

BOSENTAN ACTAVIS FILMDRAGERADE TABLETTER

Datum: 27.7.2016, Version: 5.0

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av den offentliga sammanfattningen

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Förhöjt tryck i de lungblodkärl som transporterar blod från hjärtat till lungorna

Flera studier har visat på en förekomst av spontant (d.v.s. utan känd orsak) förhöjt lungblodtryck hos 6,5–25 personer av 1 miljon människor, på förhöjt lungblodtryck förknippat med bindvävssjukdom hos 2,3–15 personer av 1 miljon, och på medfött förhöjt lungblodtryck förknippat med hjärtsjukdom hos 1,7–12 personer av 1 miljon. Av dessa patienter är 25–30 % äldre än 60 år. Förhöjt lungblodtryck (pulmonell hypertension) är ca 2–3 gånger vanligare hos kvinnor än hos män.

Hudskador på fingrarna

Sklerodermi (förhårdnader, deformerad hud och hudsår) är en sällsynt sjukdom. Denna sjukdom föregås av Raynauds fenomen (ett tillstånd med smärtande, domnande, kalla och blåskiftande fingrar), fingersår (skador på fingrarnas hud) och kalcinos (kalkavlagringar). Av de patienter som har denna sjukdom, utvecklar 58 % åtminstone en skada på fingrarnas hud under årens lopp. I 32 % av fallen blir såren bestående, och 25 % av patienterna med sklerodermi har fler än två fingersår.

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

- Förhöjt tryck i lungartärerna
Resultaten av en studie på 213 patienter med ovan nämnda sjukdom visade att patienter som fått bosentan i 16 veckors tid klarade av att tillryggalägga en signifikant längre sträcka under ett 6-minuters gångtest än de patienter som fått placebo (preparat utan aktiv substans). Detta gångtest fungerar som ett sätt att mäta patientens fysiska prestationsförmåga. Bosentan förbättrade också andningskapaciteten (mätt med en skala som visar patientens upplevelse av andfåddhet) och förlängde tiden till förvärrad sjukdom.

I en annan studie följde man upp dödsfallsfrekvensen hos 529 patienter med pulmonell hypertension, vilka behandlades med bosentan s.a.s. i det verkliga livet. Dessa patienter var redan litet äldre och de hade en längre framskriden sjukdom än de patienter som tidigare deltagit i experimentella studier. Litet mer än hälften av patienterna hade pulmonell hypertension utan känd orsak, medan orsaken till sjukdomen var känd för resten av patienterna (bindvävssjukdom). Enligt resultaten avlider uppskattningsvis 11,8 av 100 behandlade patienter med pulmonell hypertension av okänd orsak per år, medan motsvarande siffra för dem med pulmonell hypertension orsakad av bindvävssjukdom ligger på 16,6 av 100. Dessa siffror är signifikant lägre än mängden dödsfall hos obehandlade patienter med samma sjukdomar. Man observerade också att antalet dödsfall påverkades av patientens ålder, sjukdomens svårighetsgrad och orsaken till den pulmonella hypertensionen.

- Högt blodtryck i lungornas blodkärl till följd av sklerodermi (en sjukdom där bindväven förhårdnar eller blir tjock; bindväv är ett material inuti kroppen, som ger organen dess form och hjälper till att hålla dem starka och i skick), i fall där sjukdomen inte orsakat betydande ärrvävnad i lungorna
I en översikt av studieresultat ingick 66 patienter med bindvävssjukdom (främst sklerodermi eller *lupus erythematosus*) vilka utlottats att behandlas med antingen bosentan eller placebo. Den uppmätta gångsträckan var signifikant längre hos patienter som behandlats med bosentan än hos patienter som fått placebo. 64 patienter följdes upp under en längre tid än de andra, då de behandlades med bosentan i en uppföljningsstudie efter den egentliga studiens slut. Efter ett år av förlängd behandling konstaterades 85,9 patienter av 100 fortfarande vara vid liv. Motsvarande siffra efter två år låg på 72,4 av 100. Mindre än en femtedel av patienterna behövde någon annan behandling för sin sjukdom utöver bosentan. Författarna till översikten drog slutsatsen att en långtidsbehandling med bosentan varit såväl säker som effektiv.
- Högt blodtryck i lungornas blodkärl till följd av vissa ärftliga (d.v.s. medfödda) hjärtsjukdomar (som t.ex. öppetstående *ductus arteriosus* eller hål mellan förmak och kammare)
I en studie randomiserades 54 patienter med strukturella hjärtfel som orsakar en felaktig blodströmning i kroppen (kallas Eisenmengers syndrom) till att behandlas med antingen bosentan (37

