

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

Léčba přípravkem Stayveer (bosentan) – informace pro zdravotnické pracovníky

Souhrn důležitých informací pro použití přípravku Stayveer®

Soubor obsahuje důležité informace pro Vás a pro správné informování Vašich pacientů, kterých je nutno dbát při použití přípravku Stayveer®:

1. SPC přípravku Stayveer®
2. Léčba přípravkem Stayveer® (informační brožura pro zdravotnické pracovníky a informační brožura pro pacienty)
3. Připomínková karta pacienta

Předtím, než předepíšete přípravek Stayveer® jakémukoli pacientovi, přečtěte si prosím pečlivě příslušný Souhrn údajů o přípravku (SPC). Pokud zamýšlíte předepsat přípravek Stayveer®, předejte prosím pacientovi Informační brožuru pro pacienta a Připomínkovou kartu pacienta.

Důležité informace o terapii přípravkem Stayveer® (bosentan)

Terapeutické indikace

Bosentan 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 (idiopatické a familiární) PAH
- PAH sekundární při sklerodermii bez signifikantního intersticiálního plicního onemocnění
- PAH sdružené s vrozeným levo-pravým zkratem a Eisenmengerovým syndromem

Bylo prokázáno jisté zlepšení u nemocných s PAH funkční klasifikace II WHO .

Stayveer® je též indikován pro snížení počtu nových vředů na prstech u pacientů se systémovou sklerózou a pokračující vředovou chorobou prstů.

Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku
- Střední až těžké poškození jater tj. Child-Pugh klasifikace B nebo C
- Výchozí hodnoty jaterních aminotransferáz, tj. aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo alaninaminotransferázy (ALT) třikrát vyšší než horní limit normálu
- Souběžné užívání cyklosporinu A
- Těhotenství
- Ženy v reprodukčním věku, které neužívají spolehlivé metody kontracepce

Terapie přípravkem Stayveer® může být zahájena pouze tehdy, pokud je systémový krevní tlak vyšší než 85 mmHg.

Varování a zvláštní opatření k bezpečnému použití

Verze: 2

Schváleno SÚKL: 05/2019

Při použití přípravku Stayveer® je nutno věnovat pozornost těmto bodům:

- kontrola funkce jater
- kontraindikace těhotenství a používání vhodných kontracepčních metod (nestačí samotná hormonální kontraceptiva)
- na velikosti dávky závislé mírné snížení koncentrace hemoglobinu
- retence tekutin u pacientů s PAH a průvodní levostrannou srdeční nedostatečností
- souběžné použití jiných léčiv

Kontrola funkce jater

Doporučení ke kontrolám hodnot jaterních aminotransferáz

- Hodnoty jaterních aminotransferáz se musejí změřit před začátkem terapie, a potom kontrolovat vždy jednou měsíčně.
- Navíc se hodnoty jaterních aminotransferáz musejí změřit za 2 týdny po každém zvýšení dávkování.
- Stayveer® je kontraindikován, jestliže už před zahájením terapie jsou zvýšeny hodnoty jaterních aminotransferáz na více než trojnásobek horní hranice normálu (HLN).

Zvýšení hodnot jaterních enzymů - klinické zkušenosti

Zvýšení hodnot jaterních aminotransferáz, tj. aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo alaninaminotransferázy (ALT) je závislé na dávce. Změny hodnot jaterních enzymů se obvykle vyskytly v prvních 26 týdnech terapie, ale mohou se vyskytnout i později během léčby.

Doporučení při zvýšení hodnot ALT/AST

Hodnoty ALT*/AST*

Doporučení pro další terapii a kontrolu

> 3násobek a ≤ 5násobek HLN*	Potvrďte jiným jaterním testem pokud jsou hodnoty potvrzeny, je třeba individuálně rozhodnout o pokračování podávání přípravku Stayveer, případně se snížením dávky, nebo zastavit podávání přípravku Stayveer. Pokračujte v monitorování hladin aminotransferáz nejméně každé 2 týdny. Jestliže se hladiny aminotransferáz navrátí k hodnotám před počátkem léčby, zvažte, podle níže popsáných podmínek, pokračování v léčbě nebo znovunasazení přípravku Stayveer.
> 5násobek a ≤ 8násobek HLN*	Potvrďte 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 popsáných podmínek, znovuzahájení léčby přípravkem Stayveer.

> 8násobek HLN*

Terapie musí být ukončena a není možné uvažovat o obnovení léčby přípravkem Stayveer.

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.**

Ukončení terapie

S náhlým ukončením terapie přípravkem Stayveer existují pouze omezené zkušenosti. Nebyl pozorován žádný důkaz pro akutní "rebound" efekt. Aby se však zamezilo možnému výskytu klinického zhoršení v důsledku potenciálního "rebound" efektu, má se zvážit postupné snižování dávky (polovina dávky po dobu 3 až 7 dnů) a zintenzivněné sledování. Pokud se rozhodne o ukončení léčby přípravkem Stayveer, je třeba tak učinit postupně se současným zaváděním alternativního způsobu léčby.

