

Príručka pre lekárov

Bosentan Accord 62,5 mg a 125 mg filmom obalené tablety

Úvod

Liek Bosentan Accord je určený na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH), na zlepšenie záťažovej kapacity a na zníženie miery zhoršenia klinických príznakov. Štúdie potvrdzujú účinnosť prevažne na symptómy u pacientov s II-IV triedou, podľa funkčnej klasifikácie WHO, s idiopatickým alebo dedičným pôvodom PAH (60 %), u pacientov s PAH spojenou s ochorením spojivových tkanív (21 %) a s PAH spojenou s vrodeným ľavo-pravým skratom (18 %). U pacientov s príznakmi II. triedy, podľa klasifikácie WHO, bolo zaznamenané zmiernenie rýchlosti miery zhoršenia klinických príznakov a sklony k zlepšeniu zdravotného stavu pacienta v krátkom čase. Lekári musia zvážiť, či sú tieto výhody dostatočné na kompenzáciu rizika poškodenia pečene u pacientov s II. triedou PAH, podľa klasifikácie WHO, ktorá môže v budúcnosti pri rozvoji choroby vylúčiť užívanie lieku.

Z dôvodu rizika poškodenia pečene a rizika vrodených poškodení spojených s liečbou liekom Bosentan Accord je jeho užívanie obmedzené.

Plán predpisovania lieku Bosentan Accord

Liek Bosentan Accord je určený na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) (1. kategória pľúcnej hypertenzie podľa WHO), na zlepšenie záťažovej kapacity a na zníženie miery zhoršenia klinických príznakov. Štúdie potvrdzujú účinnosť prevažne na symptómy u pacientov s II-IV triedou, podľa funkčnej klasifikácie WHO, s idiopatickým alebo dedičným pôvodom PAH (60 %), u pacientov s PAH spojenou s ochorením spojivových tkanív (21 %) a s PAH spojenou s vrodeným ľavo-pravým skratom (18 %). U pacientov s príznakmi II. triedy, podľa klasifikácie WHO, bolo zaznamenané zmiernenie rýchlosti miery zhoršenia klinických príznakov a sklon k zlepšeniu zdravotného stavu pacienta v krátkom čase. Lekári musia zvážiť, či sú tieto výhody dostatočné na kompenzáciu rizika poškodenia pečene u pacientov s II. triedou PAH podľa klasifikácie WHO, ktorá môže v budúcnosti pri postupe choroby vylúčiť užívanie lieku.

- Pred predpísaním lieku Bosentan Accord sa zoznámte so súhrnom charakteristických vlastností lieku a konzultujte riziko liečby s pacientom, vrátane rizika hepatotoxicity a teratogenity.
- Vykonajte a vyhodnoťte hepatálne testy (ALT/AST/bilirubín) a u pacientok vo fertilnom veku vylúčte tehotenstvo. Pozri časť “Ženy vo fertilnom veku” na strane 4.

- Zabezpečte súhlas s pravidelným mesačným monitorovaním hepatálnych testov, ak je to vhodné, aj testov na graviditu.
- Poučte ženy vo fertilnom veku o potrebe užívania spoľahlivých metód antikoncepcie v priebehu liečby bosentanom a počas jedného mesiaca po prerušení liečby. Pozri tabuľku “Spoľahlivé metódy antikoncepcie” na strane 5.
- Poučte ženy vo fertilnom veku, aby vás upozornili v prípade podozrenia, že otehotneli.

Mesačné monitorovanie hepatálnych testov a testov na graviditu

Užívanie lieku Bosentan Accord si vyžaduje pravidelné mesačné monitorovanie a vyhodnotenie hepatálnych testov, a ak je to relevantné, aj testov na graviditu. Je dôležité informovať svojich pacientov o potrebe mesačného testovania a uistiť sa, že výsledky sú vykonané a vyhodnotené vami. Zvýšená činnosť pečene preukázaná mesačnými testami nevylučuje liečbu liekom. Tabuľka nižšie popisuje odporúčania pri užívaní lieku Bosentan Accord u pacientov so zvýšenými funkčnými testami pečene.

