

## Najważniejsze informacje dla fachowego personelu medycznego dotyczące stosowania leku Bosentan Sandoz GmbH

Przed przepisaniem leku Bosentan Sandoz GmbH należy uważnie zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego. Pacjentowi, któremu został przepisany Bosentan Sandoz GmbH, należy przekazać broszurę informacyjną oraz Kartę Informacyjną Pacjenta.

### Wskazania do stosowania

Bozentan jest wskazany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) w celu poprawy wydolności wysiłkowej oraz złagodzenia objawów u pacjentów z III klasą czynnościową zaburzeń wg klasyfikacji WHO.

Wykazano skuteczność leku w:

- pierwotnym (idiopatycznym i dziedzicznym) TNP;
- wtórnym TNP w przebiegu twardziny układowej bez znaczących śródmiąższowych zmian płucnych;
- TNP związanym z wrodzonym przeciekiem „z lewej na prawą” i zespołem Eisenmengera.

Wykazano również pewną poprawę u pacjentów z II klasą czynnościową TNP wg klasyfikacji WHO.

Bozentan jest również wskazany w celu zmniejszenia liczby nowych owrzodzeń na opuszkach palców u pacjentów z twardziną układową i obecnymi owrzodzeniami palców.

### Bozentan a ciąża

Bozentan ma działanie teratogenne u zwierząt. Brak wiarygodnych danych dotyczących stosowania bozentanu u kobiet w ciąży. Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest jeszcze znane. Pacjentki, które zajądą w ciążę w trakcie leczenia, należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.

- **Stosowanie u kobiet w ciąży jest przeciwwskazane.**
- Przed rozpoczęciem stosowania bozentanu u kobiet w wieku rozrodczym należy **wykluczyć ciążę** oraz zalecić i wdrożyć **skuteczne metody antykoncepcji**.
- Pacjentki i lekarze muszą mieć świadomość, że ze względu na potencjalne interakcje farmakokinetyczne bozentan **może spowodować brak skuteczności antykoncepcji hormonalnej**. Dlatego kobietom w wieku rozrodczym nie wolno stosować hormonalnych środków antykoncepcyjnych (w tym doustnych, we wstrzyknięciu, systemów transdermalnych lub implantów), jako jedynej metody antykoncepcji, ale muszą one stosować **dodatkową lub inną skuteczną metodę zapobiegania ciąży**.
- Ze względu na możliwy brak skuteczności antykoncepcji hormonalnej podczas leczenia bozentanem i ryzyko nasilenia nadciśnienia płucnego w trakcie ciąży, **zaleca się wykonywanie co miesiąc testu ciążowego w trakcie stosowania bozentanu**, umożliwiające wczesne wykrycie ciąży.

Ze względu na interakcję bozentanu z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, oprócz jakiegokolwiek hormonalnej antykoncepcji **konieczne jest** stosowanie dodatkowo **metody barierowej** (takiej jak prezerwatywa dla kobiet, krążek maciczny, gąbka antykoncepcyjna).

### Bozentan a hepatotoksyczność

Bozentan ma działanie hepatotoksyczne.

Bozentanu nie należy stosować u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (klasa B lub C wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Bozentanu nie należy stosować, jeśli początkowa aktywność aminotransferaz (aminotransferazy asparaginianowej AspAT i (lub) alaninowej AlAT) jest ponadtrzykrotnie większa niż górna granica normy (GGN).

Aktywność aminotransferaz należy oznaczyć:

- przed rozpoczęciem leczenia
- co miesiąc przez cały okres leczenia bozentanem
- 2 tygodnie po każdym zwiększeniu dawki

**Jeśli aktywność aminotransferaz zwiększy się do wartości >3-krotnie przekraczających górną granicę normy, należy ściśle kontrolować stan pacjenta i dostosować dawkę leku.**

***Zalecane postępowanie w razie zwiększenia aktywności AlAT/AspAT***

**>3 i  $\leq 5 \times$  GGN** Potwierdzić innym badaniem czynności wątroby. W razie potwierdzenia, należy **podjąć decyzję indywidualnie u każdego pacjenta** o dalszym stosowaniu bozentanu (ewentualnie w mniejszej dawce) lub o przerwaniu jego podawania. Kontrolować aktywności aminotransferaz przynajmniej co 2 tygodnie. Jeśli aktywności powrócą do wartości sprzed leczenia, należy rozważyć kontynuację lub wznowienie leczenia bozentanem, zgodnie z niżej opisanymi warunkami.

**>5 i  $\leq 8 \times$  GGN** Potwierdzić innym badaniem czynności wątroby. W razie potwierdzenia, **przerwać leczenie i kontrolować aktywność aminotransferaz przynajmniej co 2 tygodnie**. Jeśli aktywności powrócą do wartości sprzed leczenia, należy rozważyć wznowienie leczenia bozentanem, zgodnie z niżej opisanymi warunkami.

