

VIKTIG SIKKERHETSinformasjon til forskriver

Bosentan Accord

Forskrivningsplan for Bosentan Accord

Effektstudier har hovedsakelig inkludert pasienter med NYHA-funksjonsklasse II-IV-symptomer og etiologi fra idiopatisk eller arvelig PAH (60 %), PAH forbundet med bindevevssykdommer (21 %), PAH forbundet med systemisk-til-pulmonal shunter (18 %). Pasienter med WHO-funksjonsklasse II-symptomer viste reduksjon i raten av klinisk forverring og tendens til forbedring av gangavstand. Leger bør vurdere om disse fordelene er tilstrekkelig, veid opp mot risiko for leverskade hos WHO-funksjonsklasse II-pasienter, da dette kan utelukke videre bruk når sykdommen utvikles.

- Før forskrivning av Bosentan Accord, les preparatomtalen og diskuter behandlingen med pasienten, inkludert risiko for levertoksisitet og teratogenitet. Fullstendig forskriverinformasjon finnes i godkjent preparatomtale, oppdatert versjon kan søkes opp på www.legemiddelverket.no/legemiddelsoek. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning til sitt regionale legemiddelinformasjonscenter (RELIS). Meldeskjema finnes på mwww.relis.no/meldeskjema og på www.legemiddelverket.no/meldeskjema
- Leverfunksjonstester (ASAT/ALAT/bilirubin) utføres og graviditet utelukkes hos fertile kvinner. Se definisjon «Fertile kvinner» på side 4.
- Det avtales at leverfunksjonstester utføres hver måned. Det samme gjelder graviditetstest, hvis dette er aktuelt.
- Fertile kvinner må informeres og veiledes om viktigheten av å bruke sikker prevensjon under behandling med bosentan og i 1 måned etter avsluttet behandling. Se tabellen «Sikker prevensjon» på side 5.
- Fertile kvinner må informeres og veiledes om å kontakte lege ved mistanke om graviditet.

Månedlige leverfunksjonstester og graviditetstester

Bosentan Accord er levertoksisk

Bruk av Bosentan Accord krever at det utføres leverfunksjonstester og, hvis aktuelt graviditetstester hver måned. Pasientene må informeres og veiledes om viktigheten av månedlige tester, og du må forsikre deg om at testresultatene mottas og vurderes ved ditt kontor. Forhøyede leverfunksjonsverdier vil ikke utelukke behandling med Bosentan Accord.

Tabellen under viser anbefalinger for bruk av Bosentan Accord hos pasienter med forhøyede leverfunksjonsverdier.

Håndtering av Bosentan Accord i henhold til aminotransferaseverdier (ASAT/ALAT)

ASAT/ALAT	Anbefalinger for behandling og overvåking
$\leq 3 \times \text{ULN}^*$	Fortsett å overvåke, ingen endring i overvåkingsplan eller dosering.
>3 til $\leq 5 \times \text{ULN}^*$	Bekreftes med ny test. Dersom resultat bekreftes, reduseres dosen eller behandlingen avbrytes og leverfunksjonsverdiene overvåkes annenhver uke. Fortsett eller gjenoppta behandling[†] med Bosentan Accord dersom verdiene går tilbake til nivåene før behandling.
>5 til $\leq 8 \times \text{ULN}^*$	Bekreftes med ny test. Dersom resultatet bekreftes, stanses behandlingen og leverfunksjonsverdiene overvåkes minst annenhver uke. Vurder å gjenoppta behandling [†] med Bosentan Accord dersom verdiene går tilbake til nivåene før behandling.
$>8 \times \text{ULN}^*$	Stans behandlingen. Å gjenoppta behandlingen er ikke aktuelt.

* øvre normalgrense

[†] Når behandling med Bosentan Accord gjenopptas bør det være med startdosen, og aminotransferasenivåene bør kontrolleres innen 3 dager.

Seponer Bosentan Accord dersom forhøyede aminotransferaseverdier ledsages av symptomer på nedsatt leverfunksjon eller leverskade eller økning i bilirubin på $\geq 2 \times \text{ULN}^*$.

Sikkerhetsprofil: Advarsler som vedrører lever

Påfølgende sider inneholder viktig sikkerhetsinformasjon angående behandling med Bosentan Accord. Du skal være kjent med denne informasjonen før forskrivning av Bosentan Accord.

