

Richtlijnen betreffende
Bosentan voor de
voorschrijver

Richtlijnen betreffende Bosentan voor de voorschrijver

De risico minimalisatie materialen voor Bosentan, zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.



Het risico op hepatotoxiciteit, trombocytopenie met afname van het hemoglobinegehalte en teratogeniteit is in verband gebracht met de behandeling met Bosentan. Het verdient aanbeveling om voor het begin van de behandeling en tijdens de behandeling de leverfunctie, het hemoglobinegehalte en de zwangerschapsstatus te bepalen.

Inleiding

Bosentan is geïndiceerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) om het inspanningsvermogen te verbeteren en klinische achteruitgang te verminderen. De studies waarin de werkzaamheid is onderzocht, omvatten voornamelijk patiënten met NYHA functionele klasse II-IV-symptomen en etiologieën van idiopathische of erfelijke PAH (60%), PAH in verband met bindweefselaandoeningen (21%) en PAH in verband met aangeboren systemische-naarpulmonale shunts (18%). Bij patiënten met WHO klasse II-symptomen werd remming van de klinische achteruitgang en een neiging naar een verbeterde loopafstand waargenomen. De arts moet bij WHO klasse II-patiënten overwegen of deze voordelen opwegen tegen het risico op leverbeschadiging, want in dat geval het gebruik na progressie van de ziekte in de toekomst uitgesloten. Omdat de behandeling met Bosentan in verband is gebracht met het risico op leverbeschadiging en aangeboren afwijkingen, zijn er aan het gebruik van Bosentan beperkingen verbonden.

De planning om Bosentan voor te schrijven

- Voordat u Bosentan voorschrijft, moet u de samenvatting van de productkenmerken doornemen en de risico's van de behandeling, waaronder het risico op hepatotoxiciteit en teratogeniteit, met uw patiënten bespreken.
- Laat een leverfunctietest uitvoeren en evalueer deze (ALAT/ASAT/bilirubine) en bevestig bij vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd dat ze niet zwanger zijn. Zie de definitie van "Vrouwen in de vruchtbare leeftijd" op pagina 4.
- Spreek af om maandelijks een leverfunctietest en, indien van toepassing, een zwangerschapstest uit te voeren en houd de leverfunctie in de gaten.

- Geef vrouwen in de vruchtbare leeftijd informatie en voorlichting over de noodzaak van het gebruik van effectieve anticonceptiemiddelen tijdens de behandeling met Bosentan en tot 1 maand na het beëindigen van de behandeling. Zie de tabel "Betrouwbare anticonceptiemethoden" op pagina 5.
- Instrueer vrouwen in de vruchtbare leeftijd om u te waarschuwen als het vermoeden bestaat dat ze zwanger zijn.

Maandelijks leverfunctietests en zwangerschapstest

Bij het gebruik van Bosentan moet u maandelijks een leverfunctietest en, indien van toepassing, een zwangerschapstest laten uitvoeren. Licht uw patiënten in over het belang van de maandelijks tests en zorg dat de uitslag naar uw afdeling wordt gestuurd en aldaar wordt geëvalueerd. De ziekenhuisapotheker zal uw patiënten vragen of de maandelijks testresultaten zijn verkregen. Als een patiënt niet bevestigt dat de maandelijks tests zijn uitgevoerd of zwanger is, zal de apotheker contact met u opnemen.

Veiligheidsprofiel: Waarschuwingen m.b.t. de lever

Op de volgende pagina's staat belangrijke informatie over de effecten op de lever tijdens de behandeling met Bosentan. U moet goed op de hoogte zijn van deze informatie voordat u Bosentan voorschrijft.

