan li jeħel mal-proteini, mhux mistenni li d-dijaliżi tnaqqas l-ammont ta' bosentan fiċ-ċirkolazzjoni b'mod sinifikanti (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studju fil-ġrieden dwar il-karċinoġenicità li dam sentejn, wera żieda fl-inċidenza kombinata ta' adenomi fiċ-ċelluli tal-fwied flimkien ma' karċinomi fil-ġrieden irġiel, imma mhux fil-ġrieden nisa, f'konċentrazzjonijiet fil-plażma madwar darbejn sa erba' darbiet aktar mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma li ntlaħqu fid-doża terapewtika fil-bniedem. Fil-firien, l-ghoti mill-halq ta' bosentan għal sentejn ipproċu żieda żgħira imma sinifikanti fl-inċidenza ta' adenomi taċ-ċelluli follikulari tat-tirojde u karċinomi fil-firien irġiel, imma mhux fil-firien nisa, f'konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' madwar 9 sa 14-il darba iktar mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma li ntlaħqu fid-doża terapewtika fil-bniedem. Bosentan kien negattiv fit-testijiet għal ġenotossicità. Kien hemm evidenza ta' żbilanč żgħir fl-ormoni tat-tirojde kkawżat minn bosentan fil-firien. Madankollu, m'hemm l-ebda evidenza li bosentan jaffettwa l-funzjoni tat-tirojde (thyroxine, TSH) fil-bnedmin.

L-effett ta' bosentan fuq il-funzjoni tal-mitokondrija mhuwiex magħruf.

Bosentan wera effetti teratoġenici fil-firien fejn intlaħqu livelli fil-plażma oħħla minn 1.5 darbiet iktar mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma li ntlaħqu fid-doża terapewtika fil-bniedem. L-effetti teratoġenici, li jinkludu malformazzjonijiet tar-ras u tal-wiċċ u tal-vini u arterji principali, kienu jiddepPENDU mid-doża. Ix-xebħ ta' kif kien l-malformazzjonijiet li kien osservati b'antagonisti oħra tar-riċetturi ta' ET u fi ġrieden ET knock-out jindikaw effett tal-klasse. Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet adattati f'nisa li jistgħu johorġu tqal (ara sezzjoni 4.3, 4.4 u 4.6).

Żvilupp ta' atrofija tubulari tat-testikoli u fertilità mdgħajfa ġew marbuta ma' għoti kroniku ta' antagonisti tar-riċettur ta' endothelin f'animali gerriema.

Fi studji dwar il-fertilità fil-firien irġiel u nisa, ma ġew osservati l-ebda effetti fuq l-ghadd, il-motilità u l-vijabilità tal-isperma, fuq il-prestazzjoni tal-att sesswali jew fuq il-fertilità, b'esponenti li kienu 21 u 43 darba l-livell terapewtiku mistenni fil-bniedem, rispettivament; u ma kien hemm l-ebda effett avvers fuq l-iżvilupp tal-embriju qabel jew waqt l-impjantazzjoni.

Inċidenza kemxejn miżjud ta' atrofija tubulari tat-testikoli kienet osservata fil-firien mogħtija bosentan mill-ħalq f'doži baxxi ta' 125 mg/kg/jum (madwar 4 darbiet id-doža massima rakkomandata għall-bniedem [MRHD - *maximum recommended human dose*] u l-anqas doži t-testjati) għal sentejn imma mhux f'doži għolja sa 1 500 mg/kg/jum (madwar 50 darba l-MRHD) għal 6 xhur. Fi studju dwar l-effett tossiku fil-firien żgħażaq, fejn il-firien kienu kkurati minn Jum 4 *post partum* sa meta jsiru adulti, kien osservat tnaqqis fil-piż absolut tat-testikoli u tal-epididimi, u numru mnaqqas ta' sperma fl-epididimi wara li nfatmu. L-NOAEL kien 21 darba (f'Jum 21 *post partum*) u 2.3 darbiet (Jum 69 *post partum*) l-esponent terapewtiku tal-bniedem, rispettivament.