patienter) eller placebo (17 patienter) i 16 veckors tid. I studien sänktes trycket i lungornas blodkärl och ökade den fysiska prestationsförmågan hos de patienter som fick bosentan i jämförelse mot dem som fick placebo. 37 patienter som fullföljde studien fortsatte i en fortsättningsstudie där alla deltagare fick behandling med bosentan i 24 veckors tid. Vid slutet av fortsättningsstudien var resultaten i 6-minuters gångtestet bättre än vid slutet av originalstudien både för dem som fått bosentan under originalstudien och för dem som fått placebo då. Denna längre uppföljningsperiod fungerar som stödbevis för effekten av bosentan vid behandling av Eisenmengers syndrom.

- Minskat antal nya fingersår hos patienter med sklerodermi (en sjukdom där bindväven förhårdnar eller blir tjock; bindväv är ett material inuti kroppen, som ger organen dess form och hjälper till att hålla dem starka och i skick) och aktiva fingersår
I en studie randomiserades 188 patienter med sklerodermi och minst ett fingersår att få behandling med antingen bosentan eller placebo i 20 veckors tid. Efter 24 veckor konstaterade man att de som fått bosentan uppvisade 30 % färre fingersår än de patienter som fått placebo. Effekten var större hos dem som hade fler fingersår vid studiestart. Ingen skillnad i tid fram till läkning eller upplevd smärta konstaterades mellan grupperna. Forskarna kom fram till att bosentan kan minska uppkomsten av nya fingersår hos patienter med sklerodermi.
- En viss förbättring har också visats hos patienter med pulmonell hypertension och funktionsklass II (funktionsklass II innebär att den fysiska aktiviteten är lätt begränsad).
En studie på 6 månader utfördes hos patienter med pulmonell hypertension och funktionsklass II. Patienterna fick antingen bosentan eller placebo (preparat utan aktiv substans). De patienter som fick bosentan uppvisade förbättrade resultat (längre sträckor) i 6-minuters gångtestet jämfört mot dem som fick placebo.

VI.2.3 Okända faktorer som gäller nyttan av behandlingen

Pulmonell arteriell hypertension

På basen av de data som för närvarande finns tillgängliga, konstaterades betydande brist i kunskapen om effekten av bosentan hos barn. Den optimala uppehållsdosen för barn som fyllt minst 2 år har inte fastställts i välkontrollerade studier. Dessutom finns endast begränsad klinisk erfarenhet av behandling av barnpatienter under 2 år.

Systemisk skleros med samtidiga, aktiva fingersår

På basen av de data som finns tillgängliga konstaterades en betydande brist gällande effekten av bosentan hos barn (inga data gällande effekt och säkerhet finns att tillgå för patienter under 18 år) och vid långtidsanvändning (erfarenhet från kontrollerade kliniska studier är begränsad till 6 månader).

Svår pulmonell arteriell hypertension

Användning för behandling av patienter med svår pulmonell hypertension

På basen av de data som för närvarande finns att tillgå, konstaterades en betydande brist i kunskapen gällande bruk av bosentan för behandling av patienter med svår pulmonell hypertension. Effekt av bosentan inom denna patientgrupp har inte bevisats. Övergång till annan behandling som rekommenderas för svår pulmonell hypertension ska övervägas.

