

## Liečba liekom Stayveer (bosentan) - informácie pre zdravotníckych pracovníkov

**Predtým, než predpíšete liek Stayveer® akémukoľvek pacientovi, prečítajte si, prosím, starostlivo príslušný Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC). Ak zamýšľate predpísať liek Stayveer®, odovzdajte, prosím, pacientovi Informačnú brožúru pre pacienta a Pripomienkovú kartu pacienta.**

### Dôležité informácie o terapii liekom Stayveer® (bosentan)

#### Terapeutické indikácie

Bosentan je indikovaný na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH) na zlepšenie záťažovej kapacity a symptómov u pacientov funkčnej klasifikácie III WHO. Účinnosť bola preukázaná pri:

- primárnej (idiopatickej a familiárnej) PAH
- PAH sekundárnej pri skleroderzii bez signifikantného intersticiálneho pľúcneho ochorenia
- PAH združenej s vrodeným ľavo-pravým skratom a Eisenmengerovým syndrómom

Bolo dokázané isté zlepšenie u chorých s PAH funkčnej klasifikácie II WHO.

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

#### Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivú látku alebo na niektorú z pomocných látok
- Stredné až ťažké poškodenie pečene tj. Child-Pugh klasifikácia B alebo C
- Počiatkové hodnoty pečeňových aminotransferáz, tj. aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT) trikrát vyššie než horný limit normálu
- súbežné užívanie cyklosporínu A
- Tehotenstvo
- Ženy v reprodukčnom veku, ktoré neužívajú spoľahlivé metódy antikoncepcie

Terapia prípravkom Stayveer® môže byť začatá len vtedy, ak je systémový krvný tlak vyšší ako 85 mmHg.

#### Varovania a zvláštne opatrenia na bezpečné použitie

**Pri použití prípravku Stayveer® je nutné venovať pozornosť týmto bodom:**

- kontrola funkcie pečene
- kontraindikácia tehotenstva a používanie vhodných antikoncepčných metód (nestačí samotná hormonálna antikoncepcia)
- na veľkosti dávky závislé mierne zníženie koncentrácie hemoglobínu
- retencia tekutín u pacientov s PAH a sprievodnou ľavostrannou srdcovou nedostatočnosťou
- súbežné použitie iných liečiv

## Kontrola funkcie pečene

### **Odporúčania ku kontrolám hodnôt pečeňových aminotransferáz**

- Hodnoty pečeňových aminotransferáz sa musia zmerať pred začiatkom terapie a potom kontrolovať vždy raz mesačne.
- Navyše sa hodnoty pečeňových aminotransferáz musia zmerať za 2 týždne po každom zvýšení dávkovania.
- Stayveer® je kontraindikovaný, ak už pred začatím terapie sú hodnoty pečeňových aminotransferáz zvýšené na viac ako trojnásobok hornej hranice normálu (HLN).

### **Zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov - klinické skúsenosti**

Zvýšenie hodnôt pečeňových aminotransferáz, tj. aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT) je závislé od dávky. Zmeny hodnôt pečeňových enzýmov sa zvyčajne vyskytli v prvých 26 týždňoch terapie, ale môžu sa vyskytnúť aj neskôr počas liečby.

### Odporúčanie pri zvýšení hodnôt ALT/AST

Hodnoty ALT\*/AST\*

Odporúčanie pre ďalšiu terapiu a kontrolu

> 3-násobok a ≤ 5-násobok HLN*	Potvrďte iným testom pečene, ak sú hodnoty potvrdené, je potrebné individuálne rozhodnúť o pokračovaní podávaní prípravku Stayveer, prípadne znížiť dávky, alebo zastaviť podávanie lieku Stayveer. Pokračujte v monitorovaní hladín aminotransferáz najmenej každé 2 týždne. Ak sa hladiny aminotransferáz navrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, zvážte, podľa nižšie popísaných podmienok, pokračovanie v liečbe alebo znovunasadenie prípravku Stayveer.
> 5-násobok a ≤ 8-násobok HLN*	Potvrďte iným testom pečene; ak sú hodnoty potvrdené, ukončíte terapiu a monitorujte hladiny aminotransferáz najmenej každé 2 týždne. Ak sa hladiny aminotransferáz navrátia k hodnotám pred začiatkom liečby, zvážte, podľa nižšie popísaných podmienok, opätovné začatie liečby liekom Stayveer.

