

BOSENTAN
RISKHANTERINGSPLAN
(v3.0 – augusti 2016)

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Pulmonell arteriell hypertension (PAH), avvikande ökning av trycket i lungartärerna, kan vara en följd av vänstersidig hjärtsvikt, pulmonell parenkymal eller vaskulär sjukdom, tromboembolism eller en kombination av dessa faktorer.¹ Incidensen och prevalensen av PAH uppskattas vara 2,4 fall/miljon årligen respektive 15 fall/miljon i Frankrike² och 7,6 fall/miljon årligen respektive 26 fall/miljon i Skottland. Den globala prevalensen av PAH är svår att uppskatta, eftersom korrekt diagnos av PAH är svårt och tillgången till vård är begränsad i många länder. Eftersom sjukdomar som är riskfaktorer för PAH, såsom hiv, snäckfeber och sicklecellsjukdom, är mer prevalenta i utvecklingsländer, är den globala förekomsten av PAH sannolikt större än den nuvarande uppskattningen. I utvecklade länder kommer prevalensen av PAH också sannolikt att öka då nya samband med PAH uppkommer, bl.a. dialys och metabolt syndrom, och då utbredd tillgång till ekokardiografi identifierar PAH tidigare och hos flera individer.²

Cirka 40 % av alla patienter med skleroderma (en autoimmun sjukdom) utvecklar öppna sår på fingerspetsarna som kallas digitala sår. Hos en del patienter är detta den största fortgående svårigheten medan digitala sår hos andra är en mindre vanlig korttidskomplikation. Nyare prevalensdata från ett center i Storbritannien visade att 17 % av 203 patienter med systemisk skleros med symtom som tyder på svår vaskulopati utvecklade ett nytt digitalt sår under 18 månader. Om den högre prevalensen på 32 % kombineras med den uppskattade patientpopulationen för det nordöstra hälsovårdsdistriktet i Storbritannien (NHS North East 33) ger detta uppskattningsvis 72 patienter med ihållande och 22 patienter med svåra digitala sår. Den potentiella årliga vårdkostnaden beräknas för varje primärvårdsdistrikt med data som justerats enligt storleken på populationerna som registrerat sig hos allmänläkare.¹

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Bosentantabletter innehåller bosentan som blockerar ett naturligt förekommande hormon som kallas endotelin-1 (ET-1) som orsakar förträngning av blodkärlen. Bosentan utvidgar därför blodkärl och hör till läkemedelsgruppen endotelinreceptorantagonister.

Bosentan används för behandling av:

- Pulmonell arteriell hypertension (PAH): PAH är en sjukdom med svår förträngning av blodkärlen i lungorna, vilket leder till högt blodtryck i blodkärlen (de pulmonella artärerna) som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Detta tryck minskar mängden syre som kan komma in i blodet i lungorna, vilket försvårar fysisk aktivitet. Bosentan vidgar lungartärerna, vilket gör det lättare för hjärtat att pumpa blod genom dem. Detta sänker blodtrycket och lindrar symtomen.

Bosentan används för behandling av patienter med PAH av klass III för att förbättra den fysiska prestationsförmågan och symtomen. Klassen visar sjukdomens svårighetsgrad: Klass III innebär betydande begränsning av den fysiska aktiviteten. Vissa förbättringar har också visats hos patienter med PAH av klass II. Klass II innebär liten begränsning av att den fysiska aktiviteten. PAH som bosentan är indicerat för kan vara:

- primär (utan identifierad orsak eller ärftlig)
- orsakad av skleroderma (kallas även systemisk skleros, en sjukdom med avvikande tillväxt av bindvävnaden som stöder huden och andra organ)
- orsakad av medfödda hjärtfel med shunter (avvikande förbindelser) som orsakar avvikande

¹ William Horsley Lead Pharmacist for North East Treatment Advisory Group, april 2010 Bosentan in the management of digital ulcers

blodflöde genom hjärtat och lungorna.

Digitala sår: (sår på fingrarna och tårna) hos vuxna patienter med ett tillstånd som kallas skleroderma. Bosentan minskar antalet nya sår som uppkommer på fingrar och tår.

Inga ytterligare studier genomfördes, efter som Bosentan Orion är ett generiskt läkemedel som ges via munnen och innehåller samma aktiva substans som referensläkemedlet.

Eftersom Bosentan Orion är ett generiskt läkemedel, antas dess fördelaktiga behandlingseffekter vara desamma som för referensläkemedlet Tracleer.