Madankollu, ma kienu osservati l-ebda effetti fuq l-iżvilupp ġenerali, tkabbir, funzjoni sensorjali, funzjoni konoxxittiva u l-prestazzjoni riproduttiva b'7 darbiet (irġiel) u 19-il darba (nisa) l-esponent terapewtiku fil-bniedem f'Jum 21 *post partum*. Fl-età adulta (Jum 69 *post partum*), ma kienu osservati l-ebda effetti ta' bosentan b'1.3 darbiet (irġiel) u 2.6 darbiet (nisa) l-esponent terapewtiku fi tfal b'PAH.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola:

Maize starch
Pregelatinised starch
Sodium starch glycolate (Tip A)
Povidone
Glycerol dibehenate
Magnesium stearate

Kisja tar-rita:

Hypromellose
Glycerol triacetate
Talc
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (E172)
Ethylcellulose

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

Għall-fliexken bojod tal-polyethylene ta' densità għolja, uža fi żmien 30 ġurnata wara l-ewwel ftuħ.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Għall-folji tal-PVC/PE/PVDC/aluminju:
Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Għall-fliexken bojod tal-polyethylene ta' densità għolja:
Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna.
Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott medicinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm go fih

STAYVEER 62.5 mg pilloli miksija b'rita

Folji magħmulu minn PVC/PE/PVDC/aluminju li fihom 14-il pillola miksija b'rita.
Il-kartun fihom 56 jew 112-il pillola miksija b'rita.

Fliexken bojod magħmulu minn polyethylene ta' densità għolja b'dessikant tas-silika ġell li fihom 56
pillola miksija b'rita.
Kaxxi tal-kartun fihom 56 pillola miksija b'rita.

STAYVEER 125 mg pilloli miksija b'rita

Folji magħmulu minn PVC/PE/PVDC/aluminju li fihom 14-il pillola miksija b'rita.
Il-kartun fihom 56 jew 112-il pillola miksija b'rita.

Fliexken bojod magħmulu minn polyethylene ta' densità għolja b'dessikant tas-silika ġell li fihom 56
pillola miksija b'rita.
Kaxxi tal-kartun fihom 56 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

L-ebda ġtigħiġiet speċjali għar-rimi.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu
jintrema kif jitkolu l-ligħiġiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

STAYVEER 62.5 mg pilloli miksija b'rita
EU/1/13/832/001
EU/1/13/832/003
EU/1/13/832/005

STAYVEER 125 mg pilloli miksija b'rita
EU/1/13/832/002
EU/1/13/832/004
EU/1/13/832/006

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĞDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 ta' Ġunju 2013

Data tal-aħħar tiġid: 08 ta' Lulju 2018

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUġ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĞ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbi għall-hruġ tal-lott

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU

Prodott medicinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs inkluži rapporti dwar il-fwied għal dan il-prodott medicinali huma mniżzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblifikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-aktivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2. tal-awtorizzazzjoni għat-tqeħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzijsa Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġidida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Il-programm edukattiv jikkonsisti f'Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent li għandha tinżamm mill-pazjent. L-ghan kollu tal-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent huwa li teduka l-pazjenti dwar informazzjoni importanti dwar is-sigurtà li huma għandhom ikunu mgħarrfa dwarha qabel u matul it-trattament b'STAYVEER.

L-ghan tal-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent, provduta bħala parti mill-ippakkjar tal-prodott, huwa li:

- tiffacċilita l-gharfien tal-pazjent dwar il-ħtieġa ta' testijiet regolari tad-demm għall-funzjoni tal-fwied.
- tgharraf lill-pazjenti dwar il-ħtieġa li jevitaw tqala u biex jiżguraw li jintużaw miżuri ta' kontraċċejjen effettivi.

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA B'56 U 112-IL PILLOLA**

KARTUNA TA' BARRA/FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

STAYVEER 62.5 mg, pilloli miksijsa b'rita

bosentan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksijsa b'rita fiha 62.5 mg bosentan (bhala monohydrate)

3. LISTA TA' ECCHIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

56 pillola miksijsa b'rita
112-il pillola miksijsa b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP [XX/SSSS]

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

STAYVEER 62.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA B'56 U 112-IL PILLOLA**

KARTUNA TA' BARRA/FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

STAYVEER 125 mg, pilloli miksijsa b'rita

bosentan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksijsa b'rita fiha 125 mg bosendan (bhala monohydrate)

3. LISTA TA' ECĆIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT

56 pillola miksijsa b'rita
112-il pillola miksijsa b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-užu.