> 8-násobok HLN*	Terapia musí byť ukončená a nie je možné uvažovať o obnovení liečby liekom Stayveer
------------------	---

**V prípade pridružených klinických príznakov poškodenia pečene**, tj. nauzey, vracania, horúčky, abdominálnych bolestí, ikteru, neobvyklej únavy alebo letargie, symptómov podobných chrípke (artralgia, myalgia, horúčka) **musí byť liečba ukončená a nesmie sa znovu začať**.

### **Ukončenie terapie**

S náhlým ukončením terapie liekom Stayveer existujú iba obmedzené skúsenosti. Nebol pozorovaný žiadny dôkaz pre akútny "rebound" efekt. Aby sa však predišlo možnému výskytu klinického zhoršenia v dôsledku potenciálneho "rebound" efektu, má sa zväziť postupné znižovanie dávky (polovica dávky počas 3 až 7 dní) a zosilnené monitorovanie. Ak sa rozhodne o ukončení liečby liekom Stayveer, treba tak urobiť postupne so súčasným zavádzaním alternatívneho spôsobu liečby.

### **Opätovné začatie terapie**

Opätovné začatie terapie liekom Stayveer® sa odporúča len vtedy, ak potenciálny prínos tejto terapie prevažuje nad možnými rizikami a ak sú hodnoty pečeneových aminotransferáz v rozmedzí hodnôt pred začatím liečby. Odporúča sa porada s hepatológom.

**Po opätovnom začatí terapie sa musia hodnoty aminotransferáz skontrolovať do 3 dní po obnovení terapie, potom znovu po ďalších 2 týždňoch a potom podľa pokynov uvedených v predchádzajúcom texte.**

### **Kontraindikácia tehotenstva a používanie spoľahlivých kontraceptívnych metód**

Stayveer® je kontraindikovaný počas tehotenstva. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu. Hoci potenciálne riziko pre ľudí nie je známe, na základe predklinických výskumov sa Stayveer® musí pokladať za liek potenciálne teratogénny pre človeka.

- Pred zahájením liečby bosentanom u žien v reprodukčnom veku treba overiť, že žena nie je tehotná, poučiť ju o spoľahlivých metódach antikoncepcie a nasadiť spoľahlivú antikoncepciu.
- Pacientky a predpisujúci lekári si musia byť vedomí toho, že vzhľadom k možným farmakokinetickým interakciám **môže Stayveer® spôsobiť neúčinnosť hormonálnej antikoncepcie**. Preto ženy v reprodukčnom veku nesmú užívať hormonálnu antikoncepciu (vrátane perorálnych, injekčných, transdermálnych a implantačných foriem) ako jediný spôsob antikoncepcie. Pacientky **musia navyše používať ešte ďalšiu spoľahlivú metódu - bariérovú formu antikoncepcie** - ako je kondóm, diafragma alebo vaginálna spongia.

- Vzhľadom na možné zlyhanie hormonálnej antikoncepcie počas liečby liekom Stayveer® a pri zvážení rizika, že sa pľúcna hypertenzia závažne zhorší v priebehu tehotenstva, sa počas terapie liekom Stayveer® odporúča **vykonávanie testu gravidity každý mesiac**, aby sa umožnilo skoré zistenie tehotenstva.

- Ženy, ktoré otehotnejú počas terapie prípravkom Stayveer®, musia byť informované o potenciálnom riziku pre plod.

### **Kontrola koncentrácie hemoglobínu**

- Terapia bosentanom bola spojená so znížením koncentrácie hemoglobínu, v závislosti od veľkosti dávky.
- V placebom kontrolovaných štúdiách neboli zníženia hladiny hemoglobínu v súvislosti s bosentanom progresívne a stabilizovali sa po prvých 4-12 týždňoch terapie.
- Odporúča sa kontrolovať koncentráciu hemoglobínu pred začatím terapie, v mesačných intervaloch počas prvých 4 mesiacov liečby, a potom štvrt'ročne.