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Det finns inga okända faktorer för nyttan av behandlingen som innehavaren av försäljningstillstånd är medveten om.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande
Levertoxicitet	<p>Bosentan är kontraindicerat hos patienter med leverproblem. En del patienter som använt bosentan har fått avvikande resultat i leverfunktionstester.</p> <p>De allvarligaste biverkningarna med bosentan är avvikande leverfunktion som kan påverka fler än 1 av 10 personer.</p> <p>Symtom såsom illamående (behov av att kräkas), kräkningar, feber (hög kroppstemperatur), buksmärta, gulsot (gulfärgning av huden eller ögonvitorna), mörk urin, hudklåda, håglöshet eller trötthet (ovanlig trötthet eller utmattning) och flusaliknande syndrom (led- och muskelvärk med feber) kan förekomma vid behandling med bosentan.</p> <p>Levercirros (ärrbildning) och leversvikt (allvarlig störning av leverfunktionen) kan förekomma. Förhöjda värden i leverfunktionstester med leverinflammation och/eller gulsot (gulfärgning av huden eller ögonvitorna) kan förekomma med bosentan i mindre vanliga fall.</p>	<p>Regelbundna läkarundersökningar med lämpliga leverenzym-laborrietester.</p> <p>Om det samtidigt förekommer kliniska symtom på leverskada, d.v.s. illamående, kräkningar, feber, buksmärta, gulsot, ovanlig håglöshet eller trötthet, flusaliknande syndrom (ledvärk, muskelvärk, feber), måste behandlingen avslutas och återinsättning av Bosentan Orion får inte övervägas. Kontrollerat distributionssystem för att identifiera alla förskrivare inom EES för att kunna informera dem om lämplig användning av Bosentan Orion.</p> <p>Utbildningsmaterial för förskrivare (informationspaket för förskrivare) och patienter (patientbroschyr och påminnelsekort).</p>
Utveckling av missbildningar hos foster (teratogenicitet)	<p>Bosentan kan skada ofödda barn som avlats före eller under behandlingen.</p>	<p>Graviditetstester före och efter inledning av behandling med bosentan och dessutom upprepade månatliga graviditetstester rekommenderas under behandlingen för att graviditet ska upptäckas tidigt.</p> <p>Kontrollerat distributionssystem för att identifiera alla förskrivare inom EES för att kunna informera dem om lämplig användning av Bosentan Orion.</p> <p>Utbildningsmaterial för förskrivare (informationspaket för förskrivare) och patienter (patientbroschyr och påminnelsekort), vilket beskrivs närmare i graviditetspreventionsplanen.</p> <p>Påminnelsekort för patienter med syftet att informera patienter om</p>

		behovet att undvika graviditet och säkerställa att effektiva preventivmedel används. Läkarövervakning och -vård.
Minskat hemoglobinvärde	De allvarligaste biverkningarna med bosentan är anemi (lågt hemoglobinvärde) som kan påverka upp till 1 av 10 personer. Anemi kan ibland kräva blodtransfusion. Trombocytopeni (lågt antal blodplättar) och neutropeni/leukopeni (lågt antal vita blodkroppar) kan förekomma i mindre vanliga fall hos upp till 1 av 100 personer.	Uppföljning av blodvärden före inledning av behandlingen, varje månad under de första 4 månaderna och därefter en gång per kvartal. Läkarövervakning och -vård. Kontrollerat distributionssystem för att identifiera alla förskrivare inom EES för att kunna informera dem om lämplig användning av Bosentan Orion. Utbildningsmaterial för förskrivare (informationspaket för förskrivare) och patienter (patientbroschyr).
Minskat antal spermier	Hos män som tar bosentan kan läkemedlet minska antalet spermier. Det kan inte uteslutas att detta kan påverka förmågan att avla barn.	Bosentan ska sättas ut hos subfertila män med oligospermi och användas med försiktighet hos män som önskar vara fertila. Kontrollerat distributionssystem för att identifiera alla förskrivare inom EES för att kunna informera dem om lämplig användning av Bosentan Orion. Utbildningsmaterial för förskrivare (informationspaket för förskrivare) och patienter (patientbroschyr).