Behandling av barn med nedsatt njurfunktion

På basen av de data som finns tillgängliga, konstaterades en betydande brist i kunskapen om bruk av bosentan vid behandling av barn vars njurfunktion är nedsatt. Effekten inom denna patientgrupp har inte fastställts.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Möjligheter att förebygga riskerna
------	-------------	------------------------------------

Levertoxicitet	<p>Dosberoende förhöjning av leverenzymvärdena har konstaterats i samband med bosentan. Förändringar i leverenzymvärdena konstateras i allmänhet under de första månaderna av behandlingen, men dessa kan också uppkomma senare.</p> <p>Om leverenzymvärdena stiger till nivåer som är mer än 3 gånger högre än den övre gränsen för normalvärdet (ULN), ska bosentandosen minskas eller behandlingen avbrytas. Om behandlingen avbryts, kan den återupptas efter att levervärdena återgått till de värden som uppmättes före behandlingen inleddes.</p> <p>Vid fall av symtom på leverskada ska behandlingen med bosentan avbrytas, och den får inte återupptas.</p>	<p>Risken kan undvikas genom uppföljning av patienterna för eventuella tidiga symtom på leverskada. Leverenzymvärdena ska mätas innan behandlingen inleds, och sedan regelbundet under behandlingen med bosentan.</p>
Missbildningar hos foster (teratogenicitet)	<p>Reproduktionstoxicitet (missbildningar hos embryon och foster) har konstaterats i djurstudier. Bosentan är kontraindicerat hos gravida kvinnor, och hos kvinnor som är fertila (kan bli gravida) och som inte använder någon pålitlig form av graviditetsprevention. Bosentan minskar effekten av hormonella preventivmedel (gäller såväl orala medel, injektioner, transdermala preparat som implantat) och någon tilläggsmetod eller annan pålitlig alternativ preventivmetod ska därför användas. En behandling med bosentan får inte inledas innan kvinnan lämnat ett negativt graviditetstest. Under behandlingens gång ska regelbundna graviditetstest utföras.</p>	<p>Risken kan undvikas med hjälp av regelbundna graviditetstest och genom ett användande av någon ändamålsenlig (tillförlitlig) preventivmetod under behandlingen med bosentan.</p>
Sänkt halt av de konstruktioner som transporterar syre i blodet (sänkt hemoglobinhalt)	<p>Bruk av bosentan har förknippats med en dosberoende sänkning av mängden konstruktioner som transporterar syre i blodet. Denna sänkning stabiliseras efter de första veckorna av behandlingen. Mängden konstruktioner som transporterar syre i blodet bör kontrolleras innan behandlingen inleds samt med jämna mellanrum under behandlingens gång. Dessutom kan det sänkta antalet röda blodkroppar kräva transfusion av röda blodkroppar.</p>	<p>Risken kan undvikas med regelbunden uppföljning av antalet konstruktioner som transporterar syre i blodet.</p>
Sänkt antal spermier	<p>Effekten av bosentan på testikelfunktionen hos män med pulmonell hypertension har beskrivits i en studie. I samband med denna studie konstaterades negativ inverkan på spermieproduktionen. Hos pojkbarn kan en behandling med bosentan som långtidseffekt inverka på fertiliteten. En lätt ökad förekomst av atrofi i testikelgångarna har konstaterats i samband med bruk av bosentan.</p>	<p>Risken kan undvikas genom att informera läkare som ordinerar detta läkemedel, så att de kan reagera om detta problem skulle uppstå.</p>