Odporúčania v prípade zvýšenia aminotransferázy (ALT/AST)

Hladiny ALT/AST	Odporúčania na liečbu a monitorovanie
$\leq 3 \times \text{HHN}^*$	Pokračovanie v monitorovaní; žiadna zmena v pláne monitorovania alebo v dávkovaní
$>3 \text{ to } \leq 5 \times \text{HHN}^*$	Potvrdenie iným testom; ak sa výsledok potvrdí, znížiť dávku alebo prerušiť liečbu a monitorovať hladiny aminotransferáz každé 2 týždne Pokračovanie alebo opätovné začatie liečby** liekom Bosentan Accord , v prípade, ak sa hladiny vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby
$>5 \text{ to } \leq 8 \times \text{HHN}^*$	Potvrdenie iným testom; ak sa výsledok potvrdí, skončiť liečbu; monitorovať hladiny aminotransferáz minimálne každé 2 týždne Zvažovať opätovné začatie liečby** v prípade, ak sa hladiny aminotransferáz vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby

>8 × HHN*

Ukončiť liečbu; opätovné začatie liečby sa nemá zvažovať

*Horná hranica normy.

** Ak je liečba liekom Bosentan Accord obnovená, začína sa počiatočnou dávkou, hladiny aminotransferáz sa majú skontrolovať v priebehu prvých troch dní.

Liečba liekom Bosentan Accord sa má prerušiť vtedy, ak je zvýšenie hladín aminotransferáz sprevádzané prejavmi alebo príznakmi dysfunkcie alebo poškodenia pečene, alebo zvýšením hladiny bilirubínu na $\geq 2 \times$ HHN.

Bezpečnostný profil: Upozornenia o vplyve na pečeň

Nasledujúci text obsahuje veľmi dôležité bezpečnostné informácie o liečbe liekom Bosentan Accord. Pred predpísaním lieku Bosentan Accord sa musíte oboznámiť s týmito informáciami.

Bosentan Accord môže spôsobiť poškodenie pečene

- V klinických štúdiách spôsobil bosentan u 11 % pacientov minimálne trojnásobné (horná hranica normy; HHN) zvýšenie hladín pečeňových aminotransferáz (ALT a AST), v menšom počte prípadov boli sprevádzané zvýšenou hladinou bilirubínu.
- Pri dlhodobej liečbe boli pozorované v prostredí dôkladného monitorovania zriedkavé prípady zlyhania pečene a neobjasnenej hepatickej cirhózy.
- Pretože sú tieto zmeny ukazovateľom potencióálne vážneho poškodenia pečene, je dôležité u všetkých pacientov vykonať hepatálne testy pred začatím liečby a počas jej trvania ich treba mesačne monitorovať.
- Zvýšeniu hladín aminotransferáz venujte veľkú pozornosť. Ak sú pozorované zvýšené hladiny aminotransferáz, musia byť zahájené zmeny v monitorovaní a v liečbe.
- Liečbu liekom Bosentan Accord je nutné prerušiť, ak je zvýšenie hladín aminotransferáz sprevádzané prejavmi a príznakmi dysfunkcie alebo poškodenia pečene, alebo zvýšením hladiny bilirubínu na $\geq 2 \times$ HHN.

Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov: priebeh a riadenie

- Užívanie lieku Bosentan Accord sa spravidla neodporúča pacientom so zvýšenými hladinami aminotransferáz ($>3 \times$ HHN) nad normu, pretože monitorovanie poškodenia pečene môže byť zložitejšie.
- Počas liečby je dôležité striktne sa držať mesačného monitorovacieho plánu.

- Zmeny aminotransferáz sa môžu objaviť pri krátkodobej alebo dlhodobej liečbe.
- Postmarketingové hlásenia o zlyhaní pečene alebo neobjasnenej hepatickej cirhóze v prostredí dôkladného monitorovania boli zriedkavé; nie je možné vylúčiť vplyv lieku Bosentan Accord.
- Odporúčania pre liečbu a monitorovanie pozrite v tabuľke na strane 2.
 - U pacientov, ktorých mesačné hladiny aminotransferáz dosahujú hodnoty $\leq 3 \times$ HHN, nie je potrebná žiadna zmena monitorovacieho plánu alebo dávkovania.
 - U pacientov s hodnotami mesačných hladín aminotransferáz $>3 \times$ HHN, je nevyhnutné bližšie monitorovanie a buď zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

Bezpečnostný profil: Upozornenia o vplyve na tehotenstvo

Je nutné vylúčiť tehotenstvo a predísť možnosti otehotneniu.

