

UPUTSTVO ZA LEK

Cardisteps[®], film tableta, 62,5 mg
Pakovanje: blister, 4 x 14 film tableta

Cardisteps[®], film tableta, 62,5 mg
Pakovanje: blister, 6 x 10 film tableta

Cardisteps[®], film tableta, 125 mg
Pakovanje: blister, 4 x 14 film tableta

Cardisteps[®], film tableta, 125 mg
Pakovanje: blister, 6 x 10 film tableta

Proizvođač: **BALKANPHARMA-DUPNITSA AD**

Adresa: **3, Samokovsko Shosse Str., Dupnitsa, Bugarska**

Podnosilac zahteva: **ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD**

Adresa: **Đorđa Stanojevića 12, Beograd**

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (125mg)
Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (125mg)

Cardisteps[®], 62,5mg, film tablete
Cardisteps[®], 125mg, film tablete

bosentan

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Cardisteps i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Cardisteps
3. Kako se upotrebljava lek Cardisteps
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Cardisteps
6. Dodatne informacije

1. ŠTA JE LEK CARDISTEPS I ČEMU JE NAMENJEN

Lek Cardisteps, film tablete, sadrži bosentan koji blokira prirodno prisutan hormon endotelin-1 (ET-1), koji dovodi do sužavanja krvnih sudova. Dakle, lek Cardisteps dovodi do proširenja krvnih sudova a pripada grupi lekova koji se nazivaju „antagonisti receptora za endotelin”.

Lek Cardisteps se koristi za lečenje:

- **Plućne arterijske hipertenzije (PAH):** PAH je bolest koju karakteriše teško suženja krvnih sudova u plućima što dovodi do visokog krvnog pritiska u krvnim sudovima (plućnim arterijama) koje odvođe krv iz srca u pluća. Ovaj pritisak smanjuje količinu kiseonika koja može dospeti u krvotok u plućima što otežava fizičku aktivnost. Lek Cardisteps širi plućne arterije, čime olakšava srcu da pumpa krv kroz njih. Na taj način snižava krvni pritisak i ublažava simptome.

Lek Cardisteps se koristi u lečenju pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) klase III kako bi se poboljšalo podnošenje fizičkog opterećenja (mogućnost izvođenja fizičkih aktivnosti) i simptomi. „Klasa“ odražava ozbiljnost bolesti: „klasa III“ podrazumeva značajna ograničenja fizičke aktivnosti. Neka poboljšanja su takođe pokazana kod pacijenata sa PAH klase II. „Klasa II“ podrazumeva blago ograničenje fizičke aktivnosti. PAH za koju je lek Cardisteps indikovano može biti:

- primarna (uzrok nije poznat ili porodična);
- izazvana sklerodermijom (takođe poznato kao sistemska skleroza, bolest gde postoji abnormalan rast vezivnog tkiva koje podržava kožu i druge organe);
- izazvana kongenitalnim (urođenim) srčanim manama sa šantovima (abnormalni prolazi) što dovodi do abnormalnog protoka krvi kroz srce i pluća (krv ne protiče kroz srce i pluća kako bi normalno trebalo).
- **Ulkusa na prstima** (rane na prstima ruku i nogu) kod odraslih pacijenata sa stanjem koje se naziva sklerodermija. Lek Cardisteps smanjuje broj novih ulkusa na prstima ruku i nogu.

2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO UZMETE LEK CARDISTEPS

Lek Cardisteps ne smete koristiti:

- **ako ste alergični na bosentan** ili na bilo koju drugu pomoćnu supstancu leka Cardisteps (navedenih u odeljku 6)
- **ako imate problema sa jetrom** (obratite se svom lekaru)
- **ako ste trudni, ili biste mogli da zatrudnite** zato što ne koristite pouzdane metode kontracepcije. Molimo Vas da pročitate informacije u delu „Kontraceptivi” i „Primena drugih lekova”.
- **ako uzimate ciklosporin A** (koristi se nakon presađivanja ili za lečenje psorijaze).

Ukoliko se bilo šta od navedenog odnosi na Vas, obratite se svom lekaru.

Kada uzimate lek Cardisteps, posebno vodite računa:

Testiranja koja će lekar da izvrši pre lečenja:

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (125mg)
Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (125mg)

Testovi koje će Vaš lekar uraditi pre lečenja

- analiza krvi u cilju provere funkcije Vaše jetre
- analiza krvi u cilju provere anemije (nizak nivo hemoglobina u krvi)
- test na trudnoću ako ste žena u reproduktivnom periodu

Kod nekih pacijenata koji uzimaju lek Cardisteps uočeni su abnormalni rezultati testova funkcije jetre i anemija (nizak nivo hemoglobina u krvi).

