

I priedas

Mokslinēs išvados ir registrācijas pažymējimo (-u) sālygu keitimo pagrindas

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą bozentano periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgiant į duomenis apie autoimuninį hepatitą, gautus iš klinikinio (-ių) tyrimo (-ų), mokslinės literatūros ir spontaninių pranešimų, įskaitant keletą glaudžiai laiko prasme susijusių atvejų, reiškinio išnykimą nutraukus ir (arba) pakartotinį pasireiškimą atnaujinus vaistinio preparato vartojimą, *PRAC* pranešėjas nusprendė, kad yra bent jau pagrįsta priežastinio ryšio tarp bozentano vartojimo ir autoimuninio hepatito galimybė. *PRAC* pranešėjas nusprendė, kad reikia atitinkamai atnaujinti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra bozentano, informacinius dokumentus.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl bozentano, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra bozentano, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~pabrauktas~~).

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Įspėjimą reikia pakeisti kaip nurodyta toliau:

Kepenų veikla

Su bozentano vartojimu susijęs kepenų aminotransferazių, t. y. aspartato ir (arba) alanino aminotransferazės (AST ir (arba) ALT), aktyvumo padidėjimas priklauso nuo dozės. Kepenų fermentų pokyčiai paprastai atsiranda per pirmas 26 gydymo savaites, tačiau gydymo eigoje gali atsirasti ir vėliau (žr. 4.8 skyrių). Šiuos padidėjimus iš dalies gali sukelti konkurencinis tulžies druskų pašalinimo iš kepenų ląstelių slopinimas, tačiau kiti mechanizmai, kurie nėra tiksliai nustatyti, tikriausiai taip pat susiję su kepenų funkcijų sutrikimu. Galimas bozentano kaupimasis hepatocituose, dėl kurio vyksta citolizė, sukelianti sunkius kepenų pažeidimus ar imuninio mechanizmo sutrikimus. **Buvo pranešimų apie retus autoimuninio hepatito atvejus, kurių latentinis laikotarpis truko nuo kelių mėnesių iki metų.** Kepenų funkcijų sutrikimo rizika taip pat gali padidėti, kai kartu su bozentanu skiriami vaistiniai preparatai, slopinantys tulžies druskų šalinimo siurbį, pvz., rifampicinas, glibenklamidas ir ciklosporinas A (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius), tačiau duomenų apie tai yra nedaug.

Kepenų aminotransferazių aktyvumą reikia išmatuoti prieš pradedant gydymą ir paskui kas mėnesį tol, kol bus tęsiamas gydymas <vaistinio preparato pavadinimas>. Be to, kepenų aminotransferazių aktyvumą reikia matuoti 2 savaites po bet kokio dozės padidinimo. Rekomendacijos, padidėjus ALT / AST aktyvumui

ALT / AST aktyvumas Gydymo ir stebėjimo rekomendacijos

> 3 ir ≤ 5 × VNR

Rezultatas turi būti patvirtintas antru kepenų testu; jei pasitvirtina, reikia priimti sprendimą dėl tolesnio <vaistinio preparato pavadinimas> vartojimo pagal konkretaus paciento situaciją. Gali reikėti sumažinti dozę arba nutraukti gydymą <vaistinio preparato pavadinimas> (žr. 4.2 skyrių). Aminotransferazių aktyvumo stebėjimas turi būti tęsiamas bent kas 2 savaites. Jei aminotransferazių aktyvumas vėl pasidaro toks pat, koks buvo prieš gydymą, <vaistinio preparato pavadinimas> turi būti vartojamas toliau arba vėl pradedamas vartoti toliau nurodytomis sąlygomis.

> 5 ir ≤ 8 × VNR

Rezultatas turi būti patvirtintas antru kepenų testu; jei pasitvirtina, gydymas turi būti nutrauktas ir aminotransferazių aktyvumas turi būti stebimas bent kas 2 savaites. Jei aminotransferazių aktyvumas vėl pasidaro toks pat, koks buvo prieš gydymą, reikia apsvarstyti galimybę <vaistinio preparato pavadinimas> vėl pradėti vartoti toliau nurodytomis sąlygomis.

> 8 × VNR

Gydymą reikia nutraukti, o vėl vartoti <vaistinio preparato pavadinimas> nepatartina.

Atsiradus susijusių klinikinių kepenų pažeidimo ar autoimuninio hepatito požymių, t. y. pykinimui, vėmimui, karščiavimui, pilvo skausmams, gelta, neįprastam apsnūdimui ar nuovargiui, į gripą panašių simptomų (sąnarių, raumenų skausmams, karščiavimui), gydymą reikia nutraukti, o vėl vartoti <vaistinio preparato pavadinimas> nepatartina.

Gydymo atnaujinimas

Gydymą <vaistinio preparato pavadinimas> kartoti reikėtų tik tuo atveju, jei gydymo nauda <vaistinio preparato pavadinimas> yra didesnė nei galima rizika ir kai kepenų aminotransferazių aktyvumas yra

toks, koks buvo prieš gydymą. Rekomenduojama pasikonsultuoti su kepenų ligų gydytoju. Kartojant gydymą reikia vadovautis išsamiais nurodymais, pateiktais 4.2 skyriuje. **Aminotransferazių aktyvumą tada reikia patikrinti per 3 dienas po pakartotino gydymo pradžios, tada vėl po 2 savaitių, o paskui pagal anksčiau pateiktas rekomendacijas.**

VNR = viršutinė normali riba

- 4.8 skyrius

Toliau pateiktą (-as) nepageidaujamą (-as) reakciją (-as) reikia pridėti prie OSK „Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai“, nurodant, kad jų dažnis retas:

Autoimuninis hepatitas

Poregistraciniu laikotarpiu retais atvejais pacientams, kurie sirgo daugeliu lydinčių ligų ir vartojo kitus vaistus, po ilgalaikio gydymo <vaistinio preparato pavadinimas> išsivystė nepaaiškinama kepenų cirozė. Taip pat buvo retų pranešimų apie kepenų nepakankamumo atvejus **ir autoimuninio hepatito atvejus, kurių latentinis laikotarpis trunka nuo kelių mėnesių iki metų.** Tokie atvejai patvirtina būtinybę griežtai laikytis kas mėnesį atliekamų kepenų funkcijos patikrinimų grafiko visą gydymo <vaistinio preparato pavadinimas> laikotarpį (žr. 4.4 skyrių).

Pakuotės lapelis

- 4 skyrius

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip vienam iš 1 000 asmenų): kepenų cirozė (randėjimas), kepenų nepakankamumas (sunkus kepenų funkcijos sutrikimas), **autoimuninis hepatitas (organizmo apsauginės sistemos, puolančios kepenų ląsteles, sukeltas kepenų uždegimas), galintis pasireikšti praėjus net keliems mėnesiams ar metams nuo gydymo pradžios.**