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP [XX/SSSS]

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEKGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

STAYVEER 125 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS
MAL-PRODOTT
KARTUNA B'56 PILLOLA**

KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA TAL-FLIXKUN/ FLIEXKEN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

STAYVEER 62.5 mg, pilloli miksija b'rita

bosentan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 62.5 mg bosentan (bħala monohydrate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP {XX/SSSS}

Uża fi żmien 30 jum wara l-ewwel ftuħ

Data meta nfetaħ:

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

**10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX
UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

EU/1/13/832/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE (APPLIKABBLI BISS GHALL-KARTUNA)

STAYVEER 62.5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D (APPLIKABBLI BISS GHALL-KARTUNA)

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluž.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM (APPLIKABBLI BISS GHALL-KARTUNA)

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS
MAL-PRODOTT
KARTUNA B'56 PILLOLA**

KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA TAL-FLIXKUN/ FLIEXKEN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

STAYVEER 125 mg, pilloli miksijsa b'rita

bosentan

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksijsa b'rita fiha 125 mg bosentan (bhala monohydrate)

3. LISTA TA' ECĆIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

56 pillola miksijsa b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Užu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-užu.

**6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP {XX/SSSS}

Uža fi żmien 30 jum wara l-ewwel ftuħ

Data meta nfetaħ:

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZAZZJONI GHAT-TQEGRID FIS-SUQ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZAZZJONI GHAT-TQEGRID FIS-SUQ

EU/1/13/832/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE (APPLIKABBLI BISS GHALL-KARTUNA)

STAYVEER 125 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D (APPLIKABBLI BISS GHALL-KARTUNA)

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM (APPLIKABBLI BISS GHALL-KARTUNA)

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

STAYVEER 62.5 mg, pilloli

bosentan

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag Int

3. DATA TA' SKADENZA

EXP {XX/SSSS}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

STAYVEER 125 mg, pilloli

bosentan

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Janssen-Cilag Int

3. DATA TA' SKADENZA

EXP {XX/SSSS}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

KARTUNA TA' TWISSIJA TAL-PAZJENT

<p>((Faċċata ta' quddiem))</p> <p>Twissijiet importanti dwar is-Sigurtà ghall-Pazjenti li qed jieħdu</p> <p>STAYVEER (bosentan)</p> <p>Din il-kartuna fiha informazzjoni importanti dwar STAYVEER. Jekk jogħġibok aqra din il-kartuna b'attenzjoni qabel tibda l-kura tiegħek b'STAYVEER</p> <p>Ismek: _____</p> <p>It-tabib li kiteb ir-riċetta: _____</p> <p>Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar STAYVEER staqsi lit-tabib tiegħek.</p> <p>Janssen-Cilag International NV</p>	<p>((Faċċata ta' wara))</p> <p>Kontraċezzjoni</p> <p>Bhalissa qed tuża jew tieħu kontraċettivi?</p> <p><input type="checkbox"/> Iva <input type="checkbox"/> Le</p> <p>Jekk Iva, ikteb l-ismijiet tagħhom hawn:</p> <hr/> <p>Hu din il-kartuna għand it-tabib jew ġinekologu tiegħek fil-vista tiegħek li jmiss u hu/hi jkunu jistgħu jagħtuk parir dwar jekk int għandekx bżonn tuża metodi kontracettivi oħra jew alternattivi.</p>
<p>((Gewwa 1))</p> <p>Jekk inti mara ta' età li jista' jkollok it-tfal aqra din il-paġna b'attenzjoni</p> <p>Tqala</p> <p>STAYVEER jista' jagħmel īxsara lit-tarbija li għadha ma twelditx. Għalhekk, m'għandekx tieħu STAYVEER jekk inti tqila u m'għandekx toħroġ tqila waqt li qed tieħu STAYVEER. Barra dan, jekk issofri minn pressjoni pulmonari għolja, l-okkorrenza ta' tqala tista' tiddeterjora b'mod sever is-sintomi tal-marda tiegħek. Jekk għandek suspect li tista' tkun tqila, għid lit-tabib jew ġinekologu tiegħek.</p> <p>Kontraċezzjoni</p> <p>Kontroll tat-twelid ibbażat fuq l-ormoni – bħal kontraċettivi orali jew pilloli għall-kontroll tat-twelid, injezzjonijiet tal-ormoni, impjanti, jew garża li tipprovdī medicina għall-kontroll tat-twelid li tgħaddi minn gol-ġilda ma jipprevenux it-tqala b'mod affidabbli f'nisa li qed jieħdu STAYVEER. Trid tuża forma ta' barriera għall-kontroll tat-twelid – bħal kondom, dijaframma jew sponża vaġinali – barra kull tip ta' kontroll tat-twelid ormonali. Kun ġert li tiddiskuti kull mistoqsija li jista' jkollok mat-tabib jew ġinekologu tiegħek – imla d-dettalji kollha fuq il-parti ta' wara ta' din il-kartuna u ħudha miegħek fil-vista li jmiss għand it-tabib jew ġinekologu tiegħek. Għandek tagħmel test tat-tqala qabel tibda tieħu STAYVEER u kull</p>	<p>((Gewwa 2))</p> <p>Test tad-Demm ghall-Funzjoni tal-Fwied</p> <p>Instab li xi pazjenti li kienu qed jieħdu STAYVEER kellhom testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali. Matul il-kura b'STAYVEER, it-tabib tiegħek sejjid jidher biex isirulek testijiet tad-demm regolari biex jiċċekkja għal bidliet fil-funzjoni tal-fwied tiegħek.</p> <p>Ftakar biex tagħmel it-test tad-demm tal-fwied kull xahar.</p> <p>Wara żieda fid-doża, għandu jsir test addizzjonali wara ġimaginej.</p> <p>Data tal-ewwel test ta' kull xahar: _____</p> <p>L-is-keda tiegħek ta' kull xahar tat-test tad-demm ghall-funzjoni tal-fwied:</p> <p><input type="checkbox"/> Jan _____ <input type="checkbox"/> Mej _____ <input type="checkbox"/> Set _____</p> <p><input type="checkbox"/> Frar _____ <input type="checkbox"/> Ĝun _____ <input type="checkbox"/> Ott _____</p> <p><input type="checkbox"/> Mar _____ <input type="checkbox"/> Lul _____ <input type="checkbox"/> Nov _____</p> <p><input type="checkbox"/> Apr _____ <input type="checkbox"/> Aww _____ <input type="checkbox"/> Diċ̊ _____</p>

