

Lékové interakce

Bosentan je induktor isoenzymů CYP2C9 a CYP3A4 cytochromu P 450 (CYP). V důsledku toho budou při současném podání bosentanu plazmatické koncentrace látek metabolizovaných těmito isoenzymy sníženy. Má být zvážena možnost změny účinku léčiv, která jsou metabolizována těmito isoenzymy. Při zahájení, změně dávky nebo ukončení souběžné léčby s bosentanem může být nutná úprava dávky.

Současné podávání přípravku Bosentan Mylan a cyklosporinu A je kontraindikováno.

Současné podávání bosentanu 125 mg dvakrát denně po dobu 7 dnů s jednou dávkou perorálního kontraceptiva obsahujícího norethisteron 1 mg + ethinylestradiol 35 µg snížilo AUC norethisteronu o 14 % a ethinylestradiolu o 31 %. Z tohoto důvodu se užívání hormonů jako jediné metody antikoncepce bez ohledu na cestu podání (tj. perorální, injekční, transdermální nebo implantační formy) nepovažuje za spolehlivý způsob antikoncepce

Glibenklamid: Přípravek Bosentan Mylan se nemá užívat souběžně s glibenklamidem kvůli vyššímu riziku zvýšení hodnot jaterních aminotransferáz. U pacientů s indikovanou antidiabetickou léčbou se má použít jiné antidiabetikum.

Současné podávání přípravku Bosentan Mylan s flukonazolem se nedoporučuje. Tato kombinace může vést ke zvýšeným koncentracím bosentanu v plazmě

Současné používání s rifampicinem se nedoporučuje. Při současném užívání s rifampicinem lze očekávat významně snížený účinek bosentanu.

V případě současného podávání bosentanu se sildenafilem je doporučena zvýšená opatrnost.

Při současném podávání s lopinavirem + ritonavirem, nebo s jinými ritonavirem potencionálními inhibitory proteáz je nutné sledovat schopnost pacientů tolerovat bosentan. Ohledně dalších dostupných antiretrovirových látek nelze vzhledem k nedostatku údajů poskytnout žádná specifická doporučení. Zdůrazňuje se, že vzhledem k potvrzené hepatotoxicitě nevirapinu, která by se mohla kumulovat s hepatotoxicitou bosentanu, se jejich kombinace nedoporučuje.

Současné podávání bosentanu a takrolimu nebo sirolimu se nedoporučuje, může dojít ke snížení koncentrace takrolimu a sirolimu.

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

Informace pro zdravotníky o přípravku Bosentan Mylan včetně opatření na minimalizaci rizik (teratogenita, hepatotoxicita, snížení hladiny hemoglobinu a interakce)

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na:

<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zasílání je

Státní ústav pro kontrolu léčiv,
oddělení farmakovigilance,
Šrobárova 48, Praha 10, 100 41
email: farmakovigilance@sukl.cz.

Předtím, než předepíšete přípravek Bosentan Mylan jakémukoli pacientovi, přečtěte si prosím pečlivě příslušný Souhrn údajů o přípravku.

Pokud zamýšlíte předepsat přípravek Bosentan Mylan, předejte prosím pacientovi informace pro pacienta a Připomínkovou kartu pacienta.

Úvodní informace o přípravku Bosentan Mylan

Bosentan Mylan je indikován k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) pro zlepšení zátěžové kapacity a symptomů u pacientů funkční klasifikace III WHO. Účinnost byla prokázána u primární (idiopatická a dědičná) PAH, PAH sekundární při sklerodermii bez signifikantního intersticiálního plicního onemocnění, PAH sdružené s vrozeným levo-pravým zkratem a Eisenmengerovým syndromem. Jisté zlepšení bylo prokázáno u nemocných s PAH funkční klasifikace II WHO. Lékaři by měli zvážit, zda je přínos u pacientů třídy II dle WHO dostačující k vyrovnání rizika hepatotoxicity, což může být na překážku budoucího využití při progresi onemocnění.

Předepsání přípravku Bosentan Mylan

Před předepsáním přípravku Bosentan Mylan je důležité si uvědomit, že lék je kontraindikován u pacientů s:

- Přecitlivělostí na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku (jak jsou popsány v SPC)
- Středním až těžkým poškozením jater tj. Child-Pugh klasifikace B nebo C
- Výchozími hodnotami jaterních aminotransferáz, tj. aspartátaminotransferázy (AST) a/ nebo alaninaminotransferázy (ALT) vyššími než trojnásobek horního limitu normy
- Souběžnou léčbou cyklosporinem A
- U těhotných žen
- U žen v reprodukčním věku, které neužívají spolehlivé metody antikoncepce

Bosentan a těhotenství

Bosentan je teratogenní pro zvířata. O použití bosentanu u těhotných žen neexistují žádné spolehlivé údaje. Možné riziko pro člověka je stále neznámé. Při otěhotnění je nutno pacientku informovat o potenciálních rizicích pro plod.

