

Bosentan Mylan – informácie  
pre zdravotníckych pracovníkov  
o predpisovaní lieku, vrátane opatrení  
na minimalizáciu rizika.

# **BOSENTAN MYLAN PRÍRUČKA O PREDPISOVANÍ**

## Úvod:

# Bosentan Mylan

Bosentan Mylan je indikovaný na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) na zlepšenie záťažovej kapacity a symptómov u pacientov s PAH III. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO. Účinnosť bola preukázaná pri primárnej (idiopatickej a hereditárnej) PAH, sekundárnej PAH so sklerodermiou bez významného intersticiálneho pľúcneho ochorenia, PAH spojenej s vrodeným ľavo-pravým skratom a Eisenmengerovým syndrómom.

Isté zlepšenie bolo tiež preukázané u pacientov s PAH II. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO (pozri časť 5.1 Súhrnu charakteristických vlastností lieku - SPC). Predpisujúci lekár má však zvážiť, či prínosy užívania lieku dostatočne prevažujú nad rizikom hepatotoxicity, nakoľko hepatotoxicita môže vylúčiť ďalšie použitie lieku počas progresie ochorenia u pacientov s PAH II. triedy podľa funkčnej klasifikácie WHO.

Bosentan Mylan je tiež indikovaný na zníženie počtu nových vredov na prstoch u pacientov so systémovou sklerózou a pokračujúcou vredovou chorobou prstov (pozri časť 5.1 SPC).

### Predpisovanie Bosentanu Mylan

Pred predpisovaním Bosentanu Mylan je dôležité si uvedomiť, že liek je kontraindikovaný:

- u pacientov, ktorí sú precitlivení na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok (uvedené v SPC)
- u pacientov, ktorí majú stredne ťažkú až ťažkú poruchu funkcie pečene, t.j. Childovo-Pughovo skóre B alebo C
- u pacientov, ktorí majú hodnoty aminotransferáz pečene t.j. aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT) presahujúce trojnásobok hornej hranice normy (HHN) pred začiatkom liečby
- u pacientov, ktorí súčasne užívajú cyklosporín A
- u gravidných žien
- u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivé metódy antikoncepcie

## Ženy vo fertilnom veku

Liečba Bosentanom Mylan sa nesmie začať u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nepoužívajú spoľahlivú metódu antikoncepcie a výsledok tehotenského testu pred liečbou nie je negatívny.

Pred začatím liečby Bosentanom Mylan u žien vo fertilnom veku je potrebné overiť, že žena nie je tehotná, poskytnúť jej potrebné informácie o spoľahlivých metódach antikoncepcie a poučiť ju, aby začala používať spoľahlivú antikoncepciu. Pacienti a lekári si musia byť vedomí, že v dôsledku potenciálnych farmakokinetických interakcií môže Bosentan Mylan spôsobiť neúčinnosť hormonálnej antikoncepcie. Preto ženy vo fertilnom veku nesmú používať hormonálnu antikoncepciu (vrátane perorálnej, injekčnej, transdermálnej alebo implantabilnej formy) ako jedinú metódu antikoncepcie, ale musia používať spoľahlivú doplnkovú alebo alternatívnu antikoncepčnú metódu. Pokiaľ sú akékoľvek pochybnosti, ktorá antikoncepcia sa má odporučiť individuálnej pacientke, odporúča sa konzultácia s gynekológom.

## Mesačné sledovanie funkcie pečene a tehotenské testy

Funkčné pečeňové testy, a ak je to relevantné, tak aj tehotenské testy sa majú vykonávať a vyhodnocovať dôsledne. Pokiaľ ide o tehotenské testy, tak vzhľadom na možné zlyhanie hormonálnej antikoncepcie počas liečby Bosentanom Mylan, ako aj fakt, že počas gravidity sa závažne zhoršuje pľúcna hypertenzia, sa počas liečby Bosentanom Mylan odporúčajú tehotenské testy raz za mesiac. Umožní sa tak skorá detekcia gravidity. Najzásadnejšie je uistiť sa, že pacientka chápe dôležitosť tehotenského testu raz za mesiac.