xahar waqt il-kura anki jekk taħseb li m'intix tqila.
Data tal-ewwel test ta' kull xahar:

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

STAYVEER 62.5 mg pilloli miksija b'rita STAYVEER 125 mg pilloli miksija b'rita bosentan

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġgbok staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu STAYVEER u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu STAYVEER
3. Kif għandek tieħu STAYVEER
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen STAYVEER
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu STAYVEER u għalxiex jintuża

Il-pilloli STAYVEER fihom bosentan, li jimblotka ormon li jseħħ b'mod naturali msejjah endothelin-1 (ET-1), li jiġieghel lill-arterji u l-vini jidjiequ. Għalhekk STAYVEER iġieghel lill-arterji u l-vini biex jespandu u jagħmel parti mill-klassi ta' mediċini msejħa “antagonisti tar-riċettur ta' endothelin”.

STAYVEER jintuża għall-kura ta':

- **Pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun** (PAH - *pulmonary arterial hypertension*). PAH hija marda kkaratterizzata minn djuq sever tal-arterji u l-vini fil-pulmun li twassal għal pressjoni għolja fil-arterji u l-vini (l-arterji tal-pulmun) li jgorru d-demm mill-qalb għall-pulmun. Din il-pressjoni tnaqqas l-ammont ta' ossigeni li jista' jidħol fid-demm fil-pulmun, u dan jagħmel l-attività fizika aktar diffiċċli. STAYVEER iwessa' l-arterji tal-pulmun, u b'hekk ikun aktar faċċi għall-qalb biex tippompja d-demm minn ġewwa fihom. Dan ibaxxi l-pressjoni tad-demm u jtaff s-sintomi.

STAYVEER jintuża biex jikkura pazjenti b'PAH ta' klassi III biex itejjeb il-kapaċità li wieħed jagħmel eżerċizzju (il-ħila li twettaq attivitā fizika) u s-sintomi. Il-'klassi' tirrifletti s-serjetà tal-marda: ‘klassi III’ tinvolvi limitazzjoni sostanzjali tal-attività fizika. Intwera xi titħbi ukoll f'pazjenti b'PAH ta' klassi II. ‘Klassi II’ tinvolvi limitazzjoni ħafifa ta' attivitā fizika. PAH li għaliha STAYVEER huwa indikat tista' tkun:

