

## **Bopaho, 62, 5 mg, tabletki powlekane**

## **Bopaho, 125 mg, tabletki powlekane**

### **VI. 2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Bopaho**

#### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) jest rzadkim oraz ciężkim stanem klinicznym charakteryzującym się stopniowym wzrostem naczyniowego oporu płucnego, prowadzącym do niewydolności prawej komory serca oraz przedwczesnej śmierci. Częstość jego występowania waha się od 15 do 50 pacjentów na milion populacji i dotyka stosunkowo młodą populację pacjentów (średnia wieku 50 lat) w porównaniu do bardziej powszechnych chorób narządów klatki piersiowej, takich jak: choroba tętnic wieńcowych oraz przewlekła obturacyjna choroba płuc. U osób dorosłych TNP obejmuje przynajmniej 9 podgrup klinicznych z praktycznie identycznymi obturacyjnymi patologicznymi zmianami w dystalnych tętnicach płucnych: idiopatyczne, rodzinne, indukowane lekami i toksynami, związane z chorobami tkanki łącznej, zakażeniem wirusem HIV, nadciśnieniem wrotnym, wrodzoną wadą serca, schistosomatozą oraz przewlekłą anemią hemolityczną.<sup>1</sup>

#### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści z leczenia**

Leczenie pacjentów z TNP obejmuje leczenie podstawowe, takie jak: leczenie lekami przeciwzakrzepowymi, lekami moczopędnymi w celu opanowania niewydolności serca oraz tlenem. Te środki wspomagające są stosowane w celu złagodzenia objawów, takich jak: duszność oraz obrzęki obwodowe. U pacjentów z idiopatyczną formą TNP, skojarzone leczenie wysokimi dawkami antagonistów kanału wapniowego oraz lekami przeciwzakrzepowymi pozwala na poprawę objawów oraz wydłużenie czasu przeżycia.

Pacjenci z TNP, wywołanym innymi czynnikami niż w idiopatycznym TNP, mają bardzo niski wskaźnik długoterminowej odpowiedzi na doustne leczenie antagonistami kanału wapniowego. W oparciu o ocenę kliniczną, ta grupa pacjentów może być podzielona na grupę pacjentów niskiego i wysokiego ryzyka. W grupie niskiego ryzyka, leczenie doustnymi antagonistami receptora endoteliny (ERAs, ang. *endothelin receptor antagonists*) lub inhibitorami 5-fosfodiesterazy jest zalecanym leczeniem pierwszego rzutu. Bozentan zaliczany jest do grupy antagonistów receptora endoteliny. Jeżeli postać doustna nie jest odpowiednia, należy rozważyć inne leczenie w oparciu o profil pacjenta i działania niepożądane oraz ryzyko związane z każdą terapią. Dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, ciągłe leczenie prostacykliną podawaną dożylnie (epoprostenol lub treprostinil) jest zalecanym leczeniem pierwszego rzutu. Jeżeli pacjent nie kwalifikuje się do ciągłego leczenia dożylnego, należy rozważyć inne terapie w oparciu o profil pacjenta. Antagoniści receptora endoteliny, w tym bozentan, to grupa doustnych leków poprawiających tolerancję wysiłkową w TNP. Inhibitory 5- fosfodiesterazy również poprawiają tolerancję wysiłkową. Należy rozważyć leczenie skojarzone w przypadku pacjentów, których odpowiedź na pierwotną monoterapię była niewystarczająca. Przeszczep płuc i (lub) septosomia przedsionkowa są wyzwaniem i są wskazane jedynie u pacjentów z postępującą chorobą pomimo zastosowania optymalnego leczenia farmakologicznego.<sup>2,3</sup>

#### **VI.2.3 Brakujące dane dotyczące korzyści leczenia**

Płeć, wiek, masa ciała lub rasa nie wpływają w znaczącym stopniu na farmakokinetykę bozentanu. Z tego względu, jeśli u pacjenta nie występują zaburzenia czynności wątroby, nie ma konieczności dostosowania dawki lub zachowania szczególnych środków ostrożności.