- Bosentan Accord je, na základe testov na zvieratách, pravdepodobne príčinou závažných vrodených defektov spôsobených užívaním lieku počas tehotenstva.
- Na ochranu proti počatiu musia ženy vo fertilnom veku počas liečby a jeden mesiac po skončení liečby liekom Bosentan Accord používať dve spoľahlivé antikoncepčné metódy.
- Hormonálna antikoncepcia, vrátane perorálnej, injekčnej, transdermálnej a hormonálnych implantátov, nesmie byť použitá ako jediná antikoncepčná metóda, pretože nemusí byť účinná u pacientok užívajúcich liek Bosentan Accord.
- Tehotenské testy sa majú opakovať raz mesačne.
- Prosím, majte na pamäti, že pacientka užívajúca liek Bosentan Accord, môže počas liečby dospieť na ženu v plodnom veku.

Ženy vo fertilnom veku

- Sú to pacientky, u ktorých je z fyziologického hľadiska možné počatie: v pubertálnom veku pred začatím menštruácie (pred menarché, podľa Tannera štádium 3, 11,5 až 13 rokov); ženy v perimenopauze, ktoré mali spontánnu menštruáciu v posledných 24 mesiacoch a ženy v menopauze, ktoré nepodstúpili hysterektómiu, bilaterálne odstránenie vaječníkov alebo nemajú medicínsky dokumentované zlyhanie vaječníkov.
- Pacientky, ktoré sú chirurgicky sterilizované (majú odstránené oba vaječníky a/alebo maternicu), po menopauze (nemali menštruáciu dlhšie ako 24 po sebe nasledujúcich mesiacov - potvrdené ich poskytovateľom zdravotnej starostlivosti), alebo neschopné otehotnieť (potvrdené ich lekárom), nie sú považované za ženy vo fertilnom veku.

Spoľahlivé metódy antikoncepcie počas liečby liekom Bosentan Accord

- Ženy vo fertilnom veku užívajúce liek Bosentan Accord musia používať 2 spoľahlivé metódy antikoncepcie, ak nepodstúpili sterilizáciu vajíčkovodov alebo ak majú vnútromaternicové teliesko Copper T 380A IUD alebo intrauterinný systém s levonorgestrelom LNG-20 IUS.

Metódy použiteľné samostatne	Hormonálne metódy (vyberte 1 a používajte s bariérovou metódou)	Bariérové metódy (použite obe ALEBO vyberte 1 a použite s hormonálnou metódou)
<ul style="list-style-type: none">• Vnútromaternicové telieska (IUDs)<ul style="list-style-type: none">○ Copper T 380A IUD○ LNG-20 IUS(progesterónové IUD)• Sterilizácia vajíčkovodov	<ul style="list-style-type: none">• Estrogén a progesterón<ul style="list-style-type: none">○ Perorálna antikoncepcia○ Transdermálna náplasť○ Vaginálny krúžok• Progesterón samostatne<ul style="list-style-type: none">○ Injekcia○ Implantát	<ul style="list-style-type: none">• Prezervatív so spermicídom• Vaginálna diafragma so spermicídom ALEBO Cervikálny pesar so spermicídom
Partnerova vazektómia stále vyžaduje 1 doplnkovú metódu antikoncepcie.		

Bezpečnostný profil: Varovania, upozornenia, nežiaduce účinky a liekové interakcie

Bezpečnostný profil pri podaní s iným štandardným PAH liekom v pilotnej štúdii

- Pacienti užívajúci liek Bosentan Accord pokračovali v užívaní iných liekov, vrátane antikoagulancií, digoxínu, diuretík a vazodilatátorov ako blokátorov vápnikových kanálov a ACE inhibítorov.
- Pacienti užívajúci epoprostenol boli do troch mesiacov skríningových štúdií nevhodní pre účasť.
- Pri štúdii EARLY, obe skupiny, skupina užívajúca bosentan aj kontrolná skupina s placebom, zahŕňali pacientov užívajúcich sildenafil (bosentan, n=14; placebo, n=15).

Zadržiavanie tekutín

- Periférny edém je známy klinický následok PAH a je to prejav zhoršení PAH, je to taktiež známy efekt iných antagonistov endotelinových receptorov.
- V klinických štúdiách PAH s bosentánom boli hlásené kombinované nežiaduce účinky zadržiavania tekutín alebo edému u 1.7 % (placebom kontrolovaných) pacientov.
- V hláseniach po uvedení lieku na trh sa vyskytovala retencia tekutín u pacientov s pulmonárnou hypertenziou počas niekoľkých týždňov po začatí užívania bosentánu.
- Ak sa vyvinie klinicky významné zadržiavanie tekutín, musí byť vykonané ďalšie hodnotenie na určenie príčiny a možnej potreby liečby alebo prerušenia terapie liekom Bosentan Accord.