- primarja (bl-ebda kawża identifikata jew familjari);
- ikkawżata minn skleroderma (imsejha wkoll sklerosi sistemika, marda fejn ikun hemm tkabbir mhux normali tat-tessut konnettiv li jsostni l-ġilda u organi oħra);
- ikkawżata minn difetti kongenitali (titwieleq bihom) tal-qalb b'shunts (passaġġi mhux normali) li jikkawżaw fluss mhux normali tad-demm mill-qalb u l-pulmun.
- **Ulċeri fis-swaba'**: (feriti fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn) f'pazjenti adulti b'kondizzjoni msejħa skleroderma. STAYVEER inaqqas in-numru ta' ulċeri ġoddha fis-swaba' tal-idejn u tas-saqajn.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu STAYVEER

Tieħux STAYVEER

- **jekk inti allergiku għal bosentan** jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6)
- **jekk tbat minn problemi tal-fwied** (staqsi lit-tabib tiegħek)
- **jekk int tqila, jew tista' toħroġ tqila** minħabba li m'intix qed tuża metodu ta' kontraċeazzjoni affidabbli. Jekk jogħġbok aqra l-informazzjoni taħt “Kontraċettivi” u “Mediċini oħra u STAYVEER”
- **jekk qed tieħu cyclosporine A** (mediċina li tittieħed wara trapjant jew biex tikkura l-psorjas)

Jekk xi wieħed minn dawn jghodd għalik, għid lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Testijiet li se jagħmel it-tabib tiegħek qabel il-kura

- test tad-demm biex jiċċekkja l-funzjoni tal-fwied tiegħek
- test tad-demm biex jiċċekkja għall-anemija (emoglobin baxxa)
- test tat-tqala jekk inti mara li tista' toħroġ tqila

Xi pazjenti li jieħdu STAYVEER instabu li għandhom testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux nomali u anemija (emoglobin baxxa).

Testijiet li t-tabib tiegħek se jagħmel waqt il-kura

Waqt kura b'STAYVEER, it-tabib tiegħek se jirrangha biex isiru testijiet tad-demm regolari biex jiċċekkja għal bidliet fil-funzjoni tal-fwied u fil-livell tal-emoglobin tiegħek.

Għal dawn it-testijiet kollha jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent (fil-pakkett tiegħek ta' pilloli STAYVEER). Huwa importanti li tagħmel dawn it-testijiet tad-demm b'mod regolari sakemm tibqa' tieħu STAYVEER. Nissuġġerixxu li tikteb id-data tal-aktar test reċenti u wkoll tat-test li jmiss tiegħek (staqsi lit-tabib tiegħek għad-data) fuq il-Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent, biex b'hekk tħinnej tiftakar meta għandek it-test li jmiss tiegħek.

Testijiet tad-demm għall-funzjoni tal-fwied

Dawn se jsiru kull xahar tul il-kura b'STAYVEER. Wara żieda fid-doża se jsir test ieħor wara ġimagħtejn.

Testijiet tad-demm għall-anemija

Dawn se jsiru kull xahar għall-ewwel 4 xhur ta' kura, wara dan kull 3 xhur, għax pazjenti li qed jieħdu STAYVEER jista' jkollhom anemija.

Jekk dawn ir-riżultati ma jkunux normali, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jnaqqas id-doża tiegħek jew li jwaqqaf il-kura b'STAYVEER u jwettaq aktar testijiet biex jinvestiga l-kawża.

Tfal u adolexxenti

STAYVEER mhuwiex rakkommandat f'pazjenti pedjatriċi li jibtu minn sklerosi sistemika u mill-marda kronika ta' ulċeri fis-swaba'. Jekk jogħġbok ara wkoll sezzjoni 3. Kif għandek tieħu STAYVEER.

Mediċini oħra u STAYVEER

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr ricetta. B'mod specjalisti, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu:

- cyclosporine A (mediċina li tintuża wara trapjanti u biex tikkura l-psorjas), li m'għandhiex tintuża flimkien ma' STAYVEER.
- sirolimus jew tacrolimus, li huma mediċini wżati wara trapjanti, peress li dawn mħumiex rakkommandati biex jintużaw flimkien ma' STAYVEER.
- glibenclamide (mediċina għad-dijabete), rifampicin (mediċina għat-tuberkulosi), fluconazole (mediċina kontra infezzjonijiet mill-fungu), ketoconazole (mediċina biex tittratta s-sindrom ta'

Cushing), jew nevirapine (medicina għall-HIV), peress li dawn il-mediċini mhumiex rakkomandati biex jintużaw flimkien ma' STAYVEER.