**>8  $\times$  GGN** **Przerwać leczenie** i nie rozważać ponownego rozpoczęcia leczenia bozentanem.

**Jeśli u pacjenta wystąpią objawy kliniczne uszkodzenia wątroby** (tj. nudności, wymioty, gorączka, ból brzucha, żółtaczka, nietypowa ospałość lub zmęczenie, objawy grypopodobne [ból stawów, ból mięśni, gorączka]), **leczenie trzeba przerwać i nigdy nie stosować ponownie bozentanu.**

***Ponowne rozpoczęcie leczenia***

Ponowne rozpoczęcie podawania bozentanu należy rozważać wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad możliwym ryzykiem i gdy aktywność aminotransferaz znajduje się w zakresie wartości sprzed leczenia. Zaleca się konsultację hepatologa. Ponowne rozpoczęcie leczenia musi być zgodne z zaleceniami wymienionymi w ChPL. **Aktywność aminotransferaz trzeba skontrolować w ciągu 3 dni od ponownego rozpoczęcia leczenia, potem po dalszych 2 tygodniach, a następnie zgodnie z podanymi wyżej zaleceniami.**

**Bozentan a stężenie hemoglobiny**

Leczenie bozentanem wiązało się z **zależnym od dawki zmniejszeniem** stężenia hemoglobiny.

Stężenie hemoglobiny należy kontrolować:

- przed rozpoczęciem leczenia bozentanem
- co miesiąc przez pierwsze 4 miesiące leczenia
- następnie raz na kwartał

W razie istotnego klinicznie zmniejszenia stężenia hemoglobiny, należy dokonać dalszej oceny i zbadać przyczynę oraz konieczność leczenia specjalistycznego.



### **Interakcje bozentanu z innymi produktami leczniczymi**

Znane są interakcje bozentanu z substratami, induktorami lub inhibitorami izoenzymów CYP3A4 i CYP2C9 układu cytochromu P450.

Bozentan jest induktorem izoenzymów CYP2C9 i CYP3A4 układu cytochromu P450. Bosentan Sandoz GmbH zmniejsza stężenie w osoczu jednocześnie podawanych substancji metabolizowanych przez te izoenzymy. Istnieje możliwość zmienionej skuteczności produktów leczniczych metabolizowanych przez te izoenzymy. Może być konieczne dostosowanie ich dawkowania po rozpoczęciu stosowania leku Bosentan Sandoz GmbH, zmianie jego dawki lub odstawieniu.

**Jednoczesne stosowanie leku Bosentan Sandoz GmbH i cyklosporyny A jest przeciwwskazane.**

Jednoczesne podawanie bozentanu w dawce 125 mg dwa razy na dobę przez 7 dni wraz z pojedynczą dawką doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego 1 mg noretysteronu i 35 µg etynyloestradiolu zmniejszyło wartość AUC noretysteronu i etynyloestradiolu odpowiednio o 14% i 31%. Dlatego stosowanie samych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, bez względu na drogę podania, **nie jest uważane za skuteczną metodę antykoncepcji.**

**Leku Bosentan Sandoz GmbH nie należy stosować jednocześnie z glibenklamidem** ze względu na zwiększone ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferaz. U pacjentów ze wskazaniami do leczenia przeciwcukrzycowego należy zastosować inny lek hipoglikemizujący.

**Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leku Bosentan Sandoz GmbH z flukonazolem.** Mimo że nie było badane, takie połączenie może spowodować znaczne zwiększenie stężenia bozentanu w osoczu.

**Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leku Bosentan Sandoz GmbH z ryfampicyną** ze względu na ryzyko znaczącego zmniejszenia skuteczności bozentanu.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leku Bosentan Sandoz GmbH i **syldenafilu**.

Podczas jednoczesnego stosowania bozentanu i **lopinawiru z rytonawirem** lub innych wzmocnianych rytonawirem inhibitorów proteazy **należy monitorować** tolerancję bozentanu przez pacjenta. Ze względu na brak danych nie można określić szczególnych zaleceń dotyczących **innych dostępnych leków przeciwretrowirusowych**. Należy podkreślić, że ze względu na znaczące działanie hepatotoksyczne **newirapiny**, które może sumować się z hepatotoksycznym działaniem bozentanu, nie zaleca się jednoczesnego ich podawania.

**Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leku Bosentan Sandoz GmbH i takrolimusu lub syrolimusu.** Bosentan Sandoz GmbH może zmniejszyć stężenie takrolimusu i syrolimusu w osoczu.

Źródło:

Charakterystyka Produktu Leczniczego (mm rrrr)