

# Wichtige Informationen über die Behandlung mit Tracleer® (Bosentan) für die behandelnde Ärztin / den behandelnden Arzt



Dieses Informationsblatt ist verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Bosentan verschreiben und zur Anwendung bringen, sowie Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

## Kontrolle der Leberfunktion

- Tracleer® ist hepatotoxisch und **kontraindiziert** bei mittlerer bis schwerer Leberfunktionsstörung (entsprechend Child-Pugh-Klasse B oder C).
- Tracleer® ist **kontraindiziert**, wenn bereits vor Behandlungsbeginn eine Erhöhung der Leber-Aminotransferasewerte auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes (ONW) vorliegt.
- Veränderungen der Leberenzymwerte können auf eine ernste Leberschädigung hinweisen. Deshalb müssen die Leber-Aminotransferasewerte **vor Behandlungsbeginn** und **danach während der Behandlung mit Tracleer® in monatlichen Intervallen** gemessen werden. Zusätzlich müssen die Leber-Aminotransferasewerte **2 Wochen nach jeder Dosissteigerung** gemessen werden.
- Während der klinischen Studien traten Veränderungen der Leberenzymwerte im Allgemeinen in den ersten 26 Wochen, aber auch später während der Behandlung auf, entwickelten sich in der Regel allmählich und waren meist asymptomatisch. In allen Fällen gingen die erhöhten ALT- / AST-Werte in den klinischen Studien innerhalb weniger Tage bis neun Wochen spontan oder nach Dosisreduktion oder Absetzen auf den Stand vor Behandlungsbeginn zurück.
- Nach Markteinführung wurden bei Patienten mit mehreren Begleiterkrankungen und Begleitmedikationen seltene Fälle von ungeklärter Leberzirrhose nach langandauernder Behandlung mit Tracleer® berichtet. Ebenfalls traten seltene Fälle von Leberversagen auf.

## Empfehlungen bei Erhöhung der ALT- und / oder AST-Werte:

ALT (≙ GPT) und / oder AST (≙ GOT)	Behandlung und Kontrollempfehlungen
> 3 und ≤ 5 x ONW	Die Leber-Aminotransferasewerte sollten durch einen weiteren Leberenzymtest verifiziert werden. Bei Bestätigung des Befundes sollte individuell über die Fortführung der Therapie mit Tracleer®, eventuell mit einer reduzierten Dosis oder über das Absetzen von Tracleer® entschieden werden (siehe Abschnitt 4.2). Weitere Kontrollen der Aminotransferasewerte sollten mindestens alle 2 Wochen durchgeführt werden. Wenn die Aminotransferasewerte auf den Stand vor Behandlungsbeginn zurückgegangen sind, sollte eine Fortsetzung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Tracleer® gemäß den unten aufgeführten Bedingungen in Betracht gezogen werden.
> 5 und ≤ 8 x 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 zwei Wochen durchgeführt werden. Wenn die Aminotransferasewerte auf den Stand vor Behandlungsbeginn zurückgegangen sind, sollte eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Tracleer® gemäß den unten aufgeführten Bedingungen in Betracht gezogen werden.
≥ 8 x 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 mit Tracleer® darf nicht in Betracht gezogen werden.**

### Absetzen der Behandlung

Es wird eine stufenweise Reduzierung der Dosis (Halbierung der Dosis für 3 bis 7 Tage) sowie engmaschige Überwachung während des Absetzens empfohlen.

### Wiederaufnahme der Behandlung

Eine Wiederaufnahme der Behandlung sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der mögliche Nutzen einer Behandlung mit Tracleer® 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 den Empfehlungen (siehe Fachinformation 4.4).**

## Schwangerschaft / Stillzeit / Fertilität

- Im Tierversuch ist Tracleer® teratogen. Es liegen sehr wenige Daten zur Anwendung von Tracleer® bei Schwangeren vor. Das potentielle Risiko für den Menschen ist weiterhin nicht bekannt.
- Tracleer® ist während der **Schwangerschaft kontraindiziert**.
- Bei Frauen, die eine Behandlung mit Tracleer® benötigen, muss der Schwangerschaftstest vor Behandlungsbeginn negativ sein. Sie dürfen während der gesamten Therapie nicht schwanger werden.
- **Stillzeit:** Es ist nicht bekannt, ob Bosentan in die Muttermilch übergeht. Stillenden Müttern, die mit Tracleer® behandelt werden, ist zu empfehlen abzustillen.
- **Fertilität:** In einer Studie an männlichen Patienten mit PAH zeigten 33 % der Patienten nach 3 bis 6 Monaten Therapie mit Tracleer® eine verminderte Spermienzahl um mindestens 42 % des Ausgangswertes. Zusammen mit präklinischen Daten im Tierversuch, die testikuläre Wirkungen von Bosentan zeigten, kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass Tracleer® die Spermienbildung negativ beeinflusst. Bei Behandlung von Jungen mit Tracleer® kann eine langfristige Auswirkung auf die Fruchtbarkeit ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