- mediċini oħra għall-kura tal-infezzjoni tal-HIV, li jistgħu jeħtieġ sorveljanza speċjali jekk jintużaw flimkien ma' STAYVEER.
- kontraċettivi ormonali, li mhumiex effettivi bħala metodu uniku ta' kontraċezzjoni meta inti tiehu STAYVEER. Fil-pakkett tiegħek tal-pilloli STAYVEER se ssib Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent li inti għandek taqra b'attenzjoni. It-tabib u/jew ġinekologu tiegħek se jistabbilixxu liema kontraċezzjoni hija xierqa għalik.
- mediċini oħra għat-trattament ta' pressjoni fil-pulmun: sildenafil u tadalafil;
- warfarina (sustanza antikoagulant);
- simvastatin (użat għal trattament ta' iperkolesterolemija).

Sewqan u thaddim ta' magni

STAYVEER m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, STAYVEER jista' jinduċi pressjoni baxxa (tnaqqs fil-pressjoni tiegħek) li tista' ggiegħlek thossox sturdut, taffettwa l-vista tiegħek u taffettwa l-ħila tiegħek li ssuq u thaddem magni. Għalhekk, jekk thossox sturdut jew li l-vista tiegħek hija mċajpra waqt li tkun qed tiehu STAYVEER, issuqx u thaddimx ghodda jew magni.

Nisa ta' età li jista' jkollhom it-tfal

TIHX STAYVEER jekk inti tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.

Testijiet tat-tqala

STAYVEER jiista' jagħmel ħsara lil trabi li għadhom ma tweldux li ġew konċeputi qabel inbdiet il-kura jew waqt il-kura. Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek se jghidlik tagħmel test tat-tqala qabel tibda tiehu STAYVEER, u b'mod regolari waqt li tkun qed tiehu STAYVEER.

Kontraċettivi

Jekk hemm possibbiltà li toħroġ tqila, uža mezz affidabbi ta' kontroll tat-tweliid (kontraċezzjoni) waqt li tkun qed tiehu STAYVEER. It-tabib jew ġinekologu tiegħek se jaġtuk parir dwar metodi affidabbi ta' kontraċezzjoni għal waqt li tkun qed tiehu STAYVEER. Peress li STAYVEER jiista' jirrendi l-kontraċezzjoni ormonali (eż. orali, injezzjoni, impjant jew garži li jipprovdha medicina li tgħaddi minn gol-ġilda) mhux effettiva, dan il-metodu waħdu mhux affidabbi. Għalhekk, jekk tuża kontraċettivi ormonali għandek tuża wkoll metodu ta' barriera (eż., kondom tan-nisa, dijaframma, sponza kontraċettiva jew is-sieħeb tiegħek għandu juža wkoll kondom). Ĝewwa l-pakkett tiegħek ta' pilloli STAYVEER se ssib Kartuna ta' Twissija tal-Pazjent. Għandek timla din il-kartuna u teħodha lit-tabib tiegħek fil-vista li jmiss biex it-tabib jew ġinekologu jkun jista' jivvaluta jekk għandekx bżonn metodi ta' kontraċezzjoni affidabbi addizzjonal jew alternativi. Jekk għandek età li jista' jkollok it-tfal huwa rakkomandat li tagħmel test tat-tqala kull xahar waqt li tkun qed tiehu STAYVEER.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu STAYVEER, jew jekk qed tippjana li jkollok tarbija fil-futur qrib.

Treddiġ

STAYVEER jgħaddi fil-ħalib tas-sider tiegħek. Inti avżata biex twaqqaf it-treddiġ jekk tiġi preskritta STAYVEER, għax mhux magħruf jekk STAYVEER fil-ħalib tas-sider jistax jaġħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek tiegħek dwar dan.

Fertilità

Jekk inti raġel li tiehu STAYVEER, huwa possibbli li din il-mediċina tista' tbaxxi l-ghadd tal-isperma tiegħek. Ma jistax jigi eskuż li dan jista' jaġoffek li jkollok it-tfal. Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek xi mistoqsijiet jew thassib dwar din.

STAYVEER fih sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, li tista' tgħid hija essenzjalment 'mingħajr sodium'.