Znížený počet spermií

- V otvorených štúdiách (N=25) bol po troch alebo šiestich mesiacoch pozorovaný najmenej u 50% pokles počtu spermií u 25 % pacientov liečených bosentánom. Počet spermií bol po šiestich mesiacoch v normálnom rozpätí so žiadnymi zmenami v morfológii, pohyblivosti spermií alebo hormonálnych hladín.
- Nežiadúci vplyv antagonistov endotelinových receptorov, ako je bosentán, na spermatogézu nemôže byť vylúčený.

Pokles hemoglobínu súvisiaci s dávkovaním

- Zníženie koncentrácie hemoglobínu:
 - nameraná koncentrácia 9 g/L (celkový priemerný pokles) u pacientov užívajúcich bosentán
 - bola zistená počas prvých pár týždňov liečby
 - stabilizovaná od 4 do 12 týždňov liečby
- Monitorovanie koncentrácie hemoglobínu je odporúčané po jednom a troch mesiacoch, a následne v štvrtročných intervaloch.

Pľúcna venookluzívna choroba (PVOD)

- Ak sa pri podávaní lieku Bosentan Accord objavujú príznaky pulmonárneho edému, musí sa zvážiť možnosť pridruženej PVOD a liečba liekom Bosentan Accord sa má prerušiť.

Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky objavujúce sa u ≥ 3 % pacientov liečených liekom bosentán a častejšie ako u placebo skupiny*

Nežiaduca reakcia	Bosentán (n=258)		Placebo (n=172)	
Infekcia respiračného traktu	56	22 %	30	17 %
Bolesť hlavy	39	15 %	16	9 %
Edém	28	11 %	16	9 %
Bolesť na hrudníku	13	5 %	8	5 %
Synkopa	12	5 %	7	4 %
Sčervenanie	10	4 %	5	3 %
Hypotenzia	10	4 %	3	2 %
Sinusitída	9	4 %	4	2 %
Artralgia	9	4 %	3	2 %
Abnormálne funkčné pečeňové testy	9	4 %	3	2 %
Palpitácie	9	4 %	3	2 %
Anémia	8	3 %	-	-

*Bezpečnostné dáta hlásené z výskumov, získané od 430 pacientov v placebo-kontrolovanej štúdii PAH s dávkami 125 mg 2-krát denne alebo 250 mg 2-krát denne (individuálna dávka bosentánu).

Liekové interakcie

- Súčasné podávanie lieku Bosentan Accord s cyklosporínom A alebo glyburidom je kontraindikované.
- Bosentan Accord je metabolizovaný enzýmami CYP2C9 a CYP3A.

Súčasné podávanie s liečivami metabolizovanými týmito cestami môže ovplyvniť plazmatické koncentrácie jednej alebo oboch účinných látok.

- Pri začatí liečby lopinavirom/ritonavírom a iných ritonavir-obsahujúcich HIV režimov, je nevyhnutné prispôsobenie dávkovania bosentánu.
- Pri súčasnom užívaní so simvastatínom alebo inými statínmi, ktoré sú substrátmi CYP3A, je potrebné zvážiť prispôsobenie dávkovania statínov.
- Pri súčasnom podávaní s rifampicínom, induktorom CYP3A, má byť funkcia pečene monitorovaná raz týždenne počas prvých štyroch týždňov a následne prejsť k bežnému monitorovaniu.
 - Súčasné podávanie takrolimu a bosentánu malo za následok výrazné zvýšenie plazmatickej koncentrácie bosentánu u zvierat; pri ich súčasnom užívaní je preto potrebná opatrnosť.
 - Pri súčasnom podávaní s ketokonazolom, silným CYP3A inhibítorom, nie je potrebné žiadne prispôsobenie dávky lieku Bosentan Accord, ale je potrebné zvážiť zosilnenie účinku lieku Bosentan Accord.
- Medzi liekom Bosentan Accord a warfarínom, digoxínom, nimodipínom, losartanom alebo sildenafilom nie sú klinicky významné interakcie.
 - V prípade súčasného podávania lieku Bosentan Accord a sildenafilu nie je potrebné prispôsobenie dávkovania.
- Medzi liekom Bosentan Accord a iloprostom nedochádza k významnej interakcii.

Číslo verzie: 1.0.
Dátum vydania: 4.12.2018