## VI.2.4 Podsumowanie zagadnień dotyczących bezpieczeństwa

### Ważne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
<b>Uszkodzenie wątroby (hepatotoksyczność)</b>	<p>Bozentan może powodować uszkodzenie wątroby, objawiające się nieprawidłowościami w wynikach badań czynności wątroby. Typowymi objawami uszkodzenia wątroby są: nudności, wymioty, gorączka, ból brzucha, żółtaczka, zmęczenie lub objawy grypopodobne. Dokładny mechanizm uszkodzenia nie jest znany. Niewykluczone jest gromadzenie bozentanu w komórkach wątroby, które prowadzi do ich uszkodzenia z potencjalnym ciężkim uszkodzeniem wątroby, lub mechanizm immunologiczny.</p>	<p>Działanie hepatotoksyczne jest odwracalne, jeśli leczenie jest dostosowane w odpowiednim czasie.</p> <p>Wytyczne dotyczące produktu zalecają przerwanie stosowania bozentanu jeśli aktywność aminotransferaz 5-krotnie przekroczy normę, natomiast ponowne zastosowanie można rozważyć, jeżeli aktywność aminotransferaz nie przekracza normy więcej niż 8-krotnie. W przypadku gdy aktywność aminotransferaz przekroczy normę pomiędzy 3- a 5-krotnie, właściwe może być zmniejszenie dawki, ale zaleca się monitorować aktywność aminotransferaz co 2 tygodnie</p> <p>Wymagane jest co miesięczne oznaczanie aktywności aminotransferaz wątrobowych</p>
<b>Zdolność do wywoływania wad rozwojowych płodu (działanie teratogenne)</b>	<p>Przedkliniczne dane ujawniły możliwość uszkodzenia nienarodzonych dzieci poczętych przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia. Dane dotyczące stosowania bozentanu u kobiet w okresie ciąży nie są miarodajne. Uważa się, że to działanie dotyczy całej grupy leków, do której należy bozentan.</p>	<p>Zapobieganie ekspozycji płodu na bozentan jest jedyną oraz najbardziej efektywną metodą prewencji.</p> <p>Ponieważ hormonalne środki antykoncepcyjne podawane jednocześnie z bozentanem są nieskuteczne, konieczne jest zastosowanie dodatkowej metody zapobiegania ciąży lub metod skojarzonych.</p> <p>W trakcie leczenia należy wykonywać comiesięczne testy ciążowe.</p>
<b>Zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszona liczba płytek krwi (zmniejszenie stężenia hemoglobiny, trombocytopenia)</b>	<p>Hemoglobina jest nośnikiem tlenu i występuje w czerwonych krwinkach. U niektórych pacjentów przyjmujących bozentan wystąpiła anemia (zmniejszona liczba krwinek czerwonych) lub obniżenie stężenia hemoglobiny. Wpływ na poziom hemoglobiny jest prawdopodobnie związany ze</p>	<p>W trakcie leczenia bozentanem należy regularnie kontrolować stężenie hemoglobiny.</p>