Bosentan Accord kan gi leverskade

- I kliniske studier forårsaket bosentan minst 3 ganger forhøyede nivåer (ULN*) av aminotransferase (ASAT og ALAT) hos 11 % av pasientene, ledsaget av forhøyet bilirubin i noen få tilfeller.
- Ved langtidsbehandling ble det ved nøye overvåking observert sjeldne tilfeller av leversvikt og uforklarlig levercirrhose.
- Da disse endringene er markører for potensielle alvorlige leverskader, er overvåking av leverfunksjonsverdier for alle pasienter viktig før oppstart av behandling og deretter månedlig. I tillegg må leverfunksjonen bli målt 2 uker etter doseøkning.
- Forhøyede aminotransferaseverdier krever nøye oppmerksomhet. Ved forhøyede aminotransferaseverdier, må endringer i overvåking og behandling igangsettes.
- Seponer Bosentan Accord dersom forhøyede aminotransferaseverdier ledsages av symptomer på nedsatt leverfunksjon eller leverskade eller økning i bilirubin på $\geq 2 \times \text{ULN}^*$.

Forhøyede leverenzymverdier: erfaring og håndtering

- Bruk av Bosentan Accord bør generelt unngås hos pasienter med forhøyede aminotransferaseverdier ($>3 \times \text{ULN}$) ved baseline fordi overvåking med hensyn til leverskade kan være vanskelig.
- Bosentan Accord skal ikke brukes ved Child Pugh klasse B eller C, dvs. moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Det er viktig å holde fast ved den månedlige overvåkingsplanen gjennom hele behandlingsforløpet.
 - Endringer i aminotransferasenivåer kan oppstå tidlig eller sent i behandlingsforløpet.
 - Etter markedsføring har det ved nøye overvåking vært observert sjeldne tilfeller av leversvikt og uforklarlig levercirrhose. Årsakssammenheng med Bosentan Accord kan ikke utelukkes.
- For anbefalinger vedrørende behandling og overvåking, se tabell på side 2.
 - For pasienter med månedlige leverfunksjonsverdier $\leq 3 \times \text{ULN}^*$, er ingen endring i overvåkingsplan eller dosering påkrevd.
 - For pasienter med månedlige leverfunksjonsverdier $>3 \times \text{ULN}^*$, er nøye overvåking og enten dosereduksjon eller seponering nødvendig.

Sikkerhetsprofil: Advarsler vedrørende graviditet

Graviditet må utelukkes og forhindres

- Bosentan Accord kan, basert på resultater i dyrestudier, forårsake alvorlige misdannelser hos fosteret ved bruk hos gravide.
- For å unngå graviditet må fertile kvinner bruke minst 2 sikre prevensjonsmetoder under behandling og i 1 måned etter avsluttet behandling med Bosentan Accord.
- Hormonell prevensjon, inkludert peroral, injiserbar, transdermal og implantat, skal ikke brukes som eneste prevensjonsmiddel fordi Bosentan kan gjøre denne typen prevensjon ineffektiv.
- Graviditetstester bør utføres hver måned.
- Vær oppmerksom på at en kvinnelig pasient som får Bosentan Accord kan bli fertil under behandlingsperioden.

Fertile kvinner

- Kvinner som fysisk er i stand til å bli gravid omfatter jenter i puberteten som ikke har hatt menstruasjon (premenarke, Tanner-stadie 3, alder 11,5-13 år), perimenopausale kvinner som har hatt spontan menstruasjon de siste 24 månedene, og nonmenopausale kvinner som ikke har hatt hysterektomi, bilateral ooforektomi eller medisinsk dokumentert ovariesvikt.
- Kvinner som ikke anses som fertile omfatter kirurgisk sterile kvinner (begge ovarier og/eller uterus er fjernet), postmenopausale kvinner (ingen menstruasjon de siste 24 månedene, bekreftet av fastlege), og kvinner som ikke kan bli gravide (bekreftet av fastlege).

Sikre prevensjonsmetoder under behandling med Bosentan Accord

- Fertile kvinner må bruke minst 2 sikre prevensjonsmetoder under behandling med Bosentan Accord, med mindre de har fått utført en tubarsterilisering eller har satt inn et intrauterint innlegg (kobberspiral eller hormonspiral).

Metode brukt alene	Hormon (velg én og bruk denne sammen med en barrieremetode)	Barriere (bruk begge ELLER velg en og bruk den sammen med en hormonmetode)
• Intrauterint innlegg	• Østrogen og progesteron	• Kondom med spermicid til

—kobberspiral — hormonspiral • Tubarsterilisering	—P-piller —Transdermalt plaster —Vaginalring • Kun progesteron —Injeksjon —Implantat	menn • Pessar med spermicid ELLER Cervixpessar med spermicid
Dersom partneren har fått utført vasektomi er det likevel behov for ytterligere én prevensjonsmetode.		

