

Informasjon til helsepersonell om Bosentan Sandoz 62,5 mg og 125 mg filmdrasjerte tabletter

Før du forskriver Bosentan Sandoz til pasienter, les nøye igjennom preparatomtalen til det aktuelle legemidlet.

Hvis du har til hensikt å forskrive Bosentan Sandoz, skal du gi pakningsvedlegget og påminnelseskortet for pasienter til pasienten.

Indikasjoner

Bosentan Sandoz er indisert til **behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) for å forbedre treningskapasiteten og symptomer hos pasienter med WHO funksjonsklasse III.**

Effekten er vist ved:

- Primær (idiopatisk og arvelig) pulmonal arteriell hypertensjon (PAH)
- Pulmonal arteriell hypertensjon sekundært til skleroderma uten signifikant interstitiell pulmonal lidelse
- Pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) forbundet med medfødte systemisk-til-pulmonal shunter og Eisenmengers fysiologi

En viss bedring er også vist hos pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon WHO funksjonsklasse II. Bosentan Sandoz er også indisert for å redusere antall nye digitale sår hos pasienter med systemisk sklerose og aktiv digitalsår lidelse.

Bosentan Sandoz og graviditet

Bosentan Sandoz er teratogent hos dyr. Det finnes ingen pålitelige data fra bruk av bosentan hos gravide kvinner. Mulig risiko for mennesker er fremdeles ukjent. I tilfelle av graviditet, bør pasienten informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

- **Bruk hos gravide kvinner er kontraindisert**
- Før oppstart av behandling med bosentan hos kvinner i fertil alder bør **graviditet utelukkes**, relevante **råd om sikre prevensjonsmetoder** gis og bruk av sikker prevensjon startes.
- Pasienter og forskrivere må være oppmerksomme på at Bosentan Sandoz, på grunn av mulige farmakokinetiske interaksjoner, **kan gjøre hormonelle prevensjonsmidler ineffektive**. Derfor må kvinner i fertil alder ikke bruke hormonelle prevensjonsmidler (inkludert former som tas peroralt eller transdermalt, som injiseres eller implanteres) som eneste prevensjonsmetode, men **må bruke en ekstra eller alternativ sikker prevensjonsmetode**.
- På grunn av mulig svikt av hormonell prevensjon ved behandling med bosentan og med tanke på risiko for alvorlig forverring av pulmonal hypertensjon under graviditet, **anbefales månedlige graviditetstester under behandlingen med bosentan** for tidlig påvisning av graviditet.

Merk at det forekommer en interaksjon med hormonell prevensjon og Bosentan Sandoz, og derfor er det **nødvendig å bruke en barrieremetode** – f.eks. kvinnekondom, pessar, p-pute, eller at mannlig partner må bruke kondom.

Bosentan og hepatotoksistet

Bosentan Sandoz er hepatotoksisk.

Bosentan bør ikke brukes ved Child-Pugh-klasse B eller C, dvs. moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Bosentan skal ikke anvendes når baselineverdier av leveraminotransferaser, dvs. aspartataminotransferaser (ASAT) og/eller alaninaminotransferaser (ALAT) er 3 ganger høyere enn øvre normalgrense.

Leveraminotransferaser må måles

- før behandlingen innledes
- deretter hver måned gjennom hele behandlingsperioden med Bosentan Sandoz
- 2 uker etter eventuelle doseøkninger

Nøye overvåking og dosejustering er påkrevet hvis nivåene stiger over 3 x øvre normalgrense (ULN)

Anbefalinger ved høye nivåer av ALAT/ASAT:

- | | |
|------------------|---|
| > 3 og ≤ 5 × ULN | Resultatet bør bekreftes med en andre leverfunksjonstest; hvis bekreftet, bør det tas en beslutning på individuell basis om å fortsette med Bosentan Sandoz, eventuelt med redusert dose, eller seponere behandlingen med Bosentan Sandoz. Overvåking av aminotransferasenivåene bør fortsette minst hver 2. uke. Hvis aminotransferasenivåene går tilbake til verdiene som ble målt før behandlingen startet, skal det vurderes om behandlingen med Bosentan Sandoz skal fortsettes eller gjenopptas, som beskrevet nedenfor. |
| > 5 og ≤ 8 × ULN | Resultatet bør bekreftes med en andre leverfunksjonstest; hvis bekreftet, bør behandlingen seponeres og aminotransferasenivåene kontrolleres minst hver 2. uke. Dersom aminotransferasenivåene går tilbake til verdiene som ble målt før behandlingen startet, skal det vurderes om behandlingen med Bosentan Sandoz skal gjenopptas, som beskrevet nedenfor. |
| > 8 × ULN* | Behandlingen må seponeres, og gjenopptagelse av Bosentan Sandoz skal ikke overveies |

Ved ledsagende kliniske symptomer på leverskade, f.eks. kvalme, oppkast, feber, abdominale smerter, gulstott, uvanlig letargi eller fatigue, influensaliknende syndrom (artralg, myalgi, feber), må behandlingen seponeres og gjenopptagelse av Bosentan Sandoz skal ikke vurderes.