	wzrostem objętości krwi lub spadkiem produkcji erytropoetyny, czynnika stymulującego tworzenie czerwonych krwinek.	
<b>Zwiększone zatrzymywanie płynów w organizmie związane z obrzękami (retencja płynów, obrzęki obwodowe)</b>	Bozentan może spowodować zwiększone zatrzymywanie płynów w organizmie, co wiąże się z przyrostem masy ciała oraz obrzękami kończyn dolnych. Obrzęki obwodowe są znanym klinicznie objawem TNP oraz pogarszającego się TNP, a także znanym działaniem innych leków pokrewnych bozentanowi.	Sugeruje się, że poprzez zastosowanie mniejszych dawek bozentanu lub bardziej intensywne skojarzone leczenie zwiększającego produkcję moczu, można uniknąć tego działania niepożądanego.
<b>Obrzęk płuc [obrzęk płucny związany z chorobą żyłno-okluzyjną (weno-okluzyjną) płuc (PVOD, ang. <i>pulmonary venoocclusive disease</i>)]</b>	Sugerowano, że obrzęk płuc związany z trudnościami w oddychaniu spowodowany jest względnym rozszerzeniem małych naczyń płucnych. Ponadto, w PVOD często zaangażowany jest układ limfatyczny, który może uczestniczyć w mechanizmie powstawania obrzęku płucnego poprzez zmniejszenie resorpcji płynów.	Ostrożne leczenie TNP może być związane ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płucnego u pacjentów z PVOD.
<b>Interakcja z substancjami, które wpływają na metabolizm bozentanu w wątrobie lub które są metabolizowane w wątrobie przy udziale tego samego układu enzymatycznego [interakcja z substratami, induktorami lub inhibitorami cytochromu P450 izoenzymów CYP3A4 i CYP2C9 (w tym hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi)]</b>	Bozentan jest intensywnie metabolizowany w wątrobie przez enzymy, które metabolizują także inne substancje. Jednoczesne stosowanie tych substancji powoduje zmniejszenie ich stężenia oraz możliwie zmniejszoną skuteczność.	Należy starannie rozważyć kliniczne konsekwencje interakcji podczas jednoczesnego stosowania bozentanu i innych leków będącymi substratami, induktorami lub inhibitorami izoenzymów cytochromu P450.  W trakcie przyjmowania bozentanu kobiety powinny stosować dodatkowe metody antykoncepcji oraz nie polegać wyłącznie na hormonalnych środkach antykoncepcyjnych.
<b>Interakcja z sydenafilem</b>	Sydenafil może spowalniać metabolizm bozentanu, co prowadzi do akumulacji leku.	Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bozentanu i sydenafilu.
<b>Interakcja z lopinawirem i (lub) rytonawirem</b>	Bozentan może przyspieszać metabolizm lopinawiru i (lub) rytonawiru, co zmniejsza efektywność tych leków.	Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania bozentanu oraz połączenia lopinawir i rytonawir.

## Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo (w tym powód, dlaczego rozważane jest jako potencjalne ryzyko)
Zmniejszenie czynności jąder u mężczyzn (zanik kanalików nasiennych)	Ryzyko to jest oparte wyłącznie na podobnym działaniu obserwowanym po podaniu substancji pokrewnych bozentanowi oraz danych nieklinicznych. Brak danych dotyczących wpływu bozentanu na czynność jąder u mężczyzn.
Zapalenie naczyń krwionośnych	Zapalenie naczyń jest różnorodną grupą zaburzeń, które charakteryzują się stanem zapalnym naczyń krwionośnych i mogą objawiać się problemami skórnymi lub chorobami różnych organów. Możliwe, że bozentan powoduje ten właśnie typ zaburzenia.

## Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Co wiadomo
Ograniczone informacje dotyczące stosowania u kobiet w okresie ciąży (bezpieczeństwo w ciąży)	Bozentan oraz leki z tej samej grupy zostały uznane jako potencjalnie teratogenne, tzn. mogące powodować uszkodzenie nienarodzonych dzieci poczętych przed lub w trakcie leczenia. Dane dotyczące stosowania bozentanu u kobiet w okresie ciąży nie są miarodajne. Potencjalne ryzyko dla ludzi pozostaje nieznane. Nie wolno rozpoczynać leczenia u kobiet w okresie rozrodczym, jeśli nie stosują one skutecznej metody antykoncepcji oraz jeśli wynik testu ciążowego przeprowadzonego przed rozpoczęciem leczenia nie jest ujemny.
Ograniczone informacje dotyczące stosowania u dzieci (długoterminowe bezpieczeństwo oraz wyniki dotyczące populacji dzieci i młodzieży)	W dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych, nie ustalono optymalnej dawki podtrzymującej dla dzieci w wieku 2 lat i starszych. Jednakże, dane z badań klinicznych w populacji dzieci i młodzieży wskazują, że stężenie bozentanu w osoczu u dzieci było zwykle niższe niż u pacjentów dorosłych. Na podstawie tych danych można stwierdzić, że jest mało prawdopodobne, aby większe dawki były bardziej skuteczne. Nie można wykluczyć, że po zwiększeniu dawki u dzieci prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych wzrośnie. Doświadczenie kliniczne dotyczące dzieci poniżej 2. roku życia jest ograniczone.