Testiranja koja će lekar da vrši tokom lečenja

Tokom lečenja lekom Cardisteps Vaš lekar će Vas uputiti na redovne analize krvi kako bi proverio da li je došlo do promena u funkciji Vaše jetre i nivou hemoglobina. Za sve ove testove, pogledajte informacije u *Kartici sa upozorenjima za pacijenta* (dobićete je uz lek Cardisteps). Važno je da ove testove radite redovno, dokle god koristite lek Cardisteps. Predlažemo da zabeležite datum poslednjeg rađenog testa, kao i datum sledećeg zakazanog testa u *Karticu sa upozorenjima za pacijenta*, kako ne biste zaboravili da ga uradite.

Testovi krvi za funkciju jetre

Ovi testovi se rade svakog meseca, sve dok traje lečenje lekom Cardisteps. Posle povećanja doze, potrebno je uraditi dodatno testiranje nakon 2 nedelje.

Testovi na anemiju

Ovi testovi sprovodiće se svakog meseca tokom prva 4 meseca lečenja, a zatim svaka 3 meseca posle toga, jer s obzirom na to da pacijenti koji uzimaju lek Cardisteps mogu dobiti anemiju.

Ukoliko rezultati nisu zadovoljavajući, lekar može da Vam smanji dozu leka, prekine lečenje lekom Cardisteps ili da sprovede dodatna ispitivanja radi utvrđivanja uzroka.

Deca i adolescenti

Lek Cardisteps se ne preporučuje kod pedijatrijskih pacijenata sa sistemskom sklerozom i postojećim ulkusima na prstima. Videti takođe odeljak 3. *Kako se upotrebljava lek Cardisteps*.

Primena drugih lekova

Kažite svom lekaru ili farmaceutu ako uzimate, ili ste donedavno uzimali bilo koji drugi lek, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta. Posebno je važno da kažete svom lekaru ukoliko uzimate:

- Ciklosporin A (lek koji se koristi posle transplantacije i za lečenje psorijaze), koji ne sme da se koristi zajedno sa lekom Cardisteps.
- Sirolimus ili takrolimus, koji su lekovi koji se koriste posle transplantacije jer se ne preporučuje da se koriste zajedno sa lekom Cardisteps.
- Glibenklamid (za lečenje šećerne bolesti), rifampicin (za lečenje tuberkuloze), flukonazol (za lečenje gljivičnih infekcija) ili nevirapin (za lečenje HIV infekcije) jer se ne preporučuje da se ovi lekovi koriste zajedno sa lekom Cardisteps.
- Druge lekove za lečenje HIV infekcije, jer to može da iziskuje posebno praćenje ako se koriste zajedno sa lekom Cardisteps.
- Hormonska sredstva za kontracepciju koja nisu efikasna kao jedina metoda kontracepcije kada koristite lek Cardisteps. Uz lek Cardisteps dobićete *Karticu sa upozorenjima za pacijenta* koju treba pažljivo da

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (62.5mg)

Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (62.5mg)

Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (125mg)

Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (125mg)

pročitajte. Vaš lekar i/ili ginekolog će utvrditi kontracepciju prikladnu za Vas.

Primena leka Cardisteps u periodu trudnoće i dojenja

Nemojte da koristite lek Cardisteps ukoliko ste trudni ili planirate trudnoću!

Testovi na trudnoću

Lek Cardisteps može naškoditi nerođenom detetu začetom pre početka ili tokom lečenja. Ukoliko ste žena u reproduktivnom periodu, lekar će Vas zamoliti da uradite test na trudnoću pre terapije, kao i u redovnim intervalima tokom trajanja terapije lekom Cardisteps.

Kontraceptivi

Ako postoji mogućnost da zatrudnite, koristite pouzdan oblik kontrole rađanja (kontracepcije) dok uzimate lek Cardisteps. Vaš lekar ili ginekolog će Vas posavetovati o pouzdanim metodama kontracepcije tokom uzimanja leka. Lek Cardisteps može da učini hormonska sredstva za kontracepciju (npr. ona koja se uzimaju oralno, ubrizgavanjem, ugradnjom ili kožne flastere) neefikasnim, i zato ova metoda nije pouzdana kada se koristi sama. Iz tog razloga je neophodno da, ako koristite hormonska sredstva za kontracepciju, koristite i metodu fizičke barijere (npr. kondom za primenu kod žene, dijafragmu, kontraceptivni sunđer, ili Vaš partner mora takođe koristiti kondom). Uz lek Cardisteps dobićete *Karticu sa upozorenjima za pacijenta*. Potrebno je da je popunite i odnesete svom lekaru prilikom sledeće posete, kako bi on ili ginekolog mogao da proceni da li je potrebno da koristite dodatnu ili drugu pouzdanu metodu kontracepcije. Preporučuju se mesečni testovi na trudnoću dok uzimate lek Cardisteps ukoliko ste u reproduktivnom periodu.

Recite odmah svom lekaru ako zatrudnite dok uzimate lek Cardisteps, ili ako planirate da zatrudnite u bliskoj budućnosti.

Dojenje

Odmah **recite svom lekaru ukoliko dojite**. Savetuje se da prekinete sa dojenjem ako Vam je propisan lek Cardisteps, jer nije poznato da li lek prelazi u majčino mleko.

