

Bosentan

62,5 mg oder 125 mg, Filmtabletten



Information für Verordner

Dieses Informationsmaterial zu Bosentan wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt und durch das BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE (BfArM) genehmigt. Dieses Informationsmaterial ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Bosentan verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Es enthält die folgenden Unterlagen:

- Informationen über Bosentan für Verordner
- Patienteninformationsbroschüre
- Patientenkarte mit Warnhinweisen (der Packung beiliegend)

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bosentan ist im Tierversuch teratogen

- Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität (Teratogenität, Embryotoxizität) gezeigt.
- **Die Anwendung von Bosentan ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.**
- **Bosentan kann hormonale Kontrazeptiva wirkungslos machen.** Im Hinblick auf einerseits der Gefahr einer Verschlechterung der pulmonalen arteriellen Hypertonie in der Schwangerschaft und andererseits der teratogenen Wirkung von Bosentan bei Tieren:
 - Darf die Behandlung mit Bosentan bei Frauen im gebärfähigen Alter nur dann begonnen werden, wenn diese eine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden und wenn das Ergebnis des Schwangerschaftstests vor Beginn der Behandlung negativ ist.
 - Dürfen hormonale Verhütungsmittel nicht als alleinige Methode der Empfängnisverhütung während der Behandlung eingesetzt werden.
 - Wird empfohlen, monatlich einen Schwangerschaftstest durchzuführen, um eine mögliche Schwangerschaft so früh wie möglich zu erkennen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bosentan in die Muttermilch übergeht. Stillen wird während einer Behandlung mit Bosentan nicht empfohlen.

Fertilität

In einer Studie, bei der der Einfluss von Bosentan auf die testikuläre Funktion bei männlichen PAH-Patienten untersucht wurde, zeigten 8 von 24 Patienten eine verminderte Spermienkonzentration von mindestens 42 % des Ausgangswertes nach 3 bzw. 6 Monaten Behandlung mit Bosentan. Basierend auf diesen Erkenntnissen und präklinischen Daten kann nicht ausgeschlossen werden, dass Bosentan eine nachteilige Wirkung auf die Spermatogenese bei Männern haben könnte. Bei Jungen kann eine langfristige Auswirkung auf die Fruchtbarkeit nach der Behandlung mit Bosentan nicht ausgeschlossen werden.

Leberfunktion

Bosentan ist hepatotoxisch

- **Bosentan ist bei mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) kontraindiziert.** Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- Die mit Bosentan assoziierten Erhöhungen der Leber-Aminotransferasewerte, d.h. Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT), sind dosisabhängig. Veränderungen der Leberenzymwerte treten typischerweise innerhalb der ersten 26 Wochen der Behandlung auf. Sie können aber auch zu einem späteren Zeitpunkt der Behandlung auftreten.
- Bosentan ist kontraindiziert, wenn vor Behandlungsbeginn eine Erhöhung der Leber-Aminotransferasewerte, d. h. Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes besteht.
- **Leber-Aminotransferasewerte müssen gemessen werden:**
 - vor Behandlungsbeginn
 - monatlich während der gesamten Behandlungsdauer
 - zwei Wochen nach jeder Dosissteigerung.
- Nach Markteinführung wurden bei Patienten mit mehreren Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen seltene Fälle von ungeklärter Leberzirrhose nach langandauernder Behandlung mit Bosentan berichtet. Ebenfalls traten seltene Fälle von Leberversagen auf.
- **Empfehlungen zum Vorgehen bei Erhöhung der Leber-Aminotransferasewerte**
 - **> 3 und ≤ 5 × oberer Normwert (ONW):** Die Leber-Aminotransferasewerte sollten durch einen weiteren Leberenzymtest verifiziert werden. Bei Bestätigung des Befundes sollte individuell über die Fortführung der Therapie mit Bosentan, eventuell mit einer reduzierten Dosis, oder über das Absetzen von Bosentan entschieden werden. Weitere Kontrollen der Aminotransferasewerte sollten mindestens alle zwei Wochen durchgeführt werden. Wenn die Aminotransferasewerte auf den Stand vor Behandlungsbeginn zurückgegangen sind, sollte eine Fortsetzung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Bosentan gemäß den unten aufgeführten Bedingungen in Betracht gezogen werden
 - **> 5 und ≤ 8 × ONW:** Die Leber-Aminotransferasewerte sollten durch einen weiteren Leberenzymtest verifiziert werden. Bei Bestätigung des Befundes sollte das Arzneimittel abgesetzt und die Kontrolle der Aminotransferasewerte mindestens alle 2 Wochen durchgeführt werden. Wenn die Aminotransferasewerte auf den Stand vor Behandlungsbeginn zurückgegangen sind, sollte eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Bosentan gemäß der unten aufgeführten Bedingungen in Betracht gezogen werden.
- **> 8 × ONW:** Das Arzneimittel muss abgesetzt werden. Die Behandlung darf nicht wieder aufgenommen werden.
- **Bei den assoziierten klinischen Symptomen einer Leberschädigung, d.h. Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Bauchschmerzen, Gelbsucht, ungewöhnlicher Lethargie oder Ermüdung, grippeartigen Beschwerden (Arthralgie, Myalgie, Fieber), muss die Behandlung abgebrochen werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung darf nicht in Betracht gezogen werden.**
- **Beim Absetzen der Behandlung** sollte eine stufenweise Reduzierung der Dosis (Halbierung der Dosis für 3 bis 7 Tage) in Betracht gezogen werden. Eine engmaschige Überwachung während des Absetzens

wird empfohlen.