- Bosentan kan leverbeschadiging veroorzaken
 - o Tijdens klinische studies veroorzaakte Bosentan bij ongeveer 11% van de patiënten een minstens drievoudige (bovenste limiet van normaal, ULN) verhoging van aminotransferases in de lever (ALAT en ASAT), hetgeen in een klein aantal gevallen gepaard ging met verhoogde bilirubinespiegels.
 - o Na langdurige behandeling werden er zeldzame gevallen van leverfalen en onverklaarbare levercirrose gezien in een situatie waarin patiënten nauwkeurig werden bewaakt.
- Bosentan mag niet worden gebruikt bij patiënten met Child-Pugh Klasse B of C, d.w.z. patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie.
- Omdat veranderingen in leveraminotransferasewaarden een teken kunnen zijn van mogelijk ernstige leverbeschadiging, is het cruciaal dat de leverfunctie van alle patiënten voor het begin van de behandeling en daarna maandelijks worden bepaald. Bovendien moeten de leveraminotransferase waarden 2 weken na elke dosisverhoging worden gemeten.
- Gevallen waarin de aminotransferasewaarden verhoogd zijn ($>3 \times \text{ULN}$), moeten nauwkeurig worden bekeken en het bewakingschema en de behandeling worden aangepast.

- Staak de behandeling met Bosentan als de verhogingen in de aminotransferasewaarden gepaard gaan met tekenen of symptomen van leverdisfunctie of –beschadiging d.w.z. misselijkheid, overgeven, koorts, buikpijn, geelzucht, ongebruikelijke slaperigheid of moeheid, griepig gevoel (gewrichtspijn, spierpijn, koorts), of verhoging van bilirubine $\geq 8 \times$ ULN bedraagt. De behandeling mag niet opnieuw worden hervat.

Bosentan – aminotransferase (ALAT/ASAT) – behandeling

LAT/ASAT-spiegel	Aanbevelingen voor de behandeling en controle
$\leq 3 \times$ ULN*	Blijf de patiënt volgen; geen veranderingen in bewakings-schema of dosering
>3 tot $\leq 5 \times$ ULN	Bevestig de waarden door nog een test uit te voeren; als de waarden worden bevestigd, moet de dosis worden verlaagd of de behandeling worden onderbroken. Controleer de LFT-waarden om de twee weken. Ga verder met de behandeling met Bosentan of stel deze opnieuw in[†] als de waarden terugkeren naar de uitgangswaarden
>5 tot $\leq 8 \times$ ULN	Bevestig de waarden door nog een test uit te voeren; als de waarden worden bevestigd, moet de behandeling worden gestaakt; controleer de LFT-waarden op zijn minst elke 2 weken
	Overweeg om de behandeling opnieuw in te stellen[†] als de waarden terugkeren naar de uitgangswaarden
$>8 \times$ ULN	Staak de behandeling; stel de behandeling niet meer opnieuw in

*Bovenste limiet van normaal

[†] Als Bosentan opnieuw wordt ingesteld, moet de startdosering worden gebruikt; de aminotransferasewaarden moeten binnen 3 dagen worden gecontroleerd, vervolgens na 2 weken en daarna overeenkomstig bovengenoemde aanbevelingen.

- Het gebruik van Bosentan moet doorgaans worden vermeden bij patiënten met verhoogde uitgangswaarden van aminotransferases ($>3 \times$ ULN) omdat het bij deze patiënten moeilijker kan zijn om vast te stellen of er leverbeschadiging optreedt.

Veiligheidsprofiel: Waarschuwingen m.b.t. zwangerschap

Zwangerschap moet worden uitgesloten en vermeden

- Bosentan is teratogeen bij dieren. (Dierstudies hebben reproductietoxiciteit (teratogeniteit, embryotoxiciteit) uitgewezen.)
- Op basis van dierkundig onderzoek is het zeer waarschijnlijk dat Bosentan ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaakt als het wordt gebruikt door zwangere vrouwen.
- Bosentan is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de behandeling met Bosentan en tot 1 maand na het beëindigen van de behandeling 2 betrouwbare anticonceptiemethoden gebruiken om zwangerschap te voorkomen.
- Er moet maandelijks een zwangerschapstest worden uitgevoerd.
- Houd er rekening mee dat een patiënt die Bosentan krijgt, in de loop van de behandeling een vrouw in de vruchtbare leeftijd kan worden.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