3. Kif għandek tieħu STAYVEER

Il-kura b'STAYVEER għandha tinbeda u tiġi ssorveljata biss minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' PAH jew ta' sklerosi sistemika. Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

STAYVEER ma' ikel u xorb

STAYVEER jista' jittieħed mal-ikel jew mingħajr ikel.

Doża rakkomandata

Adulti

Il-kura fl-adulti ġeneralment tinbeda b'62.5 mg darbtejn kuljum (filgħodu u filgħaxija) għall-ewwel 4 ġimħat, u wara t-tabib tiegħek normalment se jagħtik parir biex tieħu pillola ta' 125 mg darbtejn kuljum, skont kif tirreagixxi għal STAYVEER.

Tfal u adolexxenti

Ir-rakkomandazzjoni tad-doża fit-tfal hija biss għall-PAH. Għat-tfal ta' sena jew aktar, il-kura b'STAYVEER normalment tinbeda b'2 mg kull kg ta' piż tal-ġisem darbtejn kuljum (filgħodu u filgħaxija). It-tabib tiegħek se jagħtik parir dwar id-dożagg tiegħek.

Jekk għandek l-impressjoni li l-effett ta' STAYVEER huwa qawwi wisq jew dgħajjef wisq, kellem lit-tabib tiegħek sabiex issir taf jekk id-doża tiegħek għandhiex bżonn tinbidel.

Kif għandek tieħu STAYVEER

Il-pilloli għandhom jittieħdu (filgħodu u filgħaxija), u jinbelgħu mal-ilma. Il-pilloli jistgħidu jittieħdu mal-ikel jew mingħajr ikel.

Jekk tieħu STAYVEER aktar milli suppost

Jekk tieħu STAYVEER aktar milli suppost, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tieħu STAYVEER

Jekk tinsa tieħu STAYVEER, hu d-doża malli tiftakar, u mbagħad kompli hu l-pilloli fil-ħinijiet li suppost. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal pilloli li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu STAYVEER

Jekk tieqaf tieħu STAYVEER f'daqqa waħda, dan jista' jwassal biex is-sintomi tiegħek imorru għall-agħar. Tiqafx tieħu STAYVEER ħlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek tagħmel hekk. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tnaqqas id-doża fuq medda ta' ffit jiem qabel ma tieqaf kompletament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbi

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

L-aktar effetti sekondarji serji b'STAYVEER huma

- Funzjoni tal-fwied mhux normali li tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10
- Anemija (valur tad-demm baxx) li tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10. Anemija tista' kultant teħtieg trasfużjoni tad-demm

Il-valuri tal-fwied u tad-demm tiegħek se jiġu ssorveljati matul il-kura b'STAYVEER (ara sezzjoni 2). Huwa importanti li inti tagħmel dawn it-testijiet kif ornat mit-tabib tiegħek.

Sinjali li l-fwied tiegħek jista' ma jkunx qed jaħdem sew jinkludu:

- tqalligh (thossok se tirremetti)
- rimettar
- deni (temperatura għolja)
- uġiġħ fl-istonku tiegħek (addome)
- suffeċċra (il-għilda jew l-abjad ta' għajnejk jisfaru)
- awrina b'kulur skur
- ġakk fil-ġilda tiegħek
- letarġija jew għejja (għejja mhux tas-soltu jew thossok bla saħħa)
- sindrome tixbah lill-influwenza (uġiġħ fil-ġogi u fil-muskoli flimkien ma' deni)

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sinjali **għid lit-tabib tiegħek minnufi**

Effetti sekondarji oħra

Komuni hafna (jistgħu jaffettaww aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- Uġiġħ ta' ras
- Edima (nefha fis-saqajn u l-għekiesi jew sinjali oħra ta' żamma ta' fluwidu)

Komuni (jistgħu jaffettaww sa persuna waħda minn kull 10):

- Dehra li għandek fawra jew ħmura tal-ġilda
- Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (inkluż infjammazzjoni fil-ġilda, ġakk u raxx)
- Marda ta' rifluss gastro-esofagali (rifluss tal-aċidu)
- Dijarea
- Sinkope (ħass hażin)
- Palpitazzjonijiet (taħbi tal-qalb mghażżeen mgħażżeen)
- Pressjoni tad-demm baxxa
- Kongestjoni fl-imnieħer

Mhux komuni (jistgħu jaffettaww sa persuna waħda minn kull 100):