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inklusive orsaker till varför detta anses vara en eventuell risk)
Vätska i lungorna till följd av sammandragningar och/eller obstruktion i lungornas vener (pulmonellt ödem förknippat med pulmonell venoocklusiv sjukdom)	Vätska i lungorna har observerats vid bruk av läkemedel som vidgar blodkärlen och hjälper till att hålla blodtrycket nere då dessa medel används hos patienter med sammandragningar och/eller obstruktioner i lungornas vener. Följaktligen ska möjligheten för samtidig sjukdom som orsakar sammandragningar och/eller obstruktioner i lungornas vener övervägas om en patient med pulmonell hypertension uppvisar tecken på ansamling av vätska i lungorna medan hen behandlas med bosentan.
Interaktioner med läkemedel som metaboliseras (bryts ned) via enzymerna CYP3A4 och CYP2C9 och som ökar eller minskar aktiviteten hos dessa enzymer (inklusive hormonella preventivmedel, sildenafil och antiretrovirala medel)	Bosentan ökar aktiviteten hos de kroppsegna enzymerna CYP3A4 och CYP2C9. Därför kommer halten av läkemedel som metaboliseras av dessa enzymer att bli lägre än normalt om de används samtidigt med bosentan. Doserna av dessa läkemedel kan behöva justeras, eller behandlingarna eventuellt avbrytas helt. Ett samtidigt bruk av bosentan och läkemedel som ciklosporin A, takrolimus, sirolimus, glibenklamid, hormonella preventivmedel, warfarin, simvastatin och sildenafil ska därför undvikas. Bosentan metaboliseras av de kroppsegna enzym som kallas CYP3A4 och CYP2C9. Om aktiviteten hos dessa enzym minskar, kan detta leda till en ökad halt av bosentan i kroppen. Därför är ett samtidigt bruk av flukonazol, ketokonazol, vorikonazol och läkemedel för behandling av HIV-infektioner kontraindicerat. Eftersom rifampicin ökar aktiviteten av enzymerna CYP3A4 och CYP2C9 i kroppen och sänker halten av bosentan, ska denna kombination undvikas.
Störningar i testikelfunktionen och infertilitet hos män	Effekten av bosentan på testikelfunktionen hos män med pulmonell hypertension har beskrivits i en studie. I samband med denna studie konstaterades negativ inverkan på spermieproduktionen. Hos pojkbarn kan en behandling med bosentan som långtidseffekt inverka på fertiliteten. En lätt ökad förekomst av atrofi i testikelgångarna har konstaterats i samband med bruk av bosentan.
Luftvägsinfektioner hos barn	En studie utförd hos barnpatienter visade att en av de vanligaste biverkningarna förknippade med bosentan, nämligen infektioner, förekom med en ökad incidens på 33 %.

Information saknas

Risk	Vad är känt
Samtidig behandling med bosentan och sildenafil	Ett samtidigt bruk av bosentan och sildenafil har lett till en ökad halt av bosentan i kroppen.
Behandling av barn med nedsatt njurfunktion	Information gällande behandling av barn med nedsatt njurfunktion saknas.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärderna

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet ska användas, om risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av en bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Detta läkemedel har speciella villkor och begränsningar (ytterligare riskminimeringsåtgärder) för att garantera en säker och effektiv användning. Implementeringen av dessa ytterligare riskminimeringsåtgärder beror på den överenskommelse som ingås mellan tillverkaren och den lokala, nationella läkemedelsmyndigheten i medlemslandet.

De ytterligare riskminimeringsåtgärderna för nedanstående risker är följande:

Levertoxicitet

<p>Informationspaket till läkaren: Guide till den som ordinerar detta läkemedel</p> <p>Patientguide</p> <p>Patientens informationskort</p>
<p><u>Mål och motivering</u></p> <p>Avsikten är att informera såväl läkare som patienter om risken för levertoxicitet samt om de åtgärder som behövs för att minimera risken för denna biverkning och dess allvarlighetsgrad på ett ändamålsenligt sätt.</p>
<p><u>Föreslagna åtgärder:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Guide till den som ordinerar läkemedlet med information om: <ul style="list-style-type: none"> - att läkemedlet är kontraindicerat vid behandling av patienter med måttlig eller svår leversvikt - vikten av kontroll av leverfunktionsvärdena - vikten av noggrann uppföljning och dosjustering om levervärdena stiger till mer än 3 gånger den övre gränsen för normalvärdet (ULN). • Patientguide med information om: <ul style="list-style-type: none"> - vikten av regelbundna blodprov för att kontrollera leverns funktion. • Patientens informationskort med information om: <ul style="list-style-type: none"> - vikten av regelbundna blodprov för att kontrollera leverns funktion - vikten av extra blodprov för kontroll av levervärden efter eventuell dosökning.