- **Eine Wiederaufnahme der Behandlung** sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der mögliche Nutzen einer Behandlung mit Bosentan die möglichen Risiken überwiegt und wenn die Leber-Aminotransferasewerte auf den Stand vor Behandlungsbeginn zurückgegangen sind. Es wird empfohlen, einen Hepatologen hinzuzuziehen. **Nach erfolgter Wiederaufnahme der Behandlung müssen die Aminotransferasewerte innerhalb der ersten 3 Tage kontrolliert werden, dann nochmals nach weiteren 2 Wochen und danach entsprechend der oben aufgeführten Empfehlungen.**

Hämoglobinkonzentration

Bosentan ist mit einer Abnahme der Hämoglobinkonzentration assoziiert

- Die Behandlung mit Bosentan war mit dosisabhängigen Erniedrigungen der Hämoglobinkonzentration assoziiert. In plazebokontrollierten Studien waren die mit Bosentan in Zusammenhang stehenden erniedrigten Hämoglobinkonzentrationen nicht progredient und stabilisierten sich innerhalb der ersten 4 bis 12 Wochen nach Behandlungsbeginn.
- **Die Hämoglobinkonzentration sollte kontrolliert werden:**
 - vor Beginn der Behandlung
 - monatlich während der ersten 4 Monate der Behandlung
 - dann vierteljährlich.
- Bei klinisch relevanter Erniedrigung der Hämoglobinkonzentration sollten in weiteren Bewertungen und Untersuchungen die Ursache und Notwendigkeit einer spezifischen Behandlung geklärt werden. Nach Markteinführung wurden Fälle von Anämien beschrieben, die Bluttransfusionen erforderten.

Zusätzliche wichtige Information für die Anwendung

Blutdruck

Die Behandlung mit Bosentan sollte nur begonnen werden, wenn der systemische systolische Blutdruck höher als 85 mmHg ist.

Anwendung von Bosentan zusammen mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Ciclosporin A ist kontraindiziert

Bosentan ist ein Induktor der Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C9 und CYP3A4. Gleichzeitige Anwendung eines CYP3A4-Inhibitors und eines CYP2C9-Inhibitors mit Bosentan sollte vermieden werden.

Details zu weiteren Wechselwirkungen werden in der Fachinformation aufgeführt.

Pulmonale veno-okklusive Krankheit

Es gibt Fallberichte über Lungenödeme, die nach Anwendung von Vasodilantien (hauptsächlich Prostazykline) bei Patienten mit einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung auftraten. Daher sollte, falls nach Anwendung von Bosentan bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie Symptome eines Lungenödems auftreten, die Möglichkeit einer assoziierten veno-okklusiven Erkrankung in Betracht gezogen werden. Nach der Markteinführung wurden Lungenödeme bei mit Bosentan behandelten Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer pulmonalen veno-okklusiven Krankheit selten berichtet.

Anwendung bei PAH-Patienten und begleitender Linksherzinsuffizienz

Es wird empfohlen, Patienten auf Anzeichen einer Flüssigkeitsretention (z. B. Gewichtszunahme) zu überwachen, insbesondere dann, wenn gleichzeitig eine schwere systolische Dysfunktion vorliegt. In einem

solchen Fall empfiehlt sich die Aufnahme einer Diuretika-Behandlung oder die Erhöhung der jeweils aktuellen Diuretikadosis. Bei Patienten, die Anzeichen einer Flüssigkeitsretention aufweisen, empfiehlt sich die Behandlung mit Diuretika vor Behandlungsbeginn mit Bosentan.

Anwendung bei pulmonal arterieller Hypertonie in Assoziation mit HIV-Infektion

Aufgrund der induzierenden Wirkung von Bosentan auf CYP450-Isoenzyme besteht die Möglichkeit von Interaktionen, die die Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie beeinträchtigen könnten. Deshalb sollten diese Patienten auch bezüglich ihrer HIV-Infektion engmaschig kontrolliert werden.

Anwendung bei pulmonaler Hypertonie in Assoziation mit COPD

In einer nicht-kontrollierten, explorativen Studie mit 11 Patienten mit pulmonaler Hypertonie in Assoziation mit schwerer COPD (Stadium III der GOLD-Klassifikation) über einen Zeitraum von 12 Wochen wurden eine Zunahme des Atemminutenvolumens und eine Abnahme der Sauerstoffsättigung beobachtet. Das häufigste unerwünschte Ereignis war Dyspnoe, die sich nach Absetzen von Bosentan wieder zurückbildete.

Meldung möglicher Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

Bitte beachten Sie diese Sicherheitshinweise in Ergänzung zur Fachinformation von Bosentan Filmtabletten.

Bitte weisen Sie ihren Patienten darauf hin, dass die Patientenkarte jeder Packung beiliegt und die Patienteninformationsbroschüre zusammen mit der ersten Packung ausgehändigt wird. Voraussetzung für die Aushändigung der Patientenbroschüre ist, dass Sie bitte auf dem Rezept vermerken „Neueinstellung bzw. Erstverordnung“.

Stand der Information: August 2017

Version 1.0

Pharmazeutischer Unternehmer:

Mylan dura GmbH

Wittichstraße 6

64295 Darmstadt