- Trombocitopenija (numru baxx ta' plejtlits fid-demm)
- Newtropenija/lewkopenija (għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm)
- Testijiet tal-funzjoni tal-fwied elevati flimkien ma' epatite (infjammazzjoni tal-fwied) inkluż il-possibbiltà ta' aggravar ta' epatite eżistenti u/jew suffeċċra (sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-ghajnejn)

Rari (jistgħu jaffettaww sa persuna waħda minn kull 1 000):

- Anafilassi (reazzjoni allergika ġeneral), anġjoedima (nefha, l-aktar komuni madwar l-ghajnejn, xofftejn, ilsien jew griżmejn)
- Ċirroži (ċikatriċi) tal-fwied, insuffiċjenza tal-fwied (disturb serju fil-funzjoni tal-fwied)

Vista mċajpra kienet irrapportata wkoll bi frekwenza mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmati mid-data disponibbli).

Effetti sekondarji fit-tfal u l-adolexxenti

L-effetti sekondarji li kienu rrappurtati fi tfal ikkurati b'STAYVEER huma l-istess bħal dawk fl-adulti.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikkollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzu f'Appendici V. Billi tirrapporta l-

effetti sekondarji tista' tgħin biex tīgħi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediciċina.

5. Kif taħżeen STAYVEER

Żomm din il-mediciċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediciċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-folja wara "EXP". Għall-fliexken bojod tal-polyethylene ta' densità għolja, uža fi żmien 30 ġurnata wara l-ewwel ftuħ.

Għall-folji tal-PVC/PE/PVDC/aluminju:

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Għall-fliexken bojod tal-polyethylene ta' densità għolja:

Dan il-prodott mediciċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna.

Tarmix mediciċini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediciċini li m'għadek tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-ħalli-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fiċċ STAYVEER

- STAYVEER 62.5 mg pilloli miksija b'rita:** Is-sustanza attiva hi bosentan bħala monohydrate. Kull pillola fiha 62.5 mg ta' bosentan (bħala monohydrate).
- STAYVEER 125 mg pilloli miksija b'rita:** Is-sustanza attiva hi bosentan bħala monohydrate. Kull pillola fiha 125 mg ta' bosentan (bħala monohydrate).
- Is-sustanzi l-ohra** fil-qalba tal-pillola huma maize starch, pregelatinised starch, sodium starch glycolate (Tip A), povidone, glycerol dibehenate u magnesium stearate. **Il-kisja tar-rita** fiha hypromellose, glycerol triacetate, talc, titanium dioxide (E171), iron oxide yellow (E172), iron oxide red (E172) u ethylcellulose.

Kif jidher STAYVEER u l-kontenut tal-pakkett

STAYVEER 62.5 mg pilloli miksija b'rita:

STAYVEER 62.5 mg, pilloli miksija b'rita huma pilloli, orang-żo-bojod, tondi, miksija b'rita, immaqqxa b"62.5" fuq naħha waħda.

Folji ta' PVC/PE/PVDC/aluminju li fihom **14-il pillola miksija b'rita**. Kaxxi tal-kartun fihom 56 jew 112-il pillola miksija b'rita (STAYVEER 62.5 mg pilloli miksija b'rita).

Fliexken bojod magħmula minn polyethylene ta' densità għolja b'dessikant tas-silika ġell li fihom 56 pillola miksija b'rita. Kaxxi tal-kartun fihom 56 pillola miksija b'rita (STAYVEER 62.5 mg pillola miksija b'rita).
Tiblax id-dessikant.

STAYVEER 125 mg, pilloli miksija b'rita:

STAYVEER 125 mg, pilloli miksija b'rita huma pilloli, orang-żo-bojod, ovali, miksija b'rita, immaqqxa b"125" fuq naħha waħda.

Folji ta' PVC/PE/PVDC/aluminju li fihom **14-il pillola miksija b'rita**. Kaxxi tal-kartun fihom 56 jew 112-il pillola miksija b'rita (STAYVEER 125 mg pilloli miksija b'rita).

Fliexken bojod magħmula minn polyethylene ta' densità għolja b'dessikant tas-silika ġell li fihom 56 pillola miksija b'rita. Kaxxi tal-kartun fihom 56 pillola miksija b'rita (STAYVEER 125 mg

pillola miksija b'rita).
Tiblax id-dessikant.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

Manifattur:

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżtant lokali tad-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

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

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 filial
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea ghall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.