Zvýšené výsledky funkčných pečeňových testov raz za mesiac nebránia liečbe Bosentanom Mylan. Tabuľka 1 poskytuje odporúčania na liečbu Bosentanom Mylan u pacientov so zvýšenými funkčnými pečeňovými testami.

Tabuľka 1:

**Hladina aminotransferáz pečene sa musí merať pred začiatkom liečby a následne v mesačných intervaloch počas liečby Bosentanom Mylan. Okrem toho sa hladina aminotransferáz pečene musí merať 2 týždne po akomkoľvek zvýšení dávky.**

### Odporúčania v prípade zvýšenia ALT/AST

Hladiny ALT/AST	Odporúčania na liečbu a sledovanie
> 3 a ≤ 5 x HHN	Výsledok má byť potvrdený druhým pečeňovým testom; ak sa výsledok potvrdí, treba postupovať individuálne, možno redukovať dávku alebo podávanie Bosentanu Mylan ukončiť (pozri časť 4.2 v SPC). V sledovaní hladín aminotransferáz sa má pokračovať najmenej každé 2 týždne. Ak sa hladiny aminotransferáz vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, má sa zväziť pokračovanie liečby alebo opätovné začatie liečby Bosentanom Mylan podľa podmienok popísaných nižšie.
> 5 a ≤ 8 x HHN	Výsledok má byť potvrdený druhým pečeňovým testom; ak sa výsledok potvrdí, liečba sa má ukončiť a najmenej každé 2 týždne sa majú monitorovať hladiny aminotransferáz. Ak sa hladiny aminotransferáz vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, má sa zväziť opätovné začatie liečby Bosentanom Mylan podľa podmienok popísaných nižšie.
> 8 x HHN	Liečba musí byť ukončená a opätovné začatie liečby Bosentanom Mylan nie je možné.

**V prípade sprievodných klinických symptómov poškodenia pečene, t.j. nevoľnosť, vracanie, horúčka, bolesti brucha, žltáčka, neobvyklá apatia alebo únava, syndróm podobný chrípke (bolesti kĺbov, svalov, horúčka), musí byť liečba ukončená a opätovné začatie liečby Bosentanom Mylan nie je možné.**

### OBNOVENIE LIEČBY

O obnovení liečby Bosentanom Mylan je možné uvažovať iba vtedy, ak potenciálny prínos liečby Bosentanom Mylan preváži potenciálne riziká a ak sú hladiny pečeňových aminotransferáz v rozmedzí hodnôt pred začiatkom liečby. Odporúča sa konzultácia s hepatológom. Pri obnovení liečby sa musia rešpektovať pokyny opísané v časti 4.2 SPC. **Hladiny aminotransferáz sa musia skontrolovať do 3 dní po obnovení liečby, následne po 2 týždňoch a potom podľa odporúčaní uvedených vyššie.**

### Bezpečnostný profil:

#### UPOZORNENIA O TEHOTENSTVE

- Štúdie na zvieratách preukázali, že Bosentan Mylan pravdepodobne spôsobuje závažné vrodené chyby, ak sa podáva gravidným samiciam.
- Pred začatím liečby Bosentanom Mylan u žien vo fertilnom veku je potrebné overiť, že žena nie je tehotná, poskytnúť jej potrebné informácie o spoľahlivých metódach antikoncepcie a poučiť ju, aby začala používať spoľahlivú antikoncepciu.
- Pacienti a lekári si musia byť vedomí, že v dôsledku potenciálnych farmakokinetických interakcií môže Bosentan Mylan spôsobiť neúčinnosť hormonálnej antikoncepcie. Preto ženy vo fertilnom veku nesmú používať hormonálnu antikoncepciu (vrátane perorálnej, injekčnej, transdermálnej alebo implantabilnej formy) ako jedinú metódu antikoncepcie, ale musia používať spoľahlivú **doplňkovú alebo alternatívnu** antikoncepčnú metódu.
- Pokiaľ sú akékoľvek pochybnosti, ktorá antikoncepcia sa má odporučiť individuálnej pacientke, odporúča sa konzultácia s gynekológom.
- Vzhľadom na možné zlyhanie hormonálnej antikoncepcie počas liečby Bosentanom Mylan, ako aj fakt, že počas gravidity sa závažne zhoršuje pľúcna hypertenzia, sa počas liečby **Bosentanom Mylan odporúčajú tehotenské testy raz za mesiac**, ktoré umožnia skorú detekciu gravidity.

### Bezpečnostný profil:

#### HEPATÁLNE UPOZORNENIA

Nasledujúca časť obsahuje dôležité bezpečnostné informácie o liečbe Bosentanom Mylan. Pred predpísaním Bosentanu Mylan je potrebné sa s týmito informáciami oboznámiť.

Bosentan Mylan môže spôsobiť poškodenie pečene:

- V priebehu klinického programu sa obvykle počas prvých 26 týždňov liečby objavilo dávkovo závislé zvýšenie hladín pečeňových aminotransferáz, vyvinulo sa postupne a bolo prevažne asymptomatické. V post-marketingovom období boli hlásené zriedkavé prípady cirhózy pečene a zlyhania pečene.
- Mechanizmus tohto nežiaduceho účinku nie je jasný. Zvýšená hladina aminotransferáz sa môže vrátiť do normy spontánne počas pokračujúcej liečby udržiavacou dávkou bosentánu alebo po znížení dávky, ale môže byť potrebné aj prerušenie, prípadne ukončenie liečby.
- V 20 integrovaných placebom kontrolovaných štúdiách bolo pozorované zvýšenie pečeňových aminotransferáz na  $\geq 3$  - násobné množstvo hornej hranice normy (HHN) u 11,2 % pacientov liečených bosentánom v porovnaní s 2,4 % pacientov liečených placebom. Zvýšenie na  $\geq 8$  - násobok HHN bolo zaznamenané u 3,6 % pacientov liečených bosentánom a 0,4 % pacientov užívajúcich placebo. U 0,2 % pacientov (5 pacientov) liečených bosentánom a 0,3 % pacientov (6 pacientov) užívajúcich placebo boli zvýšenia hladiny aminotransferáz spojené so zvýšenými hladinami bilirubínu ( $\geq 2$  - násobok HHN) bez dôkazu obštrukcie žlčových ciest.
- Zvýšenie hladín aminotransferáz vyžaduje dôslednú pozornosť. Ak sa zaznamená zvýšenie hladín aminotransferáz, musí sa zmeniť sledovanie aj liečba.
- V prípade zvýšených hladín aminotransferáz so sprievodnými príznakmi a prejavmi dysfunkcie pečene alebo poškodenia pečene alebo v prípade nárastu hladiny bilirubínu na  $\geq 2 \times$  HHN, t.j. nevoľnosti, vracania, horúčky, bolesti brucha, žltacky, neobvyklej apatie alebo únavy, syndrómu podobnom chrípke (bolesti kĺbov, svalov, horúčka), musí byť liečba Bosentanom Mylan ukončená a opätovné začatie liečby Bosentanom Mylan nie je možné.

## SKÚSENOSTI S LIEČBOU ZVÝŠENÝCH PEČEŇOVÝCH ENZÝMOV:

- Liečba Bosentanom Mylan je kontraindikovaná u pacientov so zvýšenými hodnotami aminotransferáz ( $>3 \times \text{HHN}$ ) pred začiatkom liečby, nakoľko je tak sťažené sledovanie poškodenia pečene.
- Počas celej liečby musí byť dôsledne dodržaný rozpis mesačných vyšetrení.
- Zmeny hladín aminotransferáz sa môžu objaviť na začiatku alebo neskôr počas liečby.
- Počas postmarketingového obdobia sa zaznamenali zriedkavé prípady cirhózy a zlyhania pečene. Mechanizmus tohto nežiaduceho účinku nie je jasný. Zvýšená hladina aminotransferáz sa môže vrátiť do normy spontánne počas pokračujúcej liečby udržiavacou dávkou Bosentanu Mylan alebo po znížení dávky, ale môže byť potrebné aj prerušenie, prípadne ukončenie liečby.
- Pre odporúčania na liečbu a sledovanie, pozrite si tabuľku 1 vyššie.
- U pacientov, ktorých funkčné pečeňové testy sú každý mesiac  $\leq 3 \times \text{HHN}$ , nie je potrebná zmena rozpisu sledovania ani úprava dávky.
- U pacientov, ktorých funkčné pečeňové testy sú každý mesiac  $>3 \times \text{HHN}$ , je potrebné dôsledné sledovanie a buď zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

## Bezpečnostný profil: upozornenia, opatrenia a nežiaduce udalosti

V pivotných štúdiách s inými štandardnými liekmi PAH sa pozoroval nasledovný bezpečnostný profil:

- Pacienti liečení bosentanom užívali iné lieky, vrátane antikoagulancií, digoxínu, diuretík, statínov a vazodilatancií, ako sú blokátory kalciových kanálov a ACE inhibítory, ale nie epoprostenol. Kontrolná skupina dostávala placebo a súčasnú liečbu.
- Súbežné podávanie bosentánu 125 mg dvakrát denne (rovnovážny stav) so sildenafilom 80 mg trikrát denne (rovnovážny stav) počas 6 dní u zdravých dobrovoľníkov viedlo k 63 % zníženiu AUC sildenafilu a 50 % zvýšeniu AUC bosentánu. Súčasné podávanie týchto látok si vyžaduje zvýšenú pozornosť.

### Retencia tekutín

- Periférny edém je známym klinickým dôsledkom PAH a zhoršujúcej sa PAH, a je tiež známym účinkom iných antagonistov receptora pre endotelín.
- V klinických štúdiách bosentánu u pacientov s PAH, sa zaznamenal edém a retencia tekutín u 13,2 % pacientov liečených bosentanom a u 10,9 % pacientov užívajúcich placebo.
- V prípade, že sa vyvinie klinicky významná retencia tekutín, má sa zvážiť ďalšie zhodnotenie stavu na určenie príčiny a možnú liečbu alebo ukončenie liečby Bosentanom Mylan.

### Znížený počet spermií

- V štúdiách fertility na samcoch a samiciach zvierat sa nepozoroval vplyv na počet, motilitu a životnosť spermií, ani na schopnosť páriť sa alebo na plodnosť pri 21-násobných respektíve 43-násobných plazmatických hladinách než sú očakávané u ľudí. Nezaznamenal sa ani žiadny nežiaduci vplyv na vývoj embrya pred nidáciou alebo na nidáciu.

### Dávkovo závislé zníženie hladiny hemoglobínu

- Liečba bosentánom bola spojená s dávkovo závislým znížením hladiny hemoglobínu.
- Znížené hladiny hemoglobínu v súvislosti s užívaním bosentanu neboli v placebom kontrolovaných štúdiách progresívne a stabilizovali sa po prvých 4-12 týždňoch liečby.
- Odporúča sa skontrolovať hladinu hemoglobínu pred začiatkom liečby, každý mesiac v priebehu prvých 4 mesiacov liečby, a potom každý štvrtok. Ak sa objaví klinicky relevantné zníženie hladiny hemoglobínu, výsledky sa musia vyhodnotiť a musí sa uskutočniť vyšetrenie s cieľom stanoviť príčinu a potrebu špecifickej liečby.
- V 20 placebom kontrolovaných štúdiách, vykonaných vo viacerých indikáciách, bolo 2 486 pacientov liečených bosentánom v dennej dávke od 100 mg do 2 000 mg a 1 838 pacientov bolo liečených placebom. Priemerná dĺžka liečby bola 45 týždňov. Jednou z najčastejšie hlásených nežiaducich reakcií (definovaných ako udalosti vyskytujúce sa minimálne u 1 % pacientov liečených bosentánom, vo frekvencii aspoň o 0,5 % častejšie ako u skupiny s placebom) bola anémia/pokles hladiny hemoglobínu (9,9 % vs. 4,9%).