## VI. 2.5 Podsumowanie dodatkowych środków minimalizacji ryzyka

Te dodatkowe środki minimalizacji ryzyka odnoszą się do następujących ryzyk:

### Uszkodzenie wątroby (hepatotoksyczność)

<b>Środek (środki) minimalizacji ryzyka: Edukacja fachowych pracowników ochrony zdrowia oraz pacjentów</b>
<p>Cel i uzasadnienie: Uświadomienie pacjentom i fachowym pracownikom ochrony zdrowia ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności i konieczności wykonywania badań czynności wątroby oraz przestrzegania przeciwwskazania do stosowania u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dostarczenie <u>materiałów edukacyjnych dla fachowych pracowników ochrony zdrowia i pacjentów</u> lekarzom przepisującym lek oraz pacjentom w celu przekazania kluczowych informacji dotyczących działania hepatotoksycznego:<ul style="list-style-type: none"><li>- Lek Bopaho ma działanie hepatotoksyczne</li><li>- Bopaho nie powinien być stosowany u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (klasa B lub C w skali Child-Pugha)</li></ul></li></ul>

- Konieczność wykonywania badań czynności wątroby
- Konieczność dokładnego monitorowania czynności wątroby i dostosowywania dawkowania w razie zwiększenia aktywności aminotransferaz powyżej trzykrotności górnej granicy normy (>3x GGN)

#### **Zdolność do wywoływania wad rozwojowych płodu (działanie teratogenne)**

##### **Środek (środki) minimalizacji ryzyka: Edukacja fachowych pracowników ochrony zdrowia oraz pacjentów**

Cel i uzasadnienie: Uświadomienie pacjentom i fachowym pracownikom ochrony zdrowia ryzyka działania teratogenego oraz konieczności zapobiegania narażeniu jakiegokolwiek ciąży na bozentan.

- Dostarczenie materiałów edukacyjnych dla fachowych pracowników ochrony zdrowia i pacjentów w celu przekazania kluczowych informacji dotyczących działania teratogenego:
  - Lek Bopaho ma działanie teratogenne u zwierząt
    - Stosowanie u kobiet w okresie ciąży jest przeciwwskazane
    - Konieczność stosowania skutecznej metody antykoncepcji
    - Występowanie interakcji z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi
    - Zalecenie wykonywania comiesięcznych testów ciążowych u kobiet w wieku rozrodczym

#### **Zmniejszone stężenie hemoglobiny, zmniejszona liczba płytek krwi (zmniejszenie stężenia hemoglobiny, trombocytopenia)**

##### **Środek (środki) minimalizacji ryzyka: Edukacja fachowych pracowników ochrony zdrowia oraz pacjentów**

Cel i uzasadnienie: Uświadomienie pacjentom i fachowym pracownikom ochrony zdrowia potencjalnych konsekwencji tego ryzyka oraz ich zmniejszenie poprzez wykonywanie regularnych badań kontrolnych krwi.

- Dostarczenie materiałów edukacyjnych dla fachowych pracowników ochrony zdrowia i pacjentów w celu przekazania kluczowych informacji dotyczących ryzyka:
  - Leczenie Bopaho wiąże się ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny
  - Konieczność wykonywania badań krwi
    - Przed rozpoczęciem leczenia
    - Co miesiąc w okresie pierwszych 4 miesięcy leczenia
    - Następnie co kwartał

**Interakcja z substancjami, które wpływają na metabolizm bozentanu w wątrobie lub są metabolizowane w wątrobie przy udziale tego samego układu enzymatycznego [interakcja z substratami, induktorami lub inhibitorami cytochromu P450 izoenzymów CYP3A4 i CYP2C9 (w tym hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi)]**

##### **Środek (środki) minimalizacji ryzyka: Edukacja fachowych pracowników ochrony zdrowia oraz pacjentów**

Cel i uzasadnienie: Zmniejszenie potencjalnych konsekwencji tego ryzyka poprzez podkreślenie nietypowej skali potencjalnych interakcji lekarzowi prowadzącemu.

