

## Perfil de segurança- diminuição da concentração de hemoglobina

O tratamento com bosentano tem sido associado a reduções, na **concentração da hemoglobina dependentes da dose**.

As reduções na concentração da hemoglobina relacionadas com bosentano, em estudos controlados com placebo, não foram progressivas e estabilizaram após as primeiras 4 a 12 semanas de tratamento.

Devem avaliar-se os níveis de concentração da hemoglobina:

- antes do início do tratamento
- uma vez por mês, durante os primeiros 4 meses
- de três em três meses, a partir daí

## Perfil de segurança- interação importante

Bosentano é um indutor das isoenzimas do citocromo P450 (CYP), CYP2C9 e CYP3A4.

Consequentemente, as concentrações plasmáticas das substâncias metabolizadas por estas isoenzimas estarão diminuídas com a administração concomitante de bosentano.

Bosentano é metabolizado por CYP2C9 e CYP3A4. A inibição destas isoenzimas pode aumentar a concentração plasmática de bosentano.

- a administração concomitante de bosentano e ciclosporina A (um inibidor da calcineurina) está contraindicada
- bosentano pode tornar os contraceptivos hormonais ineficazes devido a potenciais interações farmacocinéticas

Os profissionais de saúde devem notificar qualquer suspeita de reação adversa associada à utilização de Bosentano Zentiva ao INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., ou Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda., através dos seguintes contactos:

INFARMED, I.P.

Formulário online do Portal RAM disponível no sítio do INFARMED, I.P. em <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage> (preferencialmente) ou para

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil, 53

1749-004 Lisboa

Telefone: 21 798 71 40/41

Fax: 21 798 73 97

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

Ou para o Titular de Autorização de Introdução no Mercado, através dos seguintes contactos:

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Empreendimento Lagoas Park

Edifício 7- 3º Piso 2740-244 Porto Salvo

Telefone: 21 358 94 00

Fax: 21 358 96 09

E-mail: [PT-farmacovigilancia@sanofi.com](mailto:PT-farmacovigilancia@sanofi.com)

Para informação adicional, por favor consultar o RCM do bosentano, enviado em anexo.

# Guia para o prescritor com informação importante de segurança Bosentano Zentiva



## Introdução

Este documento vem resumir a informação de segurança importante que deve conhecer sobre o bosentano. Os prescritores de bosentano devem conhecer os riscos associados ao tratamento, incluindo os riscos de hepatotoxicidade, teratogenicidade, diminuição da concentração da hemoglobina e interações importantes. Antes de prescrever bosentano, deve estar familiarizado com o conteúdo deste guia educacional e Resumo das Características do Medicamento (RCM).

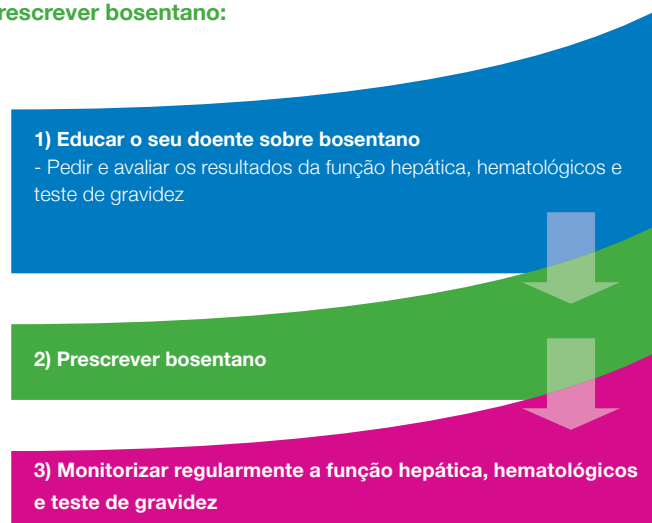
## Indicação

Bosentano Zentiva está indicado no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) a fim de melhorar a capacidade ao exercício e sintomatologia dos doentes em classe III da OMS. Foi comprovada a eficácia em:

- HAP primária (idiopática e hereditária)
- HAP secundária à esclerodermia sem doença pulmonar intersticial significativa
- HAP associada a shunts sistémico-pulmonares congénitos e síndrome de Eisenmenger

Foram também demonstradas algumas melhorias em doentes com HAP em classe funcional II da OMS (ver RCM).

## Plano para prescrever bosentano:



## Perfil de segurança-gravidez

Estudos feitos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (teratogenicidade, embriotoxicidade). Bosentano está contraindicado na gravidez.

Em mulheres com potencial para engravidar, antes de iniciar o tratamento com bosentano deve:

- confirmar a ausência de gravidez
- prestar aconselhamento adequado sobre métodos de contraceção fiáveis
- iniciar contraceção fiável.

Doentes e prescritores devem ter em atenção que, devido a potenciais interações farmacocinéticas, o bosentano pode tornar os contraceptivos hormonais ineficazes. Por isso, as mulheres com potencial para engravidar não devem utilizar contraceptivos hormonais (incluindo as formas oral, injetável, transdérmica ou implantável) como método isolado de contraceção, devendo utilizar um método de contraceção fiável adicional ou alternativo.

**São recomendados testes de gravidez mensais durante o tratamento com bosentano para permitir a deteção precoce de gravidez.**

## Perfil de segurança- compromisso da função hepática

Bosentano é **hepatotóxico** e está contraindicado em doentes com compromisso hepático moderado a grave, i.e., Child-Pugh classe B ou C.

Os aumentos de transaminases hepáticas, isto é, de aspartato aminotransferase e de alanina aminotransferase (AST/ALT), associados ao bosentano dependem da dose.

Regra geral as alterações observadas nas enzimas hepáticas ocorreram dentro das primeiras 26 semanas de tratamento, mas também podem ocorrer tardiamente, durante o tratamento.

É necessário medir os níveis das transaminases hepáticas:

- antes de se iniciar o tratamento com bosentano
- subsequentemente, de mês a mês, durante o tratamento
- 2 semanas após qualquer aumento de dose

Recomendações em caso de subida dos níveis de ALT/AST

$> 3 \text{ e } \leq 5 \times \text{LSN}$

Confirmar através de outra análise hepática. Caso se confirme esta subida, deve ser tomada uma decisão individualizada no sentido, ou de se continuar com bosentano, possivelmente numa dose reduzida, ou de se interromper a administração de bosentano. Continuar a monitorizar os níveis das transaminases pelo menos de 2 em 2 semanas. Caso os níveis das transaminases voltem aos valores pré-tratamento, considerar a possibilidade de continuar ou de voltar a introduzir bosentano.

$> 5 \text{ e } \leq 8 \times \text{LSN}$

Confirmar através de outra análise hepática. Caso se confirme esta subida, interromper o tratamento e monitorizar os níveis das transaminases pelo menos de 2 em 2 semanas. Caso os níveis das transaminases voltem aos níveis medidos antes do tratamento, considerar a possibilidade de voltar a introduzir bosentano.

$> 8 \times \text{LSN}$

Deve interromper-se o tratamento, não sendo possível voltar a introduzir bosentano.

Também caso se verifiquem manifestações clínicas associadas a lesões hepáticas, tais como náuseas, vómitos, febre, dor abdominal, icterícia, letargia ou fadiga invulgares, ou sintomas gripais (artralgias, mialgias e febre), deve interromper-se o tratamento, não sendo possível voltar a introduzir bosentano.

LSN= Limite Superior dos Valores Normais