Znovuzahájení terapie

Znovuzahájení terapie přípravkem Stayveer® 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.

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.

Kontraindikace těhotenství a používání spolehlivých kontracepčních metod

- Stayveer® je kontraindikován během těhotenství. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Ačkoli potenciální riziko pro člověka není známo, na základě preklinických výzkumů se Stayveer® musí pokládat za lék potenciálně teratogenní pro člověka.
 - Před zahájením léčby bosentanem u žen v reprodukčním věku je nutno ověřit, že žena není těhotná, poučit ji o spolehlivých metodách antikoncepce a zahájit spolehlivou antikoncepci.
 - Pacientky a předepisující lékaři si musí být vědomi toho, že vzhledem k možným farmakokinetickým interakcím **může Stayveer® způsobit neúčinnost hormonální antikoncepce**. Proto ženy v reprodukčním věku nesmějí užívat hormonální antikoncepční prostředky (včetně perorálních, injekčních, transdermálních a implantačních forem) jako jediný způsob antikoncepce. Pacientky **musí navíc používat ještě další spolehlivou metodu - bariérovou formu antikoncepce** – jako je kondom, diafragma nebo vaginální houba.

- Vzhledem k možnému selhání hormonální antikoncepce během léčby přípravkem Stayveer® a při zvážení rizika, že se plicní hypertenze závažně zhorší v průběhu těhotenství, se během terapie přípravkem Stayveer® doporučuje **provádění těhotenských testů každý měsíc**, aby se umožnilo časně zjištění těhotenství.
- Ženy, které otěhotní během terapie přípravkem Stayveer®, musejí být informovány o potenciálním riziku pro plod.

Kontrola koncentrace hemoglobinu

- Terapie bosentanem byla spojena se snížením koncentrace hemoglobinu, v závislosti na velikosti dávky.
- V placebem kontrolovaných studiích nebyla snížení hladiny hemoglobinu v souvislosti s bosentanem progresivní a stabilizovala se po prvních 4-12 týdnech terapie.
- Doporučuje se kontrolovat koncentraci hemoglobinu před zahájením terapie, v měsíčních intervalech během prvních 4 měsíců terapie, a potom čtvrtletně.

Souběžné použití jiných léčiv

Je známa široká škála interakcí bosentanu se substráty, induktory a inhibitory isoenzymů CYP3A4 a CYP2C9 cytochromu P450.

Bosentan je induktor isoenzymů CYP2C9 a CYP3A4 cytochromu P450. V důsledku toho budou při současném podání přípravku Stayveer® plazmatické koncentrace látek metabolizovaných těmito isoenzymy sníženy. Při zahájení, změně dávky nebo ukončení souběžné léčby přípravkem Stayveer® může být nutná úprava dávky přípravků obsahujících tyto látky.

Současné podávání Stayveer® 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**.

Vzhledem k riziku zvýšení jaterních aminotransferáz **nemá být bosentan podáván současně s glibenklamidem**. U pacientů u nichž je indikována perorální antidiabetická léčba má být zvolen přípravek s jinou léčivou látkou.

Současné podávání bosentanu s flukonazolem se nedoporučuje. Ačkoli to nebylo studováno, může tato kombinace vést k velkému zvýšení plazmatické koncentrace bosentanu.

Souběžné podávání bosentanu s rifampicinem se nedoporučuje. Při současném podávání s rifampicinem se očekává výrazné snížení účinku bosentanu.

Při současném podávání bosentanu se sildenafilem se doporučuje zvýšená opatrnost.

Při současném podávání s **lopinavirem + ritonavirem**, nebo s jinými ritonavirem potencovanými inhibitory proteáz je nutné **monitorovat** 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 přípravku **bosentanu a takrolimu nebo sirolimu** se nedoporučuje, může dojít ke snížení koncentrace takrolimu a sirolimu.

Postup při retenci tekutin

- Doporučuje se, aby pacienti byli sledováni se zaměřením na známky retence tekutin (např. přibývání na váze), zejména trpí-li souběžnou vážnou systolickou dysfunkcí. Vyskytnou-li se takové známky, doporučuje se zahájit terapii diuretiky nebo zvýšit dávkování již zavedené diuretické farmakoterapie.
- Před zahájením terapie přípravkem Stayveer je u pacientů se známkami retence tekutin nutno zvážit podání diuretik.

Hlášení nežádoucích účinků léčivého přípravku Stayveer®

Jakékoliv **podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek** a jiné skutečnosti závažné pro zdraví **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, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz

Tato informace může být také hlášena společnosti Janssen e-mailem na: farmakovigilance@its.jnj.com nebo telefonem na +420 227 012 227. Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku (SPC), který je dostupný na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>).

Janssen-Cilag s. r. o., Walterovo náměstí 329/1, 158 00, Praha 5 – Jinonice, Tel: +420 227 012 227, fax: +420 227 012 333; E-mail: infocz@its.jnj.com; www.janssen.cz

Verze: 2

Schváleno SÚKL: 05/2019