- Dostarczenie materiałów edukacyjnych dla fachowych pracowników ochrony zdrowia i pacjentów w celu przekazania kluczowych informacji dotyczących tego ryzyka:
  - Występowanie interakcji z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi
  - Jednoczesne stosowanie leku Bopaho z cyklosporyną jest przeciwwskazane

#### **VI. 2.6 Plan rozwoju przewidywany po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**

Nie dotyczy

## VI. 2.7 Podsumowanie wprowadzonych zmian w planie zarządzania ryzykiem w czasie

**Tabela 2.** Główne zmiany wprowadzone w planie zarządzania ryzykiem w czasie

Wersja	Data	Względy bezpieczeństwa	Komentarz
2.0	30/04/2012	<p><u>Ważne zidentyfikowane ryzyka:</u>  Działanie hepatotoksyczne  Działanie teratogenne  Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, trombocytopenia  Zatrzymanie płynów w organizmie  Obrzęk płuc związany z chorobą żylną-okluzyjną płuc  Interakcja z substratami, induktorami lub inhibitorami cytochromu P450 izoenzymów CYP3A4 oraz CYP2C9 (w tym hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi)  Interakcja z syldenafilem  Interakcja z lopinawirem i (lub) rytonawirem</p> <p><u>Ważne potencjalne ryzyka:</u>  Zanik kanalików nasiennych  Zapalenie naczyń</p> <p><u>Brakujące informacje:</u>  Bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży  Długoterminowe bezpieczeństwo oraz wyniki dotyczące stosowania w populacji dzieci i młodzieży</p>	<p>Zapis „Zmniejszenie liczby plemników” został usunięty z grupy ryzyka zidentyfikowanego, zgodnie z wymaganiami w komentarzach Dnia 70 w trakcie zdecentralizowanej procedury rejestracji nr UK/H/4965/001-2/DC oraz UK/H/5232/001-2/DC.  Ryzyko to jest odpowiednio odzwierciedlone jako potencjalne ryzyko „Zanik kanalików nasiennych”.</p>
3.0	02/02/2013	<p><u>Ważne zidentyfikowane ryzyka:</u>  Działanie hepatotoksyczne  Działanie teratogenne  Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, trombocytopenia  Zmniejszenie liczby plemników  Zatrzymanie płynów w organizmie  Obrzęk płuc związany z chorobą żylną-okluzyjną płuc  Interakcja z substratami, induktorami lub inhibitorami cytochromu P450 izoenzymów CYP3A4 oraz CYP2C9 (w tym hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi)  Interakcja z syldenafilem  Interakcja z lopinawirem i (lub) rytonawirem</p> <p><u>Ważne potencjalne ryzyka:</u>  Zanik kanalików nasiennych  Zapalenie naczyń</p> <p><u>Brakujące informacje:</u>  Bezpieczeństwo stosowania w okresie ciąży  Długoterminowe bezpieczeństwo oraz wyniki dotyczące stosowania w populacji dzieci i młodzieży</p>	<p>Plan zarządzania ryzykiem został zaktualizowany zgodnie z Wytycznymi dobrych praktyk nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii: Moduł V - Systemy Zarządzania Ryzykiem (przyjęte 25/06/2012) oraz nowo opublikowany wzór Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktów generycznych (Wytyczne dotyczące formatu Planu Zarządzania Ryzykiem w Unii Europejskiej dla produktów generycznych, opublikowane 08/11/2012). Ponadto, środki minimalizacji ryzyka zostały ponownie ocenione, aby lepiej odzwierciedlały obecne środki minimalizacji ryzyka przyjęte przez produkt referencyjny.</p>