Viktiga eventuella risker	
Risk	Vad är känt
Vätskeansamling i lungorna (lungödem som förknippas med pulmonell venocklusiv sjukdom)	Fall av lungödem har rapporterats med vasodilatorer (främst prostacykliner) när de använts hos patienter med pulmonell venocklusiv sjukdom. Därmed ska eventuell relaterad venocklusiv sjukdom beaktas om tecken på lungödem förekommer när bosentan ges till patienter med PAH. Efter marknadsintroduktionen har det förekommit sällsynta rapporter om lungödem hos patienter som behandlades med bosentan och hade en misstänkt diagnos på pulmonell venocklusiv sjukdom.
Samverkning med substrater, inducerare eller hämmare av cytokrom (CYP) P450-isoenzymer	Ciklosporin A (ett läkemedel som används efter transplantationer och för behandling av psoriasis): får inte användas tillsammans med bosentan. Sirolimus eller takrolimus som är läkemedel som används efter transplantationer: användning av dessa läkemedel tillsammans med bosentan rekommenderas inte. Glibenklamid (ett diabetesläkemedel), rifampicin (ett tuberkulosläkemedel) eller flukonazol (ett läkemedel mot svampinfektioner): användning av dessa läkemedel tillsammans med bosentan rekommenderas inte.
Samverkning med anti-	Andra läkemedel för behandling av hiv-infektion kan kräva särskild uppföljning om de används tillsammans med bosentan.

retrovirala medel	
Samverkning med hormonella preventivmedel	<p>Hormonella preventivmedel som inte är effektiva som enda preventivmetod vid behandling med bosentan.</p> <p>Om det är möjligt att patienten kan bli gravid ska patienten använda en säker preventivmetod under behandlingen med bosentan.</p> <p>Bosentan kan göra hormonella preventivmedel (t.ex. p-piller, injicerbara preventivmedel, implantat eller p-plåster) ineffektiva; därmed är detta ensamt ingen säker metod.</p> <p>Därför måste patienter som använder hormonella preventivmedel också använda en barriärmetod (t.ex. kondom för kvinnor, pessar, p-kudde eller så måste din partner också använda kondom).</p>
Samverkning med sildenafil	Samtidig administrering av bosentan och sildenafil kan leda till en 63 % minskning av sildenafilkoncentrationen. Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering.
Testikelstörningar och manlig infertilitet	<p>Djurstudier visade effekter på testiklarna. En studie som undersökte effekterna av bosentan på testikelfunktionen hos manliga PAH-patienter visade en 42 % minskning av spermiekoncentration jämfört med utgångsläget efter 3 eller 6 månaders behandling med bosentan.</p> <p>På basis av dessa data och prekliniska data kan det inte uteslutas att bosentan kan ha en skadlig effekt på spermatogenesisen hos män. Hos pojkbarn kan en långtidseffekt på fertiliteten efter behandlingen med bosentan inte uteslutas.</p>
Luftvägsinfektion hos barn	Säkerhetsprofilen i denna poolade analys av icke-kontrollerade pediatrika studier liknade den som sågs i nyckelstudier med vuxna PAH-patienter förutom att infektioner var mer frekventa än hos vuxna (69,0 % vs 41,3 %). Denna skillnad i infektionsfrekvensen kan delvis bero på den längre medianbehandlingsexponeringen i den pediatrika populationen (median 71,8 veckor) jämfört med vuxna (median 17,4 veckor).

Återstående information	
Risk	Vad är känt
Användning hos barn med njursvikt	Inga data finns tillgängliga om barn med njursvikt.
Användning av bosentan med sildenafil hos barn	Inga data finns tillgängliga om säkerhet av kombinationsbehandling med bosentan och sildenafil.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

Levertoxicitet

Ytterligare riskminimeringsåtgärder
<p>Syfte och motivering: Säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som ämnar förskriva och/eller dispensera Bosentan Orion före förskrivning får ett informationspaket för förskrivare.</p> <p>Öka kännedomen om informationspaketet för förskrivare och informationsbroschyren om bosentans säkerhet och särskilt dess effekter på levern för patienter i varje medlemsland.</p>
<p>Viktigaste ytterligare riskminimeringsåtgärder</p> <p>Ett kontrollerat distributionssystem med de nationella behöriga myndigheterna och implementering av ett program för att säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som ämnar förskriva och/eller dispensera bosentan före förskrivning får ett informationspaket för förskrivare som innehåller följande:</p> <ul style="list-style-type: none">• Information om bosentan<ul style="list-style-type: none">• Bosentan är levertoxiskt• Bosentan ska inte användas vid medelsvår till svår leversvikt, d.v.s. Child-Pugh-klass B eller C.• Behov av leverfunktionstester:<ul style="list-style-type: none">- Innan behandlingen inleds- En gång i månade så länge som behandling med bosentan pågår- Två veckor efter en eventuell dosökning.• Behov av noggrann uppföljning av leverfunktionen och dosjustering krävs om nivåerna stiger över tre gånger den övre normalgränsen (ULN):<ul style="list-style-type: none">- > 3 och ≤ 5 x ULN: Kontrollera värdet. Om det bekräftas, minska den dagliga dosen eller avsluta behandlingen och uppfölj leverfunktionen åtminstone varannan vecka.- > 5 och ≤ 8 x ULN: Kontrollera värdet. Om det bekräftas, avsluta behandlingen och uppfölj leverfunktionen åtminstone varannan vecka.- I de ovan beskrivna situationerna kan fortsättning eller återinsättning av bosentan övervägas om nivåerna återgår till nivån före behandlingen.- > 8 x ULN eller något av ovanstående tillsammans med kliniska symtom på leverskada:• Behandlingen måste avslutas och återinsättning av bosentan får inte övervägas.• Informationsbroschyr/påminnelsekort för patienter som sammanställs före lansering med råd om följande:<ul style="list-style-type: none">• Bosentan är levertoxiskt och leverfunktionen behöver uppföljas regelbundet.