- Onder vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, vallen ook vrouwen in de pubertijd die nog niet hebben gemenstrueerd (pre-menarch, Tanner stadium 3, 11,5 - 13 jaar), perimenopauzale vrouwen die tijdens de laatste 24 maanden een spontane menstruatie hebben gehad, en nonmenopauzale vrouwen die geen hysterectomie, bilaterale oöforectomie of medisch vastgesteld ovariumfalen hebben gehad.
- Vrouwelijke patiënten die niet worden geacht zwanger te kunnen worden, zijn chirurgisch gesteriliseerd (beide ovaria en/of uterus verwijderd), postmenopauzaal (langer dan 24 maanden achter elkaar geen menstruatie, hetgeen door de zorgverlener is bevestigd), of niet in staat om zwanger te worden (hetgeen door de zorgverlener is bevestigd).

Betrouwbare anticonceptiemethoden tijdens de behandeling met Bosentan

- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die Bosentan gebruiken, moeten 2 betrouwbare anticonceptiemethoden gebruiken, tenzij ze gesteriliseerd zijn of een koperhoudend T 380A IUD of LNG-20 IUS hebben.
- Hormonale anticonceptie, waaronder orale, injecteerbare, transdermale en implanteerbare anticonceptiemiddelen, mogen niet als enige anticonceptie middel worden gebruikt, omdat ze mogelijk niet effectief zijn als de patiënt ook Bosentan krijgt.

Methoden die alleen kunnen worden gebruikt	Hormoonmethode (kies 1 en gebruik met een barrièremethode)	Barrièremethode (kies beide OF kies 1 en gebruik met een hormoonmethode)
<ul style="list-style-type: none"> • Spiraal (intra-uterine devices, IUD's) <ul style="list-style-type: none"> o Koperhoudend T380A IUD o LNG-20 IUS (progesteron IUD) • Sterilisatie 	<ul style="list-style-type: none"> • Oestrogeen en progesteron <ul style="list-style-type: none"> o Orale anticonceptiva o Transdermale pleister o Vaginale ring • Alleen progesteron <ul style="list-style-type: none"> o Injectie o Implanthaat 	<ul style="list-style-type: none"> • Mannelijk condoom met spermicide • Pessarium met spermicide <ul style="list-style-type: none"> o OF o Cervixkapje met spermicide
<p>Als de partner een vasectomie heeft ondergaan, moet er toch nog 1 ander anticonceptivum worden gebruikt.</p>		

Veiligheidsprofiel: Waarschuwingen, voorzorgsmaatregelen, bijwerkingen en geneesmiddeleninteracties

Verband met dosisgerelateerde afname in hemoglobinegehalte

- Vermindering van het hemoglobinegehalte:
 - o Gemeten 0,9 g/dl (algehele gemiddelde afname) voor met Bosentan behandelde patiënten
 - o Waargenomen tijdens de eerste paar weken van de behandeling
 - o Stabiliseerden zich na 4-12 weken behandeling
- Artsen wordt aangeraden om het hemoglobinegehalte te controleren voor het begin van de behandeling, maandelijks tijdens de eerste vier maanden van de behandeling, en daarna om de drie maanden.

Geneesmiddeleninteracties

- Bosentan is gecontra-indiceerd voor gebruik met cyclosporine A en glyburide.
- Bosentan wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 en CYP3A.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die via deze routes worden gemetaboliseerd, kan de plasmaconcentraties van een of beide geneesmiddelen beïnvloeden.

Melding van bijwerkingen

- De veiligheidsinformatie van Bosentan bij de indicatie 'vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera' bij patiënten met systemisch sclerose is beperkt.
- Daarom worden artsen aangemoedigd om bijwerkingen met Bosentan gebruik te melden en vooral bij gebruik voor deze indicatie.

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden

(www.lareb.nl). Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product.



Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht