

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

Predtým, ako predpíšete Bosentan Sandoz akémukoľvek pacientovi, prečítajte si, prosím, pozorne Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC). Ak chcete predpísať Bosentan Sandoz, prosím, odovzdajte pacientovi Informáciu pre pacienta a Výstražnú kartu pacienta.

Terapeutické indikácie

Bosentan je indikovaný na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) na zlepšenie záťažovej kapacity a príznakov u pacientov 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.

Bosentan je indikovaný tiež na zníženie počtu nových vredov na prstoch u pacientov so systémovou sklerózou a pokračujúcou vredovou chorobou prstov.

Bosentan a gravidita

Bosentan je u zvierat teratogénny. Neexistujú žiadne spoľahlivé údaje o užívaní bosentanu u tehotných žien. Stále nie je známe potenciálne riziko u ľudí. V prípade gravidity má byť pacient informovaný o možných rizikách pre plod.

- **Užívanie u gravidných žien je kontraindikované**
- Pred začatím liečby bosentanom u žien vo fertilnom veku je potrebné overiť, že žena **nie je tehotná**, poskytnúť jej potrebné **informácie o spoľahlivých metódach antikoncepcie** a poučiť ju, že musí začať používať spoľahlivú antikoncepciu.
- Pacienti a lekári si musia byť vedomí, že v dôsledku potenciálnych farmakokinetických interakcií **môže bosentan spôsobiť neúčinnosť hormonálnych kontraceptív**. 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**.
- Vzhľadom na možné zlyhanie hormonálnej antikoncepcie počas liečby bosentanom ako aj fakt, že počas gravidity sa závažne zhoršuje pľúcna hypertenzia, **počas liečby bosentanom sa odporúčajú vykonať testy gravidity raz za mesiac**, ktoré umožnia včas zistiť graviditu.

Z dôvodu interakcie hormonálnej antikoncepcie a Bosentanu Sandoz **je nutné** navyše k akejkoľvek forme hormonálnej antikoncepcie používať **bariérovú formu antikoncepcie** – ako je kondóm, pesar (vaginálna diafragma) alebo vaginálna špongia.

Bosentán a hepatotoxicita

Bosentan Sandoz je hepatotoxický.

Bosentán sa nesmie podávať pacientom, ktorí majú Childovo-Pughovo skóre B alebo C, t.j. stredne závažná až závažná porucha funkcie pečene.

Bosentán sa nesmie podávať, ak hodnoty aminotransferáz pečene, t.j. aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT) presahujú trojnásobok hornej hranice normy pred začiatkom liečby.

Hladina aminotransferáz pečene sa musí merať

- pred začiatkom liečby
- následne v mesačných intervaloch počas liečby bosentánom
- 2 týždne po akomkoľvek zvýšení dávky

Ak hladiny presiahnu trojnásobok hornej hranice normy (HHN), je potrebné starostlivé sledovanie a úprava dávkovania.

Odporúčania v prípade zvýšenia ALT/AST

- > 3 a ≤5 x HHN Výsledok má byť potvrdený druhým pečeňovým testom; ak sa výsledok potvrdí, **je potrebné individuálne rozhodnúť** o pokračujúcej liečbe bosentánom, prípadne redukovať dávku alebo podávanie bosentánu ukončiť. V sledovaní hladín aminotransferáz sa má pokračovať najmenej každé 2 týždne. Ak sa hladiny aminotransferáz vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, má sa zvážiť pokračovanie liečby alebo opätovné začatie liečby bosentánom 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 sledovať hladiny aminotransferáz.** Ak sa hladiny aminotransferáz vrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, má sa zvážiť opätovné začatie liečby bosentánom podľa podmienok popísaných nižšie.
- > 8 x HHN **Liečba musí byť ukončená** a opätovné začatie liečby bosentánom nie je možné.