Sänkt halt av de konstruktioner som transporterar syre i blodet (sänkt hemoglobinhalt)

<p>Informationspaket till läkaren: Guide till den som ordinerar detta läkemedel</p> <p>Patientguide</p>
<p><u>Mål och motivering</u></p> <p>Avsikten är att informera såväl läkare som patienter om risken för en sänkt hemoglobinnivå samt om de åtgärder som behövs för att minimera risken för denna biverkning och dess allvarlighetsgrad på ett ändamålsenligt sätt.</p>
<p><u>Föreslagna åtgärder:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Guide till den som ordinerar läkemedlet med information om: <ul style="list-style-type: none"> - vikten av regelbunden kontroll av blodvärdena. • Patientguide med information om: <ul style="list-style-type: none"> - vikten av regelbundna blodprov.

Sänkt antal spermier

<p>Informationspaket till läkaren: Guide till den som ordinerar detta läkemedel</p>
<p><u>Mål och motivering</u></p> <p>Avsikten är att informera läkare om risken för sänkt antal spermier samt om de åtgärder som behövs för att minimera risken för denna biverkning och dess svårighetsgrad på ett ändamålsenligt sätt.</p>
<p><u>Föreslagna åtgärder:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Guide till den som ordinerar läkemedlet med information om att en behandling med bosentan kan vara förknippad med ett sänkt antal spermier.

Interaktioner med läkemedel som metaboliseras (bryts ned) via enzymerna CYP3A4 och CYP2C9 och som ökar eller minskar aktiviteten hos dessa enzymer (inklusive hormonella preventivmedel, sildenafil och antiretrovirala medel)

<p>Informationspaket till läkaren: Guide till den som ordinerar detta läkemedel</p> <p>Patientguide</p> <p>Patientens informationskort (gäller enbart interaktioner med hormonella preventivmedel)</p>
<p><u>Mål och motivering</u></p> <p>Avsikten är att informera såväl läkare som patienter om risken för interaktioner med nämnda läkemedel samt om betydelsen av denna risk för att minimera förekomsten av dessa interaktioner och deras allvarlighetsgrad.</p>
<p><u>Föreslagna åtgärder:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Guide till den som ordinerar läkemedlet med information om: <ul style="list-style-type: none"> - interaktioner med hormonella preventivmedel - att ett samtidigt bruk av bosentan och ciklosporin är kontraindicerat. • Patientguide med information om: <ul style="list-style-type: none"> - de hormonella preventivmedel som inte är tillräckligt effektiva om de används ensamt. <p><i>Gäller enbart interaktioner med hormonella preventivmedel:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientens informationskort med information om: <ul style="list-style-type: none"> - vikten av att undvika en graviditet och av att försäkra sig om att använda effektiva

preventivmetoder under den tid man använder detta läkemedel.

Missbildningar hos foster (teratogenicitet)

Informationspaket till läkaren: Guide till den som ordinerar detta läkemedel

Patientguide

Patientens informationskort

Mål och motivering

Avsikten är att informera såväl läkare som patienter om risken för teratogenicitet samt om de åtgärder som behövs för att minimera risken för denna biverkning och dess allvarlighetsgrad på ett ändamålsenligt sätt.