### **Súbežné použitie iných liečiv**

Je známa široká škála interakcií bosentanu sa substrátmi, induktormi a inhibítormi izoenzýmov CYP3A4 a CYP2C9 cytochrómu P450.

Bosentan je induktor izoenzýmov CYP2C9 a CYP3A4 cytochrómu P450. V dôsledku toho budú pri súčasnom podaní lieku Stayveer® plazmatické koncentrácie látok metabolizovaných týmito izoenzýmami znížené. Pri začatí, zmene dávky alebo ukončení súbežnej liečby liekom Stayveer® môže byť potrebná úprava dávky prípravkov obsahujúcich tieto látky.

### **Súčasné podávanie Stayveer® a cyklosporínu A je kontraindikované.**

Súčasné podávanie bosentanu 125 mg dvakrát denne počas 7 dní s jednou dávkou **perorálneho kontraceptíva** obsahujúceho noretisterón 1 mg + etinylestradiol 35 mikrogramov znížilo AUC noretisterónu o 14 % a etinylestradiolu o 31 %. Z tohto dôvodu sa užívanie hormónov ako jedinej metódy antikoncepcie bez ohľadu na cestu podania (tj. perorálne, injekčné, transdermálne alebo implantačné formy) **nepovažuje za spoľahlivý spôsob antikoncepcie**.

Vzhľadom na riziko zvýšenia pečeneých aminotransferáz nemá byť bosentan podávaný súčasne s glibenklamidom. U pacientov, u ktorých je indikovaná perorálna antihyperglykemická liečba, má byť zvolený prípravok s inou liečivou látkou.

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

**Súbežné podávanie bosentanu s rifampicínom sa neodporúča.** Pri súčasnom podávaní s rifampicínom sa očakáva výrazné zníženie účinku bosentanu.

**Pri súčasnom podávaní bosentanu so sildenafilom sa odporúča zvýšená opatrnosť.**

Pri súčasnom podávaní s **lopinavirom** + **ritonaviro**m, alebo s inými ritonaviro

posilnenými inhibítormi proteáz je nutné **monitorovať** schopnosť pacientov tolerovať **bosentan**. Ohľadom ďalších dostupných antiretrovirusových látok nemožno vzhľadom na nedostatok údajov poskytnúť žiadne špecifická odporúčania. Zdôrazňuje sa, že vzhľadom na potvrdenú hepatotoxicitu nevirapínu, ktorá by sa mohla kumulovať s hepatotoxicitou bosentanu, sa ich kombinácia neodporúča.

Súčasné podávanie lieku bosentanu a takrolimu alebo sirolimu sa neodporúča, môže dôjsť k zníženiu koncentrácie takrolimu a sirolimu.

---

### **Postup pri retencii tekutín**

- Odporúča sa, aby pacienti boli sledovaní so zameraním sa na známky retencie tekutín (napr. priberanie na váhe), najmä ak trpia súbežnou vážnou systolickou dysfunkciou. Ak sa vyskytnú takéto známky, odporúča sa začať liečbu diuretikami alebo zvýšiť dávkovanie už zavedenej diuretickej farmakoterapie.
- Pred začatím terapie prípravkom Stayveer je u pacientov so známkami retencie tekutín nutné zvážiť podanie diuretík.

Nežiaduce účinky, prosím, hláste prostredníctvom webového formulára na Štátny ústav pre kontrolu liečiv: [http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov/hlasenie-o-neziaducich-ucinkoch?page\\_id=536](http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov/hlasenie-o-neziaducich-ucinkoch?page_id=536) Alebo môžete nežiaduce účinky hlásiť držiteľovi rozhodnutia o registrácii na e-mail: [drugsafetycz@actelion.com](mailto:drugsafetycz@actelion.com)