

Najważniejsze informacje dla fachowego personelu medycznego dotyczące stosowania leku Bosentan Sandoz

Przed przepisaniem leku Bosentan Sandoz należy uważnie zapoznać się z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego.
Pacjentowi, któremu został przepisany Bosentan Sandoz, 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 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 i 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**, umożliwiającego wczesne wykrycie ciąży.

Ze względu na interakcję bozentanu z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, poza jakąkolwiek hormonalną antykoncepcją, **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 ponadtrzykrotnie przekraczających górną granicę normy, należy ściśle kontrolować stan pacjenta i dostosować dawkę leku.

Zalecane postępowanie w razie zwiększenia aktywności AlAT/AspAT

>3 i ≤5 × GGN

Potwierdzić kolejnym 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 ≤8 × GGN

Potwierdzić kolejnym 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 × 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 potencjalnym 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 zmniejszy 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, zmianie jego dawki lub odstawieniu.

Jednoczesne stosowanie leku Bosentan Sandoz 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 wyłącznie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, bez względu na drogę podania, **nie jest uważane za skuteczną metodę antykoncepcji.**

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

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

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

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leku Bosentan Sandoz z **syldenafilem.**

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 znaczną hepatotoksyczność **newirapiny,** która może sumować się z hepatotoksycznym działaniem bozentanu, nie zaleca się jednoczesnego ich podawania.

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

Działania niepożądane należy zgłaszać do podmiotu odpowiedzialnego lub Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
tel. 22 492 13 01, fax: 22 492 13 09, ndl@urpl.gov.pl

Źródło:

Charakterystyka Produktu Leczniczego (mm rrrr)