Sikkerhetsprofil: Advarsler, forsiktighetsregler, og interaksjoner

Sikkerhetsprofil ved administrering med andre standard legemidler mot PAH i pivotale studier

- Pasienter som fikk Bosentan Accord fortsatte med andre legemidler, inkludert antikoagulanter, digoksin, diuretika og vasodilatorer slik som kalsiumkanalblokkere og ACE-hemmere.
- Pasienter som fikk epoprostenol innen 3 måneder før studiescreening kunne ikke delta i studien.
- I EARLY-studien deltok det pasienter som fikk sildenafil ved baseline både i bosentangruppen og placebogruppen (bosentan, n=14, placebo, n=15).

Væskeretensjon

- Perifert ødem er en kjent klinisk konsekvens ved PAH og forverret PAH. Det er også en kjent effekt for andre endotelinreseptorantagonister.
- I kliniske studier med bosentan hos pasienter med PAH, ble det rapportert om kombinerte bivirkninger med væskeretensjon eller ødem hos 1,7 % (placebokorrigert) av pasientene.
- Etter markedsføring er det rapportert om væskeretensjon hos pasienter med pulmonal hypertensjon i løpet av uker etter igangsatt behandling med bosentan.
- Ved utvikling av klinisk signifikant væskeretensjon bør vurdering foretas for å bestemme årsak, og om det er behov for behandling eller seponering av bosentan.

Nedsatt spermieantall

■ I en åpen studie (N=25) ble det observert en nedgang i antall spermier etter 3 eller 6 måneder på minst 50 % hos 25 % av bosentanbehandlede pasienter. Antall spermier ble normalisert etter 6 måneder, og ingen endring i morfologi, motilitet eller hormonnivå ble observert.

■ Det kan ikke utelukkes at endotelinreseptorantagonister slik som bosentan kan ha en uheldig effekt på spermatogenesisen.

Forbundet med doserelatert reduksjon i hemoglobin

■ Reduksjon i hemoglobinkonsentrasjon:

– Målt 0,9 g/dl (gjennomsnittlig reduksjon) hos pasienter som får bosentan

– Ble målt i løpet av de første behandlingsukene

– Ble stabilisert etter 4-12 ukers behandling

■ Leger anbefales å sjekke hemoglobinkonsentrasjon før behandlingsstart, hver måned i løpet av de første 4 månedene, og deretter kvartalsvis.

Pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD)

■ Ved tegn på lungeødem ved administrering av Bosentan Accord bør muligheten for ledsagende PVOD vurderes og Bosentan Accord bør seponeres.

Legemiddelinteraksjoner

■ Bosentan Accord er kontraindisert ved bruk sammen med ciklosporin A og glyburid.

■ Bosentan Accord metaboliseres av CYP2C9 og CYP3A.

Samtidig administrering av legemidler som metaboliseres på samme måte kan føre til endrede plasmakonsentrasjoner for både Bosentan Accord og andre samtidige legemidler.

- Ved initiering av lopinavir/ritonavir og andre ritonavirholdige HIV-regimer er dosejustering av bosentan nødvendig.
- Ved samtidig bruk av simvastatin eller andre statiner som er CYP3A-substrater, kan det være nødvendig å vurdere dosejustering av slike statiner.
- Ved samtidig administrering av rifampicin, en CYP3A-induser, bør leverfunksjonen overvåkes ukentlig de første 4 ukene før man går tilbake til normal overvåking.
- Samtidig administrering av takrolimus og bosentan hos dyr førte til betydelig økning i plasmakonsentrasjonen av bosentan, og forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig bruk.

- Ved samtidig administrering av ketokonazol, en potent CYP3A-hemmer, er dosejustering av Bosentan Accord ikke nødvendig, men det kan være nødvendig å ta økt effekt av Bosentan Accord i betraktning.
- Det er ingen klinisk relevante interaksjoner mellom Bosentan Accord og warfarin, digoksin, nimodipin, losartan eller sildenafil.
 - Dosejustering er ikke nødvendig ved samtidig administrering av Bosentan Accord og sildenafil.
- Det er ingen signifikante interaksjoner mellom Bosentan Accord og iloprost.