Teratogenicitet

Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Syfte och motivering:

Säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som ämnar förskriva och/eller dispensera bosentan före förskrivning får ett informationspaket för förskrivare.

Öka kännedomen om informationspaketet för förskrivare och informationsbroschyren om bosentans säkerhet och särskilt dess effekter vid graviditet för patienter i varje medlemsland.

Ett kontrollerat distributionssystem med de nationella behöriga myndigheterna och implementering av ett program för att säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som ämnar förskriva och/eller dispensera bosentan före förskrivning får ett informationspaket för förskrivare som innehåller följande:

- Information om bosentan
- Bosentan är teratogent hos djur
- Användning hos gravida kvinnor är kontraindicerad
- Effektiva preventivmedel måste användas
- Samverkning med hormonella preventivmedel förekommer
- Månatliga graviditetstester hos kvinnor som kan få barn rekommenderas

• Informationsbroschyr för patienter som sammanställs före lansering med råd om följande:

- Bosentan är teratogent hos djur
- Gravida kvinnor får inte ta bosentan
- Kvinnor som kan få barn måste använda effektiva preventivmedel
- Hormonella preventivmedel ensam är inte effektiva

Minskning av hemoglobinvärdet

Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Syfte och motivering:

Säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som ämnar förskriva och/eller dispensera bosentan före förskrivning får ett informationspaket för förskrivare.

Öka kännedomen om informationspaketet för förskrivare och informationsbroschyren om bosentans säkerhet för patienter i varje medlemsland.

Viktigaste ytterligare riskminimeringsåtgärder

Ett kontrollerat distributionssystem med de nationella behöriga myndigheterna och implementering av ett program för att säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som ämnar förskriva och/eller dispensera bosentan före förskrivning får ett informationspaket för förskrivare som innehåller följande:

- Information om bosentan
- Behandling med bosentan förknippas med en minskning av hemoglobinvärdet
- Behov av uppföljning av blodvärden:

- Innan behandlingen inleds
 - En gång i månaden under de första 4 veckorna
 - Därefter kvartalsvis.
- Informationsbroschyr för patienter som sammanställs före lansering med råd om följande:
 - Bosentan orsakar en minskning av hemoglobinvärdet och kräver regelbundna blodprover

Minskat antal spermier

Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Syfte och motivering:

Säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som ämnar förskriva och/eller dispensera bosentan före förskrivning får ett informationspaket för förskrivare.

Öka kännedomen om informationspaketet för förskrivare och informationsbroschyren om bosentans säkerhet för patienter i varje.

Viktigaste ytterligare riskminimeringsåtgärder

Ett kontrollerat distributionssystem med de nationella behöriga myndigheterna och implementering av ett program för att säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som ämnar förskriva och/eller dispensera bosentan före förskrivning får ett informationspaket för förskrivare som innehåller följande:

- Information om bosentan
- Behandling med bosentan förknippas med en minskning av antalet spermier
- Informationsbroschyr för patienter som sammanställs före lansering med råd om följande:
- Bosentan Orion orsakar en minskning av antalet spermier och kan påverka förmågan att avla barn och behöver uppföljas

Lungödem som förknippas med pulmonell venocklusiv sjukdom

Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Syfte och motivering:

Säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som ämnar förskriva och/eller dispensera bosentan före förskrivning får ett informationspaket för förskrivare.

Öka kännedomen om informationspaketet för förskrivare och informationsbroschyren om bosentans säkerhet för patienter i varje.