## Empfängnisverhütung

- **Tracleer® ist bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden einsetzen, kontraindiziert.**
- Da aufgrund pharmakokinetischer Wechselwirkungen **Tracleer® hormonale Kontrazeptiva wirkungslos machen kann, sollten** hormonale Verhütungsmittel nicht als alleinige Verhütungsmethode angewendet werden, sondern es sollten **zusätzliche oder andere wirksame und sichere Verhütungsmethoden eingesetzt werden.** Weitere Details siehe Fach- und Gebrauchsinformation.
- Bevor eine Behandlung mit Tracleer® bei Frauen im gebärfähigen Alter begonnen wird, sollte eine bestehende Schwangerschaft ausgeschlossen und die Patientin angemessen über wirksame und sichere Verhütungsmethoden informiert und eine zuverlässige Empfängnisverhütung begonnen werden.
- **Regelmäßige Schwangerschaftstests:** Da hormonale Kontrazeptiva versagen können und außerdem bei PAH-Patientinnen eine Schwangerschaft zu einer schwerwiegenden Verschlechterung der pulmonalen Hypertonie führen kann, sollten monatliche Schwangerschaftstests durchgeführt werden.

## Kontrolle der Hämoglobinkonzentration

- Die Behandlung mit Tracleer® kann mit einem **Abfall des Hämoglobinwertes** einhergehen.
- Die Hämoglobinkonzentration sollte **vor Behandlungsbeginn, während der ersten 4 Behandlungsmonate in monatlichen Intervallen und danach vierteljährlich** überprüft werden.
- Die erniedrigten Hämoglobinkonzentrationen sind nicht progredient und stabilisieren sich innerhalb der ersten 4 bis 12 Wochen nach Behandlungsbeginn.
- Nach Markteinführung wurden Fälle von Anämien beschrieben, die Bluttransfusionen erforderten.

## Kontrolle des systemischen Blutdrucks

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

## Gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel

- Bosentan ist ein Induktor der Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C9 und CYP3A4 und wird gleichzeitig durch diese Isoenzyme metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Tracleer® und einem potenten CYP3A4- oder CYP2C9-Inhibitor wird nicht empfohlen.
- Die gleichzeitige Anwendung von Tracleer® und Ciclosporin ist kontraindiziert.
- Zu folgenden Arzneimitteln werden in der Fachinformation Informationen zu Wechselwirkungen aufgeführt: Hormonale Kontrazeptiva, Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Glibenclamid, Warfarin, Simvastatin, Ketoconazol, Digoxin, Epoprostenol, Rifampicin, Sildenafil, Tadalafil, Lopinavir / Ritonavir und andere antiretrovirale Arzneimittel.
- Weitere Details s. Fachinformation.

## Differentialdiagnose „Pulmonale veno-okklusive Krankheit“

- Es gibt Fallberichte über Lungenödeme, die nach Anwendung von Vasodilatoren (hauptsächlich Prostacyclin) bei Patienten mit einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung auftraten.
- Nach der Markteinführung wurden Lungenödeme bei mit Tracleer® behandelten Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung selten berichtet.
- Falls nach Anwendung von Bosentan bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie Symptome eines Lungenödems auftreten, sollte der Verdacht einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung in Betracht gezogen werden.

## Flüssigkeitsretention bei PAH-Patienten mit begleitender Linksherzinsuffizienz

- Es wird empfohlen, Patienten auf Anzeichen einer Flüssigkeitsretention (z. B. Gewichtszunahme) zu überwachen, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer schweren systolischen Dysfunktion. 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 Tracleer®.

## Engmaschige Kontrolle von PAH-Patienten 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 und aufgrund des Risikos einer Hypotonie sowie erhöhter Lebertoxizität und hämatologischer Nebenwirkungen engmaschig kontrolliert werden!

## PAH-Patienten mit COPD

- In einer nicht-kontrollierten explorativen Studie mit 11 Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) über 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. Weitere Details s. Fachinformation, Abschnitt 4.4.

## Anwendung von Tracleer® bei nicht zugelassenen Indikationen

- Bei Anwendung von Tracleer® bei nicht zugelassenen Indikationen ist das Auftreten von bisher unbekanntem arzneimittelsicherheitsrelevanten Ereignissen und Nebenwirkungen möglich.