### Pľúcna venookluzívna choroba

- Ak sa pri podávaní Bosentanu Mylan u pacientov s PAH objavia príznaky pľúcneho edému, je nutné zvážiť prítomnosť súčasnej venookluzívnej choroby a užívanie Bosentanu Mylan sa má ukončiť.

## Liekové interakcie

- Užívanie Bosentanu Mylan a cyklosporínu A je kontraindikované.
- Glibenklamid: Bosentan Mylan sa nemá užívať súbežne s glibenklamidom, vzhľadom na vyššie riziko zvýšených hladín pečenej aminotransferáz. U pacientov, u ktorých je indikovaná antidiabetická liečba, sa má použiť alternatívne antidiabetikum.
- Súbežné užívanie Bosentanu Mylan a flukonazolu alebo rifampicínu sa neodporúča.
- Bosentán je metabolizovaný prostredníctvom CYP2C9 a CYP3A. Súbežné užívanie s liečivami, ktoré sú metabolizované týmito dráhami môže ovplyvniť plazmatické koncentrácie jedného alebo oboch liečiv.
- Na začiatku liečby lopinavirom/ritonavikom alebo inou liečebnou schémou HIV, ktorá obsahuje ritonavir, je potrebná úprava dávky Bosentanu Mylan.
- Pri súbežnom podávaní so simvastatínom alebo inými statínmi, ktoré sú substrátom CYP3A, môže byť potrebné zvážiť úpravu dávkovania statínov
- Súbežné podávanie takrolimu a bosentánu viedlo u zvierat k výrazne zvýšenej plazmatickej koncentrácii bosentánu; ak sa tieto lieky užívajú súbežne, je potrebná opatrnosť.
- Ak sa súbežne s Bosentanom Mylan užíva ketokonazol, potentný inhibitor CYP3A, nie je potrebná úprava dávkovania Bosentanu Mylan, je však potrebné zvážiť zvýšený účinok Bosentanu Mylan.
- Nie sú známe klinicky významné interakcie medzi Bosentanom Mylan a warfarínom, digoxínom, nimodipínom, losartanom alebo sildenafilom. Ak sa Bosentan Mylan užíva súbežne so sildenafilom, nie sú potrebné úpravy dávky.
- Keď je predpísaný aj Bosentan Mylan sa hormonálna antikoncepcia samotná, nezávisle od spôsobu aplikácie (napr. perorálna, injekčná, transdermálna alebo implantabilná forma) nepovažuje za spoľahlivú metódu antikoncepcie, vzhľadom na pokles koncentrácie hormónov.

## **Akým spôsobom hlásiť podozrenie na nežiaduce reakcie**

Včasné hlásenie akýchkoľvek nežiaducich reakcií súvisiacich s bosenánom je dôležité, napomáha to vytvoriť ucelenú charakteristiku bezpečnostného profilu lieku.

Zdravotníckym pracovníkom pripomínáme, aby naďalej hlásili podozrenia na nežiaduce reakcie súvisiace s použitím tohto lieku v súlade s národnými požiadavkami na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26

Tel.: +421 2 507 01 206

Fax: +421 2 507 01 237

E-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Podozrenie na nežiaduce účinky môžete hlásiť aj priamo, kontaktovaním spoločnosti Mylan:

Telefón: +421 2 321 991 00

Mobil: +421 917 337 974

E-mail: [productsafety.sk@mylan.com](mailto:productsafety.sk@mylan.com)