- Podávání těhotným ženám je kontraindiováno
- Léčba přípravkem Bosentan Mylan nesmí být u žen ve fertilním věku zahájena, pokud neužívají spolehlivou antikoncepci a výsledek těhotenského testu před léčbou není negativní. Před zahájením léčby přípravkem Bosentan Mylan u žen ve fertilním věku je nutno ověřit, že žena není těhotná, poučit ji o spolehlivých antikoncepčních metodách a zahájit spolehlivou antikoncepci.
- Pacientky a předepisující lékaři si musí být vědomi toho, že vzhledem k možným farmakokinetickým interakcím může Bosentan Mylan způsobit neúčinnost hormonální antikoncepce. Proto ženy v reprodukčním věku nesmějí užívat hormonální

antikoncepci (včetně perorálních, injekčních, transdermálních nebo implantačních forem) jako jediný způsob antikoncepce. Pacientky musí používat buď alternativní (např. kondom) nebo ještě další spolehlivou metodu antikoncepce. Pokud existují pochybnosti, jakou metodu antikoncepce pacientce poradit, je doporučeno konzultovat gynekologa.

- Kvůli možnosti selhání hormonální antikoncepce během léčby přípravkem Bosentan Mylan a také s ohledem na riziko závažného zhoršení plicní hypertenze v průběhu těhotenství jsou v průběhu léčby přípravkem Bosentan Mylan doporučeny měsíční těhotenské testy, aby se umožnilo časně zjištění těhotenství.

- Je důležité zajistit, aby pacientka chápala význam měsíčního testování.

Bosentan a hepatotoxicita

Přípravek Bosentan Mylan je hepatotoxický.

Je kontraindikován u pacientů se středním až těžkým poškozením jater, tj. Child-Pugh klasifikace B nebo C.

Bosentan se nesmí užívat při výchozích hodnotách jaterních aminotransferáz, tj. aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo alaninaminotransferázy (ALT) vyšších než trojnásobek horního limitu normy.

Hodnoty jaterních aminotransferáz musejí být měřeny

- před začátkem terapie přípravkem Bosentan Mylan
- v měsíčních intervalech po celou dobu trvání léčby bosentanem
- 2 týdny po každém zvýšení dávkování

Zvýšené výsledky měsíčních jaterních testů nevylučují léčbu přípravkem Bosentan Mylan. Níže uvedená tabulka poskytuje doporučení k léčbě pacientů se zvýšenými hodnotami jaterních testů přípravkem Bosentan Mylan:

DOPORUČENÍ PŘI ZVÝŠENÍ HODNOT ALT/AST	
Hodnoty ALT/AST	Doporučení pro další terapii a kontrolu
> 3násobek a ≤ 5násobek HLN*	Potvrďte výsledek jiným jaterním testem. Pokud jsou hodnoty potvrzeny, je třeba individuálně rozhodnout o pokračování podávání přípravku Bosentan Mylan, případně se snížením dávky, nebo zastavit podávání přípravku Bosentan Mylan. Pokračujte v monitorování hladin aminotransferáz nejméně každé 2 týdny. Jestliže se hladiny aminotransferáz navrátí k hodnotám před počátkem léčby, zvažte, podle níže popsaných podmínek, pokračování v léčbě nebo znovunasazení přípravku Bosentan Mylan.

> 5násobek a ≤ 8násobek HLN	Potvrďte výsledek jiným jaterním testem. Pokud jsou hodnoty potvrzeny, ukončete terapii a monitorujte hladiny aminotransferáz nejméně každé 2 týdny. Jestliže se hladiny aminotransferáz navrátí k hodnotám před počátkem léčby, zvažte, podle níže popsaných podmínek, znovuzahájení léčby přípravkem Bosentan Mylan.
> 8násobek HLN	Terapie musí být ukončena a není možné uvažovat o obnovení léčby přípravkem Bosentan Mylan.

V případě přidružených klinických příznaků poškození jater, tj. nauzey, zvracení, horečky, abdominálních bolestí, ikteru, neobvyklé únavy nebo letargie, příznaků podobných chřipce (artralgie, myalgie, horečka) **musí být terapie ukončena a nesmí se znovu zahájit.**

*HLN = horní limit normy

Znovuzahájení terapie

Znovuzahájení terapie přípravkem Bosentan Mylan se doporučuje jen tehdy, jestliže potenciální přínos této terapie převažuje nad možnými riziky a jsou-li hodnoty jaterních aminotransferáz v rozmezí hodnot před zahájením léčby. Doporučuje se porada s hepatologem. Znovuzahájení terapie musí být provedeno dle doporučení v bodu 4.2 Souhrnu údajů o přípravku.

Po znovuzahájení terapie se musejí hodnoty aminotransferáz zkontrolovat do 3 dnů po obnovení terapie, potom znovu po dalších 2 týdnech a pak podle pokynů uvedených v předchozím textu.

Bosentan a koncentrace hemoglobinu

Terapie přípravkem Bosentan Mylan byla spojena se snížením koncentrace hemoglobinu v závislosti na velikosti dávky.

Doporučuje se kontrolovat koncentraci hemoglobinu

- před zahájením terapie
- v měsíčních intervalech během prvních 4 měsíců terapie
- poté čtvrtletě

Pokud se objeví klinicky relevantní snížení koncentrace hemoglobinu, je zapotřebí další vyšetření a zvážení možných příčin a potřeby specifické léčby.

Bosentan a interakce s dalšími léčivými přípravky