Föreslagna åtgärder:

- Guide till den som ordinerar läkemedlet med information om:
 - att läkemedlet är kontraindicerat vid behandling av gravida kvinnor
 - vikten av att patienten använder någon effektiv preventivmetod
 - vikten av regelbundna graviditetstester
 - vikten av att rapportera eventuella graviditetsfall.
- Patientguide med information om:
 - att regelbundna graviditetstester behövs
 - att det är nödvändigt att använda effektiva preventivmetoder
 - vikten av att känna till att gravida kvinnor inte får ta detta läkemedel.
- Patientens informationskort med information om:
 - vikten av ett negativt graviditetstest innan behandlingen med bosentan inleds och av att undvika att bli gravid medan behandlingen pågår
 - vikten av att använda tilläggsmetoder eller alternativa metoder för att förebygga en graviditet
 - vikten av att göra ett graviditetstest innan behandlingen inleds och vikten av regelbundna graviditetstest under behandlingens gång.

Störningar i testikelfunktionen och infertilitet hos män

Informationspaket till läkaren: Guide till den som ordinerar detta läkemedel

Mål och motivering

Avsikten är att informera läkare om riskerna för störningar i testikelfunktionen och infertilitet hos män, samt om de åtgärder som behövs för att minimera risken för dessa biverkningar och deras svårighetsgrad på ett ändamålsenligt sätt.

Föreslagna åtgärder:

- Guide till den som ordinerar läkemedlet med information om att en behandling med bosentan kan vara förknippad med störningar i testikelfunktionen och infertilitet hos män.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännandet för försäljning

Inga studier gällande säkerhet eller effekt pågår för närvarande eller är planerade för bosentan efter marknadsintroduktion.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplanen

Betydande uppdateringar som utförts i riskhanteringsplanen

Version nummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkningar

1.0	23.5.2014	<p><u>Viktiga kända risker:</u> Levertoxicitet, sänkt hemoglobinhalt, ansamling av vätska i kroppen, interaktioner med läkemedel som fungerar som substrat för cytokrom P450s isoenzymer CYP3A4 och CYP2C9 och som ökar eller minskar aktiviteten hos dessa enzymer</p> <p><u>Viktiga eventuella risker:</u> Teratogenicitet, pulmonellt ödem förknippat med pulmonell venooklusiv sjukdom</p> <p><u>Information saknas:</u> Långtidssäkerhet och effekt hos patienter med fingersår, behandling av barn</p>	
2.0	30.3.2015	<p><u>Viktiga kända risker:</u> Levertoxicitet, teratogenicitet, sänkt hemoglobinhalt, sänkt antal spermier</p> <p><u>Viktiga eventuella risker:</u> Pulmonellt ödem förknippat med pulmonell venooklusiv sjukdom, interaktioner med läkemedel som fungerar som substrat för cytokrom P450s isoenzymer CYP3A4 och CYP2C9 och som ökar eller minskar aktiviteten hos dessa enzymer (inklusive hormonella preventivmedel, sildenafil och antiretrovirala medel), störningar i testikelfunktionen och infertilitet hos män, luftvägsinfektioner hos barn</p> <p><u>Information saknas:</u> Samtidig behandling med bosentan och sildenafil, behandling av barn med nedsatt njurfunktion</p>	Riskhanteringsplanen uppdaterades i enlighet med den preliminära utvärderingsrapport som gjordes upp av referenslandet Island på dag 70 av processen IS/H/0236-0237/001-002/DC
3.0	8.6.2015	Inga ändringar	Riskhanteringsplanen uppdaterades i enlighet med utkastet till utvärderingsrapport som gjordes upp av referenslandet Island på dag 120 av processen IS/H/0236-0237/001-002/DC
4.0	17.7.2015	Inga ändringar i förteckningen över säkerhetsfrågor	Riskhanteringsplanen uppdaterades i enlighet med utkastet till utvärderingsrapport som gjordes upp av referenslandet Island på dag 180 av processen IS/H/0236-0237/001-002/DC
5.0	27.7.2016	Inga ändringar i förteckningen över säkerhetsfrågor	Enkät till sjuk- och hälsovårdspersonal utelämnad ur riskhanteringsplanen