Viktigaste ytterligare riskminimeringsåtgärder

Ett kontrollerat distributionssystem med de nationella läkemedelsmyndigheterna och implementering av att all hälso- och sjukvårdspersonal som ämnar förskriva och/eller dispensera bosentan före föreskrivning får ett informationspaket för förskrivare som innehåller information om bosentan

- Informationsbroschyr för patienter före lansering med råd om säkerheten av

bosentan.

Samverkning med substrater, inducerare eller hämmare av cytokrom (CYP) P450-isoenzymerna CYP3A4 och CYP2C9

Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Syfte och motivering:

Säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som ämnar förskriva och/eller dispensera bosentan före förskrivning får ett informationspaket för förskrivare.

Öka kännedomen om informationspaketet för förskrivare och informationsbroschyren om bosentans säkerhet för patienter i varje.

Viktigaste ytterligare riskminimeringsåtgärder

Ett kontrollerat distributionssystem med de nationella läkemedelsmyndigheterna och implementering av att all hälso- och sjukvårdspersonal som ämnar förskriva och/eller dispensera bosentan före förskrivning får ett informationspaket för förskrivare som innehåller information om bosentan

Informationsbroschyr för patienter med råd om säkerheten av bosentan.

Samverkning med antiretrovirala medel

Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Syfte och motivering:

Säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som ämnar förskriva och/eller dispensera bosentan före förskrivning får ett informationspaket för förskrivare.

Öka kännedomen om informationspaketet för förskrivare och informationsbroschyren om bosentans säkerhet för patienter i varje.

Viktigaste ytterligare riskminimeringsåtgärder

Ett kontrollerat distributionssystem med de nationella läkemedelsmyndigheterna och implementering av att all hälso- och sjukvårdspersonal som ämnar förskriva och/eller dispensera bosentan före förskrivning får ett informationspaket för förskrivare som innehåller information om bosentan

Informationsbroschyr för patienter med råd om säkerheten av bosentan.

Samverkning med hormonella preventivmedel

Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Syfte och motivering:

Säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som ämnar förskriva och/eller dispensera bosentan före förskrivning får ett informationspaket för förskrivare.

Öka kännedomen om informationspaketet för förskrivare och informationsbroschyren om bosentans säkerhet för patienter i varje.

Viktigaste ytterligare riskminimeringsåtgärder

Ett kontrollerat distributionssystem med de nationella läkemedelsmyndigheterna och

implementering av att all hälso- och sjukvårdspersonal som ämnar förskriva och/eller dispensera bosentan före föreskrivning får ett informationspaket för förskrivare som innehåller information om bosentan

Informationsbroschyr och påminnelsekort för patienter före lansering med råd om säkerheten av bosentan.

- Handlingsplan vid graviditet
- Undvikande av graviditet, effektiva preventivmedel

Samverkning med sildenafil

Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Syfte och motivering:

Säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal som ämnar förskriva och/eller dispensera bosentan före föreskrivning får ett informationspaket för förskrivare.

Öka kännedomen om informationspaketet för förskrivare och informationsbroschyren om bosentans säkerhet för patienter i varje.

Viktigaste ytterligare riskminimeringsåtgärder

Ett kontrollerat distributionssystem med de nationella läkemedelsmyndigheterna och implementering av att all hälso- och sjukvårdspersonal som ämnar förskriva och/eller dispensera bosentan före föreskrivning får ett informationspaket för förskrivare som innehåller information om bosentan

Informationsbroschyr för patienter före lansering med råd om säkerheten av bosentan.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Ej relevant.

Studier som är ett villkor för godkännandet av försäljning

Inga

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplanen

Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplanen

Version	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
1.0	09.01.2014	Ej relevant	Ej relevant
2.0	15.09.2015	V1.0 av riskhanteringsplanen uppdaterades med följande säkerhetsfrågor: <i>Viktiga kända risker</i> minskat antal spermier <i>Viktiga eventuella risker</i> Testikelstörningar och manlig infertilitet samt luftvägsinfektion hos barn <i>Återstående information</i> Användning hos barn med njursvikt Användning av bosentan tillsammans med sildenafil	V1.0 av riskhanteringsplanen uppdaterades med nya säkerhetsfrågor enligt referensläkemedlets uppdaterade säkerhetsinformation.
3.0	02.08.2016	<i>Återstående information</i> Användning av bosentan tillsammans med sildenafil ändrad till <i>Användning av bosentan tillsammans med sildenafil hos barn</i>	V2.0 uppdaterades genom tillägg av en uppföljningsenkät för forskrivare som gäller levertoxicitet och teratogenicitet enligt den tyska granskarens förslag.