V prípade sprievodných klinických príznakov 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 bosentánom nie je možné.**

Opätovné začatie liečby

O opätovnom začatí liečby bosentánom je možné uvažovať iba vtedy, ak potenciálny prínos liečby bosentánom preváži potenciálne riziká a ak sú hladiny pečeňových aminotransferáz v rozmedzí hodnôt pred začiatkom liečby. Odporúča sa konzultácia s hepatológom. Pri opätovnom začatí liečby sa musia rešpektovať pokyny opísané v časti Dávkovanie a spôsob podávania v SPC.

Hladiny aminotransferáz sa musia skontrolovať do 3 dní po opätovnom začatí liečby, následne po 2 týždňoch a potom podľa odporúčaní uvedených vyššie.

Bosentán a hladina hemoglobínu

Liečba bosentánom bola spojená s **dávkovo závislým znížením** hladiny hemoglobínu.

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 vyšetrovanie s cieľom stanoviť príčinu a potrebu špecifickej liečby.

Bosentán a liekové interakcie

Je známa široká škála interakcií Bosentanu Sandoz so substrátmi, induktormi a inhibítormi cytochrómu P 450 izoenzýmov CYP3A4 a CYP2C9.

Bosentan Sandoz je induktor cytochrómu P 450 izoenzýmov CYP2C9 a CYP3A4. V prípade súčasného podávania Bosentanu Sandoz sa plazmatické koncentrácie liečiv metabolizovaných týmito izoenzýmami znižia a môže sa zmeniť účinnosť týchto liečiv. Dávkovanie týchto liekov môže vyžadovať úpravu po začatí, zmene dávky alebo po prerušení súčasnej liečby Bosentanom Sandoz.

Súčasné podávanie Bosentanu Sandoz a cyklosporínu A je kontraindikované.

Súčasné podávanie Bosentanu Sandoz 125 mg dvakrát denne s jednou dávkou **perorálneho kontraceptíva** obsahujúceho noretisterón 1 mg + etinylestradiol 35 µg počas 7 dní znížilo AUC noretisterónu o 14% a etinylestradiolu o 31%. Preto sa používanie len hormonálnej antikoncepcie ako jedinej metódy antikoncepcie nezávisle od spôsobu aplikácie **nepovažuje za spoľahlivú metódu antikoncepcie.**

Vzhľadom na riziko zvýšenia pečeňových hladín aminotransferáz **nemá byť bosentán podávaný súčasne s glibenklamidom.** U pacientov, u ktorých je indikovaná antidiabetická liečba má byť použitý liek s iným liečivom.

Súčasné užívanie bosentánu s flukonazolom sa neodporúča. Hoci to nebolo skúmané, môže táto kombinácia viesť k veľkému zvýšeniu plazmatickej koncentrácie bosentánu.

Súčasné užívanie bosentánu s rifampicínom sa neodporúča. Ako výsledok možno pri súčasnom podávaní bosentánu s rifampicínom očakávať významné zníženie účinku bosentánu.

Súčasné podávanie bosentánu **so sildenafilom** si vyžaduje zvýšenú **pozornosť.**

Pokiaľ sa bosentán podáva súčasne s **lopinavirom + ritonaviro**m alebo inými ritonaviro m potencovanými inhibítormi proteáz, **je potrebné sledovať** znášanlivosť pacientov voči bosentánu. Vzhľadom na nedostatok údajov nemožno formulovať ďalšie špeciálne odporúčania ohľadom užívania **iných dostupných antiretrovirálnych liekov.** Treba zdôrazniť, že pre výraznú hepatotoxicitu **nevirapínu**, ktorá sa môže kumulovať s pečeňovou toxicitou bosentánu, sa táto kombinácia neodporúča.

Súčasné podávanie bosentánu a takrolimu alebo sirolimu sa neodporúča.

Súčasné podávanie bosentánu môže znížiť plazmatickú koncentráciu takrolimu a sirolimu.