Gjenopptagelse av behandling

Gjenopptagelse av behandling med Bosentan Sandoz skal kun overveies dersom den potensielle nytten ved behandling med Bosentan Sandoz oppveier den potensielle risikoen, og når leveraminotransferasenivåene er innenfor verdiene som ble målt før behandlingen startet. Det anbefales å søke veiledning hos en leverspesialist. Gjenopptagelsen må følge retningslinjene som er angitt under dosering og administrasjonsmåte i preparatomtalen. **Aminotransferasenivåer må da kontrolleres innen 3 dager etter gjenopptagelse, gjentas etter 2 uker, og deretter i henhold til anbefalingene ovenfor.**

Bosentan og hemoglobinkonsentrasjon

Behandling med bosentan har vært forbundet med **doserelaterte reduksjoner** av hemoglobinkonsentrasjonen

Det anbefales at hemoglobinkonsentrasjonene sjekkes

- før behandlingen innledes
- hver måned i løpet av de første 4 månedene, og deretter kvartalsvis.

Hvis det oppstår en klinisk relevant reduksjon av hemoglobinkonsentrasjon, skal man utføre videre

evaluering og utredning for å bestemme årsaken og behovet for spesifikk behandling.

Bosentan og interaksjoner med andre legemidler

En lang rekke interaksjoner med Bosentan Sandoz og substrater, induktorer eller hemmere av cytokrom P450, isoenzymene VYP3A4 og CYP2C9 er kjent.

Bosentan er en induktor av CYP450-isoenzymene CYP2C9 og CYP3A4. Plasmakonsentrasjonene av substanser som metaboliseres av disse isoenzymene vil dermed reduseres ved samtidig administrasjon av Bosentan Sandoz, og effekten kan bli endret. Det kan være nødvendig å justere dosen av disse legemidlene etter initiering, doseendring eller seponering av samtidig behandling med Bosentan Sandoz.

Samtidig administrasjon av Bosentan Sandoz og ciklosporin A er kontraindisert.

Samtidig administrasjon av Bosentan Sandoz 125 mg to ganger daglig i 7 dager og en enkeltdose av et **oralt prevensjonsmiddel** inneholdende noretisteron 1 mg + etinyløstradiol 35 mikrogram reduserte AUC for noretisteron og etinyløstradiol med henholdsvis 14 % og 31 %. Derfor blir hormonbaserte prevensjonsmidler alene, uansett administrasjonsmåte, **ikke betraktet som sikre prevensjonsmetoder**.

Bosentan Sandoz skal ikke brukes samtidig med glibenklamid på grunn av risikoen for økte leveraminotransferasenivåer. Det bør anvendes et annet antidiabetisk legemiddel hos pasienter der antidiabetisk behandling er indisert.

Samtidig bruk av Bosentan Sandoz og flukonazol anbefales ikke. Selv om dette ikke er studert, kan denne kombinasjonen føre til økte plasmakonsentrasjoner av bosentan.

Samtidig administrasjon av Bosentan Sandoz og rifampicin anbefales ikke. Det kan forventes en signifikant redusert effekt av bosentan når det administreres samtidig med rifampicin.

Det anbefales **forsiktighet ved** samtidig administrasjon av Bosentan Sandoz og **sildenafil**.

Ved samtidig administrasjon med **lopinavir+ritonavir** eller andre proteasehemmere som er forsterket med ritonavir, **bør man overvåke** pasientens tolerabilitet overfor Bosentan Sandoz. Det kan ikke gis noen spesifikke anbefalinger med tanke på **andre tilgjengelige antiretrovirale midler** på grunn av mangel på data. Det er viktig å understreke at på grunn av den markerte levertoksisiteten til **nevirapin**, som kan ha en tilleggseffekt på bosentans levertoksisitet, anbefales ikke denne kombinasjonen.

Samtidig administrasjon av takrolimus eller sirolimus og Bosentan Sandoz tilrådes ikke.

Samtidig bruk av Bosentan Sandoz kan redusere plasmanivåene av takrolimus og sirolimus.

v.3 2016/01