

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) bosentanu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vzhledem k dostupným údajům o autoimunitní hepatitidě z klinických studií, literatury a spontánních hlášení, zahrnujících některé případy s blízkou časovou souvislostí a pozitivní dechallenge a/nebo rechallenge, považuje zpravodaj výboru PRAC příčinnou souvislost mezi bosentanem a autoimunitní hepatitidou za přinejmenším možnou. Zpravodaj výboru PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících bosentan mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se bosentanu skupina CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících bosentan zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CHMP doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4

Upozornění se má změnit následovně:

Funkce jater

Zvýšení jaterních aminotransferáz, tj. aspartátaminotransferázy a alaninaminotransferázy (AST a/nebo ALT), spojené s užíváním bosentanu je závislé na dávce. Změny hladin jaterních enzymů se obvykle objeví během prvních 26 týdnů terapie, nicméně mohou se vyskytnout i později během léčby (viz bod 4.8). Tato zvýšení mohou být částečně důsledkem kompetitivní inhibice vylučování žlučových solí z hepatocytů, ale na rozvoji jaterní dysfunkce se pravděpodobně podílejí i jiné mechanismy, které dosud nebyly zcela objasněny. Akumulace bosentanu v hepatocytech vedoucí k cytolýze s potenciálně vážným poškozením jater nebo imunologický mechanismus nejsou vyloučeny. **Byly hlášeny vzácné případy autoimunitní hepatitidy s latencí několika měsíců až let.** Riziko jaterní dysfunkce může být také zvýšeno, pokud jsou současně s bosentanem podávána léčiva, která jsou inhibitory exportní pumpy žlučových solí, např. rifampicin, glibenklamid a cyklosporin A (viz body 4.3 a 4.5), ale k dispozici jsou pouze omezené údaje.

Hladiny jaterních aminotransferáz musí být změřeny před zahájením terapie a následně v měsíčních intervalech po dobu léčby <název přípravku>. Dále musí být hladiny jaterních aminotransferáz změřeny 2 týdny po každém zvýšení dávky.

Doporučení v případě zvýšení ALT/AST

Hladiny ALT/AST Doporučení pro terapii a monitorování

> 3 a ≤ 5 × HLN	Výsledek by měl být potvrzen druhým jaterním testem; pokud jsou hodnoty potvrzeny, je třeba individuálně rozhodnout o pokračování podávání <název přípravku>, případně se snížením dávky, nebo zastavit podávání <název přípravku> (viz bod 4.2). Má se pokračovat v monitorování hladin aminotransferáz nejméně každé 2 týdny. Jestliže se hladiny aminotransferáz navrátí k hodnotám před počátkem léčby, má se podle níže popsanych podmínek zvážít pokračování v léčbě nebo znovunasazení <název přípravku>.
> 5 a ≤ 8 × HLN	Výsledek by měl být potvrzen druhým jaterním testem; pokud jsou hodnoty potvrzeny, terapie se má ukončit a hladiny aminotransferáz se mají monitorovat nejméně každé 2 týdny. Jestliže se hladiny aminotransferáz navrátí k hodnotám před počátkem léčby, má se podle níže popsanych podmínek zvážít znovuzahájení léčby přípravkem <název přípravku>.
> 8 × HLN	Terapie musí být ukončena a není možné uvažovat o obnovení léčby přípravkem <název přípravku>.

V případě přidružených klinických symptomů poškození jater nebo autoimunitní hepatitidy, tj. nauzea, zvracení, horečka, bolesti břicha, žloutenka, neobvyklá apatie nebo únava, syndrom podobný chřipce (bolesti kloubů, svalů, horečka), musí být terapie ukončena a není možné uvažovat o obnovení léčby <název přípravku>.

Opětne zahájení terapie

O obnovení terapie <název přípravku> je možné uvažovat pouze tehdy, pokud potenciální výhody terapie <název přípravku> převáží možná rizika a pokud jsou hladiny jaterních aminotransferáz v rozmezí hodnot před zahájením léčby. Doporučuje se porada s hepatologem. Znovuzahájení terapie musí respektovat

pokyny rozepsané v odstavci 4.2. **Hladiny aminotransferáz musí být potom zkontrolovány do 3 dnů po obnovení terapie, pak opět po dalších 2 týdnech a poté podle doporučení uvedených výše.**

HLN= horní limit normálu

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinek(účinky) se má(mají) přidat pod třídu orgánových systémů Poruchy jater a žlučových cest s frekvencí „vzácné“:

Autoimunitní hepatitida

Po uvedení na trh byly hlášeny vzácné případy neobjasněné cirhózy jater po dlouhodobé terapii <název přípravku> u pacientů s vícečetnými současnými chorobami a polypragmazií. Vyskytly se též vzácné případy jaterního selhání **a autoimunitní hepatitidy s latencí několika měsíců až let.** Tyto případy zdůrazňují význam přísného dodržování měsíčního rozpisu sledování jaterní funkce po dobu léčby <název přípravku> (viz bod 4.4).

Příbalová informace

- Bod 4

Vzácné (mohou postihnout **až 1 z 1 000** osob):

Cirhóza (zjizvení) jater, jaterní selhání (závažná porucha funkce jater), **autoimunitní hepatitida (zánět jater způsobený vlastním obranným systémem těla, který napadá jaterní buňky), která se může objevit i několik měsíců až let po zahájení léčby**