Plodnost

Kod muškaraca koji koriste lek Cardisteps može da dođe do smanjenja broja spermatozoida. Ne može da se isključi mogućnost da to utiče na Vašu sposobnost da imate dete. Ukoliko imate bilo kakvih pitanja ili ste zabrinuti zbog toga, obratite se svome lekaru.

Uticaj leka Cardisteps na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama

Lek Cardisteps nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, lek Cardisteps može izazvati hipotenziju (sniženje Vašeg krvnog pritiska) što može učiniti da osećate vrtoglavicu i uticati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Zato, ako osećate vrtoglavicu dok uzimate lek Cardisteps, nemojte da vozite ili da rukujete mašinama ili alatima.

3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK CARDISTEPS

Lečenje lekom Cardisteps treba započeti i pratiti jedino lekar sa iskustvom u lečenju PAH ili sistemske skleroze. Lek Cardisteps uzimajte uvek tačno onako kako vam je to objasnio Vaš lekar. Ako niste sasvim sigurni,

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (125mg)
Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (125mg)

proverite sa svojim lekarom ili farmaceutom.

Preporučena doza

Odrasli

Lečenje kod odraslih obično počinje dozom od 62,5 mg dva puta dnevno (ujutru i uveče) tokom prve 4 nedelje, a nakon toga će Vam lekar obično savetovati da uzmete tabletu od 125 mg dva puta dnevno, u zavisnosti od toga kako reagujete na lek Cardisteps.

Deca i adolescenti

Preporuka za dozu kod dece postoji samo za PAH. Kod dece od 1 godine i starije, lečenje lekom Cardisteps obično počinje sa 2 mg/kg telesne mase dva puta dnevno (ujutru i uveče). Vaš lekar će Vas savetovati u vezi doziranja.

Ukoliko imate utisak da lek Cardisteps suviše jako ili suviše slabo deluje, porazgovarajte sa svojim lekarom da biste utvrdili da li je potrebno promeniti Vašu dozu.

Kako uzeti lek Cardisteps

Tablete treba progutati sa vodom (ujutru i uveče). Tablete mogu da se uzimaju sa hranom ili bez nje.

Ako ste uzeli više leka Cardisteps nego što je trebalo

Ako uzmete više tableta nego što Vam je rečeno da uzmete, odmah se obratite svom lekaru.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Cardisteps

Ako zaboravite da uzmete lek Cardisteps, uzmite dozu čim se setite, a zatim nastavite da uzimate svoje tablete u uobičajeno vreme. Ne uzimajte duplu dozu da biste nadoknadili zaboravljene tablete.

Ako naglo prestanete da uzimate lek Cardisteps

Nagli prekid lečenja može dovesti do pogoršanja simptoma. Ne prekidajte uzimanje leka Cardisteps osim ukoliko Vam tako ne kaže lekar. Lekar će verovatno da Vam kaže da postepeno smanjujete dozu tokom nekoliko dana pre potpunog prestanka korišćenja leka.

4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

Lek Cardisteps, kao i drugi lekovi, može da ima neželjena dejstva, mada se ona ne moraju ispoljiti kod svih.

Najozbiljnija neželjena dejstva su:

- Poremećaj funkcije jetre koja može da se javi kod više od 1 na 10 pacijenata koji koriste lek.
- Anemija (snižen nivo hemoglobina) koja može da se javi kod najviše 1 na 10 pacijenata koji koriste lek. Anemija nekada može da zahteva transfuziju krvi.

Funkcija jetre i krvna slika će se pratiti tokom terapije lekom Cardisteps (vidite odeljak 2). Važno je da redovno radite ove testove, kako Vam je odredio Vaš lekar.

Znaci koji ukazuju na nepravilan rad Vaše jetre uključuju:

- mučninu (nagon za povraćanjem)

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (62.5mg)

Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (62.5mg)

Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (125mg)

Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (125mg)

- povraćanje
- groznicu (visoku temperaturu)
- bol u stomaku (abdomenu)
- žuticu (žuta prebojenost kože i beonjača)
- tamna boju urina
- svrab kože
- letargiju ili umor (neuobičajen umor ili iscrpljenost)
- sindrom sličan gripu (bol u zglobovima i mišićima sa groznicom)

Ako primetite bilo koji od ovih znakova, **odmah recite svom lekaru!**

Druga neželjena dejstva

Veoma česta (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- Glavobolja
- Edemi (oticanje nogu i članaka ili drugi znaci zadržavanja tečnosti)

Česta (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- Pojava rumenila ili crvenilo kože
- Reakcije preosetljivosti (uključujući zapaljenje kože, svrab i osip)
- Gastroezofagealna refluksna bolest (vraćanje kiselog sadržaja iz želuca)
- Dijareja
- Sinkopa (gubitak svesti)
- Palpitacije (brzi ili nepravilni otkucaji srca)
- Nizak krvni pritisak
- Začepljenost nosa

Povremena (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- Trombocitopenija (mali broj krvnih pločica)
- Neutropenija/leukopenija (smanjen broj belih krvnih zrnaca)
- Povišene vrednosti testova funkcije jetre, sa hepatitisom (zapaljenjem jetre) uključujući moguće pogoršanje postojećeg hepatitisa i/ili žuticom (žutom prebojenošću kože ili beonjača)

Retka (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- Anafilaksa (opšta alergijska reakcija), angioedem (oticanje, najčešće predela oko očiju, usana, jezika ili grla)
- Ciroza (stvaranje ožiljaka) jetre, slabost jetre (teški poremećaj funkcije jetre)

Neželjena dejstva kod dece i adolescenata

Neželjena dejstva prijavljena kod dece lečene lekom Cardisteps ista su kao ona kod odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (62.5mg)

Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (62.5mg)

Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (125mg)

Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (125mg)

medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navđena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. KAKO ČUVATI LEK Cardisteps

Čuvati lek van domašaja i vidokruga dece!

Rok upotrebe

18 meseci.

Nemojte koristiti lek posle isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju. Rok upotrebe ističe poslednjeg dana navedenog meseca.

Čuvanje

Lek čuvati na temperaturi do 30°C.

Lekove ne treba bacati u kanalizaciju, niti kućni otpad. Pitajte svog farmaceuta kako da uklonite lekove koji Vam više nisu potrebni. Ove mere pomažu očuvanju životne sredine.

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6. DODATNE INFORMACIJE

Šta sadrži lek Cardisteps

Aktivna supstanca je bosentan, monohidrat.

Cardisteps, 62,5 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 62,5 mg bosentana (u obliku bosentan, monohidrata).

Cardisteps, 125 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 125 mg bosentana (u obliku bosentan, monohidrata).

Pomoćne supstance:

Jezgro: skrob, kukuruzni; skrob, preželatizovan; natrijum-skrobglikolat (tip A); povidon K 90; glicerol dibehenat; magnezijum-stearat.

Film obloga: Opadry® II 85F520090 Yellow, sastav: polivinilalkohol (E1203); titan-dioksid (E171);

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps®, film tablete, 56 x (62.5mg)

Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps®, film tablete, 60 x (62.5mg)

Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps®, film tablete, 56 x (125mg)

Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps®, film tablete, 60 x (125mg)

makrogol/PEG (E1521); talk; gvožđe (III)-oksid, žuti (E172); gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)

Kako izgleda lek i sadržaj pakovanja

Film tableta.

Cardisteps, 62,5 mg, film tableta

Bledožute, okrugle (prečnik oko 6,1 mm), bikonveksne, film tablete, sa utisnutom oznakom "111" na jednoj strani i "A" na drugoj strani.

Cardisteps, 125 mg, film tableta

Bledožute, kapsulastog oblika (oko 10,8 mm x 5,2 mm) bikonveksne, film tablete, sa utisnutom oznakom "117" na jednoj strani i "A" na drugoj strani.

Cardisteps 62,5 mg, pakovanje 56 film tableta:

Unutrašnje pakovanje je PVC/Aclar - Aluminijum ili PVC/Aclar/PVC-Aluminijum blister koji sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 56 film tableta) i Uputstvo za lek.

Cardisteps 62,5 mg, pakovanje 60 film tableta:

Unutrašnje pakovanje je PVC/Aclar - Aluminijum ili PVC/Aclar/PVC-Aluminijum blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 6 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lek.

Cardisteps 125 mg, pakovanje 56 film tableta:

Unutrašnje pakovanje je PVC/Aclar - Aluminijum ili PVC/Aclar/PVC-Aluminijum blister koji sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 56 film tableta) i Uputstvo za lek.

Cardisteps 125 mg, pakovanje 60 film tableta:

Unutrašnje pakovanje je PVC/Aclar - Aluminijum ili PVC/Aclar/PVC-Aluminijum blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 6 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i Proizvođač

Nosilac dozvole

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (125mg)
Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (125mg)

Proizvođač:

BALKANPHARMA-DUPNITSA AD
3, Samokovsko Shosse Str., Dupnitsa, Bugarska

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Jul, 2016.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini lekarskog recepta.

Broj i datum dozvole:

<i>Cardisteps, film tablete, 56 x (62,5mg)</i>	515-01-02556-15-001 od 19.10.2016.
<i>Cardisteps, film tablete, 60 x (62,5mg)</i>	515-01-02557-15-001 od 19.10.2016.
<i>Cardisteps, film tablete, 56 x (125mg)</i>	515-01-02558-15-001 od 19.10.2016.
<i>Cardisteps, film tablete, 60 x (125mg)</i>	515-01-02560-15-001 od 19.10.2016.

Sledeće informacije namenjene su isključivo zdravstvenim stručnjacima:**Terapijske indikacije**

Lečenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) radi poboljšanja kapaciteta za obavljanje fizičkih aktivnosti i drugih simptoma, kod pacijenata sa SZO funkcionalnom klasom III. Efikasnost je pokazana kod:

- Primarne (idiopatske i nasledne) plućne arterijske hipertenzije
- Plućne arterijske hipertenzije kao posledice sklerodermije, bez značajne intersticijalne bolesti pluća
- Plućne arterijske hipertenzije udružene sa kongenitalnim sistemsko-pulmonalnim šantom i *Eisenmenger*-ovom fiziologijom

Takođe, pokazano je da je došlo do određenih poboljšanja i kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom SZO funkcionalne klase II (videti odeljak 5.1 *Sažetka karakteristika leka*).

Lek Cardisteps je takođe indikovano za smanjenje broja novih ulkusa na prstima kod pacijenata sa sistemskom sklerozom i aktivnim ulkusima na prstima (videti odeljak 5.1 *Sažetka karakteristika leka*).

Doziranje i način primene**Način primene**

Tablete treba uzimati oralno ujutru i uveče, sa ili bez hrane. Film tablete potrebno je progutati sa vodom.

DoziranjePlućna arterijska hipertenzija

Lečenje treba da započne, i da ga prati, isključivo lekar koji ima iskustva u lečenju plućne arterijske hipertenzije.

Odrasli

Kod odraslih pacijenata, lečenje lekom Cardisteps treba započeti dozom od 62,5 mg dva puta dnevno tokom 4

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (125mg)
Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (125mg)

nedelje, a zatim povećati dozu do doze održavanja od 125 mg dva puta dnevno. Iste preporuke treba primeniti i pri ponovnom uvođenju leka Cardisteps nakon prekida terapije (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci u pedijatrijskoj populaciji pokazali su da su koncentracije bosentana u plazmi kod dece sa PAH-om uzrasta od 1 - 15 godina bile u proseku niže nego kod odraslih pacijenata i nije dolazilo do njihovog povećanja sa povećanjem doze leka Cardisteps iznad 2 mg/kg telesne mase, ili povećanjem učestalosti doziranja sa dva na tri puta dnevno (videti odeljak 5.2 *Sažetka karakteristika leka*). Povećanje doze ili učestalosti doziranja verovatno neće dovesti do dodatne kliničke koristi.

Na osnovu ovih farmakokinetičkih podataka, kada se koristi kod dece sa PAH-om uzrasta 1 godine i starije, preporučena početna i doza održavanja je 2 mg/kg telesne mase, ujutru i uveče.

Kod novorođenčadi sa perzistentnom plućnom hipertenzijom (PPHN – *persistant pulmonary hypertension of newborn*), nije se pokazala korist primene bosentana u standardnom lečenju. Nije moguće dati preporuke o doziranju (videti odeljke 5.1 i 5.2 *Sažetka karakteristika leka*).

Postupak u slučaju pogoršanja PAH

U slučaju pogoršanja kliničke slike (npr. smanjenje pređenog puta u 6-minutnom testu hoda za najmanje 10% u poređenju sa merenjima pre lečenja) uprkos lečenju lekom Cardisteps tokom najmanje 8 nedelja (ciljnom dozom tokom najmanje 4 nedelje), treba razmotriti alternativnu terapiju. Međutim, kod pojedinih pacijenata kod kojih nije došlo do poboljšanja posle 8 nedelja lečenja, odgovor na terapiju može se još uvek javiti posle dodatnih 4 do 8 nedelja lečenja.

U slučaju kasnijeg pogoršanja kliničke slike uprkos primeni leka Cardisteps (tj. posle nekoliko meseci lečenja), terapiju treba ponovo razmotriti. Kod pojedinih pacijenata koji nisu odgovorili na dozu od 125 mg dva puta dnevno, može doći do blagog poboljšanja fizičkih sposobnosti kada se doza poveća na 250 mg dva puta dnevno. Međutim, treba izvršiti pažljivu procenu odnosa koristi i rizika, uzimajući u obzir da je toksično delovanje na jetru dozno-zavisno (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i 5.1 *Sažetka karakteristika leka*).

Prekid lečenja

Nema dovoljno podataka o posledicama naglog prekida primene leka Cardisteps kod pacijenata sa plućnom aterijskom hipertenzijom. Nema ni dokaza o akutnom pogoršanju bolesti (*rebound* efektu). Međutim, kako bi se izbeglo moguće pogoršanje bolesti zbog potencijalnog *rebound* efekta, treba razmotriti postepeno smanjivanje doze leka (prepoloviti dozu tokom 3 do 7 dana). Preporučuje se intenzivno praćenje pacijenata za vreme obustavljanja terapije.

Kada se donese odluka o povlačenju leka Cardisteps iz terapije, to treba uraditi postepeno, uz uvođenje alternativne terapije.

Sistemska skleroza sa već postojećim ulkusima na prstima

Lečenje treba da započne i prati samo lekar sa iskustvom u lečenju sistemske skleroze.

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (125mg)
Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (125mg)

Odrasli

Lečenje lekom Cardisteps treba započeti dozom od 62,5 mg dva puta dnevno tokom 4 nedelje i zatim povećati dozu do doze održavanja od 125 mg dva puta dnevno. Iste preporuke važe i pri ponovnom uvođenju leka Cardisteps nakon prekida lečenja (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Iskustvo iz kontrolisanih kliničkih studija u ovoj indikaciji ograničeno je na 6 meseci (videti odeljak 5.1 *Sažetka karakteristika leka*).

Treba redovno proveravati odgovor pacijenta na terapiju kao i potrebu za nastavkom terapije. Treba pažljivo proceniti odnos koristi i rizika, s obzirom na to da je bosentan toksičan za jetru (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Neželjena dejstva*).

Pedijatrijska populacija

Ne postoje podaci o bezbednosti i efikasnosti kod pacijenata mlađih od 18 godina. Farmakokinetički podaci za lek Cardisteps kod male dece sa ovom bolešću nisu dostupni.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Lek Cardisteps je kontraindikovano kod pacijenata sa umerenim do teškim poremećajem funkcije jetre (videti odeljke *Kontraindikacije*, *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i 5.2 *Sažetka karakteristika leka*). Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre (tj. *Child-Pugh* klasa A) (videti odeljak 5.2 *Sažetka karakteristika leka*).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata na dijalizi (videti odeljak 5.2 *Sažetka karakteristika leka*).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata starijih od 65 godina.

Dopunska napomena

Na tržištu Republike Srbije nije dostupna formulacija i jačina leka namenjena za primenu kod dece, pacijenata male telesne mase i onih koji teško gutaju film tablete.

Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*.
- Umerena do teška insuficijencija jetre, tj. *Child-Pugh* klasa B ili C (videti odeljak 5.2 *Sažetka karakteristika leka*).
- Osnovne vrednosti aminotransferaza jetre, tj. aspartat aminotransferaze (AST) i/ili alanin aminotransferaze (ALT), 3 ili više puta veće od gornje normalne granice (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).
- Istovremena primena ciklosporina A (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).
- Trudnoća (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Primena u periodu trudnoće*).

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (62.5mg)

Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (62.5mg)

Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (125mg)

Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (125mg)

i dojenja).

- Žene u reproduktivnom periodu koje ne koriste pouzdane metode kontracepcije (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*, *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija* i *Primena u periodu trudnoće i dojenja*).

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Efikasnost bosentana nije utvrđena kod pacijenata sa teškom plućnom arterijskom hipertenzijom. Prelazak na terapiju koja se preporučuje u teškoj fazi bolesti (npr. epoprostenol) bi trebalo razmotriti ako se kliničko stanje pogorša (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

Odnos koristi i rizika za bosentan nije utvrđen kod pacijenata sa SZO klase I funkcionalnim statusom plućne arterijske hipertenzije.

Terapiju lekom Cardisteps treba započeti jedino ako je sistemski sistolni krvni pritisak viši od 85 mm Hg. Nije pokazano da bosentan ima koristan efekat na izlečenje postojećih ulkusa na prstima.

Funkcija jetre

Povećanja vrednosti aminotransferaza jetre, tj. aspartat i alanin aminotransferaza (AST i/ili ALT), udružena sa primenom bosentana su dozno-zavisna. Promene vrednosti enzima jetre obično se javljaju u prvih 26 nedelja lečenja, ali se takođe mogu javiti i kasnije u toku lečenja (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Povećanje vrednosti enzima jetre delimično može biti uzrokovano kompetitivnom inhibicijom eliminacije žučnih soli iz hepatocita, kao i drugim, još neutvrđenim mehanizmima poremećaja funkcije jetre. Nije isključen ni imunološki mehanizam niti nakupljanje bosentana u hepatocitima koje dovodi do citolize sa potencijalnim teškim oštećenjem jetre. Rizik od disfunkcije jetre može takođe biti povećan kada se lekovi koji su inhibitori pumpe za izlučivanje žučnih soli, npr. rifampicin, glibenklamid i ciklosporin A (videti odeljke *Kontraindikacije* i *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*), primenjuju isovremeno sa bosentanom, ali su o ovome dostupni ograničeni podaci.

Vrednosti aminotransferaza jetre moraju biti izmereni pre početka lečenja i kasnije u mesečnim intervalima za vreme trajanja lečenja lekom Cardisteps. Pored toga, vrednosti aminotransferaza jetre moraju biti izmereni 2 nedelje posle bilo kog povećanja doze.

Preporuke u slučaju povećanja vrednosti ALT/AST

ALT/AST nivoi

Preporuke za lečenje i praćenje

> 3 i ≤ 5 x ULN

Rezultat treba da bude potvrđen drugim testom za jetru; ako je potvrđen, odluka o nastavku lečenja lekom Cardisteps, verovatno uz smanjenu dozu, ili prekidu primene leka Cardisteps (videti odeljak *Doziranje i način primene*) treba da se donese na individualnoj osnovi. Praćenje vrednosti aminotransferaza treba da se nastavi najmanje svake 2 nedelje. Ako se vrednosti aminotransferaza vrata na vrednosti pre lečenja, treba razmotriti nastavak ili ponovno uvođenje leka Cardisteps u skladu sa uslovima opisanim u nastavku.

> 5 i ≤ 8 x ULN

Rezultat treba da bude potvrđen drugim testom za jetru: ako je potvrđen, lečenje treba da se zaustavi i vrednosti aminotransferaza prate najmanje svake 2 nedelje. Ako se vrednosti aminotransferaza vrata na vrednosti pre lečenja, treba razmotriti ponovno uvođenje leka Cardisteps u skladu sa uslovima opisanim u nastavku.

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (62.5mg)

Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (62.5mg)

Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (125mg)

Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (125mg)

> 8 x ULN

Lečenje se mora prekinuti i ponovno uvođenje leka Cardisteps ne treba razmatrati

U slučaju udruženih kliničkih simptoma oštećenja jetre, tj. mučnine, povraćanja, groznice, abdominalnog bola, žutice, neuobičajene letargije ili iscrpljenosti, sindroma sličnog gripu (artralgije, mijalgije, groznice), **lečenje se mora prekinuti i ponovno uvođenje leka Cardisteps ne treba razmatrati.**

Ponovno uvođenje terapije

Ponovno uvođenje lečenja lekom Cardisteps treba da bude razmotreno jedino ako potencijalne koristi od lečenja lekom Cardisteps prevaziđu potencijalne rizike i kada su nivoi aminotransferaza jetre u okviru vrednosti pre lečenja. Savet hepatologa se preporučuje. Ponovno uvođenje mora pratiti smernice opisano u odeljku *Doziranje i način primene*. **Vrednosti aminotransferaza moraju zatim biti proveravane unutar 3 dana posle ponovnog uvođenja, zatim ponovo posle sledeće 2 nedelje, a zatim u skladu sa preporukama gore navedenim.**

ULN = *Upper Limit of Normal* (gornja granica normalne vrednosti)

Koncentracija hemoglobina

Lečenje bosentanom je bilo udruženo sa dozno-zavisnim smanjenjima koncentracije hemoglobina (videti odeljak *Neželjena dejstva*). U placebo kontrolisanim studijama, smanjenja koncentracije hemoglobina povezana sa bosentanom nisu bila progresivna, i stabilizovala su se posle 4-12 nedelja lečenja. Preporučuje se proveravanje koncentracije hemoglobina pre početka lečenja, svakog meseca za vreme prva 4 meseca i zatim kvartalno. Ako se javi klinički značajno smanjenje u koncentraciji hemoglobina, dalja procena i ispitivanje trebaju biti preduzeti da se odredi uzrok i potreba za specifičnim lečenjem. U postmarketinškom periodu, bili su prijavljeni slučajevi anemije koji su zahtevali transfuziju eritrocita (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Žene u reproduktivnom periodu

Pošto lek Cardisteps može učiniti hormonske kontraceptive neefikasnim, a uzimajući u obzir rizik da se plućna arterijska hipertenzija pogoršava u trudnoći, kao i teratogene efekte primećene kod životinja:

- Lečenje lekom Cardisteps ne sme biti započeto kod žena u reproduktivnom periodu osim ako ne praktikuju upotrebu pouzdane kontracepcije i rezultat testa na trudnoću pre početka lečenja je negativan
- Hormonski kontraceptivi ne mogu biti jedina metoda kontracepcije tokom lečenja lekom Cardisteps
- Mesečni testovi na trudnoću se preporučuju tokom lečenja radi ranog otkrivanja trudnoće

Za više informacija videti odeljke *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija* i *Primena u periodu trudnoće i dojenja*.

Okluzivna bolest plućnih vena

Slučajevi plućnog edema su bili prijavljeni sa vazodilatatorima (uglavnom prostaciklinima) kada su se koristili kod pacijenata sa okluzivnom bolešću plućnih vena. Zato, ukoliko se znakovi plućnog edema jave kada se lek Cardisteps primenjuje kod pacijenata sa PAH-om, mogućnost udružene okluzivne bolesti vena treba razmotriti. U postmarketinškom periodu bile su retke prijave plućnog edema kod pacijenata lečenih bosentanom, kod kojih je postojala sumnja na dijagnozu okluzivne bolesti plućnih vena.

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (125mg)
Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (125mg)

Pacijenti sa plućnom arterijskom hipertenzijom i istovremenom insuficijencijom leve komore

Nije sprovedena specifična studija kod pacijenata sa plućnom hipertenzijom i istovremenom disfunkcijom leve komore. Međutim, 1611 pacijenata (804 pacijenta lečenih bosentanom i 807 pacijenata koji su dobijali placebo) sa teškom hroničnom srčanom insuficijencijom (*Chronic Heart Failure*, CHF) je bilo na terapiji u prosečnom trajanju od 1,5 godine u placebom kontrolisanoj studiji (studija AC-052-301/302 [ENABLE-1&2]). U ovoj studiji bila je povećana incidencija hospitalizacije zbog CHF za vreme prvih 4-8 nedelja lečenja bosentanom, koja je mogla biti rezultat retencije tečnosti. U ovoj studiji retencija tečnosti se manifestovala ranim dobijanjem na težini, smanjenjem koncentracije hemoglobina i povećanjem incidencije edema nogu. Na kraju ove studije, nije bilo razlike u ukupnim hospitalizacijama zbog srčane insuficijencije niti mortaliteta između pacijenata koji su dobijali bosentan i onih koji su dobijali placebo. Zbog toga je preporučeno da pacijenti budu praćeni u slučaju pojave znakova retencije tečnosti (npr. povećanje težine), naročito ukoliko istovremeno imaju tešku sistolnu disfunkciju. Ako se ovo javi, preporučuje se početak lečenja diureticima, ili se doza postojećih diuretika treba povećati. Lečenje diureticima treba da bude razmotreno kod pacijenata sa dokazanom retencijom tečnosti pre početka lečenja lekom Cardisteps.

Plućna arterijska hipertenzija udružena sa HIV infekcijom

Postoji ograničeno iskustvo kliničkih studija sa upotrebom leka Cardisteps kod pacijenata sa PAH-om udruženim sa HIV infekcijom, na terapiji antiretrovirusnim lekovima (videti odeljak 5.1 *Sažetka karakteristika leka*). Studija interakcije između bosentana i kombinacije lopinavira + ritonavira kod zdravih ispitanika pokazala je povećane koncentracije bosentana u plazmi sa najvišim nivoom u toku prva 4 dana lečenja (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*). Kada se započinje lečenje lekom Cardisteps kod pacijenata kojima su propisani inhibitori proteaze sa pojačivačem ritonavinom, pacijentovu podnošljivost leka Cardisteps potrebno je pratiti sa posebnom pažnjom na početku faze uvođenja, zbog rizika od hipotenzije i testova funkcije jetre. Povećani dugoročni rizik od hepatotoksičnosti i hematoloških neželjenih događaja ne može se isključiti kada se bosentan koristi u kombinaciji sa antiretrovirusnim lekovima. Zbog potencijala za interakcije koje su vezane za indukcionu efekat bosentana na CYP450 (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*), koji može uticati na efikasnost antiretroviralne terapije, ove pacijente treba takođe pažljivo pratiti u pogledu njihove HIV infekcije.

Plućna hipertenzija kao posledica hronične opstruktivne plućne bolesti (HOBP)

Bezbednost i podnošljivost bosentana ispitana je u istraživačkoj, nekontrolisanoj 12-nedeljnoj studiji kod 11 pacijenata sa plućnom hipertenzijom kao posledicom teške HOBP (faza III prema klasifikaciji GOLD). Uočeno je povećanje minutnog protoka respiratornih gasova i smanjenje zasićenosti kiseonikom, a najčešći neželjeni događaj bio je dispneja, koja je nestala prekidom terapije bosentanom.

Istovremena primena sa drugim lekovima

Istovremena primena leka Cardisteps i ciklosporina A je kontraindikovana (videti odeljke *Kontraindikacije i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Istovremena primena leka Cardisteps sa glibenklamidom, flukonazolom i rifampicinom se ne preporučuje. Za više pojedinosti videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*.

Istovremenu primenu inhibitora CYP3A4 i CYP2C9 sa lekom Cardisteps treba izbegavati (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (125mg)
Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (125mg)

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Bosentan je induktor citohroma450 (CYP) izoenzima CYP2C9 i CYP3A4. *In vitro* podaci takođe sugerišu indukciju CYP2C19. Posledično, koncentracije u plazmi supstanci metabolizovanih ovim izoenzimima biće smanjene kada se primene istovremeno sa bosentanom. Mogućnost izmene efikasnosti lekova koji se metabolizuju ovim izoenzimima treba razmotriti. Doziranje ovih lekova može da iziskuje prilagođavanje nakon uvođenja, promene doze ili prekida istovremenog lečenja lekom Cardisteps .

Bosentan se metaboliše preko CYP2C9 i CYP3A4. Inhibicija ovih izoenzima može povećati koncentraciju bosentana u plazmi (videti *ketokonazol*). Uticaj CYP2C9 inhibitora na koncentraciju bosentana nije bio ispitan. Kombinaciju treba primeniti sa oprezom.

Flukonazol i drugi inhibitori CYP2C9 i CYP3A4: Istovremena primena sa flukonazolom, koji inhibira uglavnom CYP2C9, ali do određenog stepena i CYP3A4, može voditi velikom povećanju koncentracije bosentana u plazmi. Kombinovanje se ne preporučuje. Iz istog razloga se ne preporučuje ni istovremena primena jakog CYP3A4 inhibitora (kao što je ketokonazol, itrakonazol ili ritonavir) kao i CYP2C9 inhibitora (kao što je vorikonazol) sa bosentanom.

Ciklosporin A: istovremena primena bosentana i ciklosporina A (inhibitora kalcineurina) je kontraindikovana (videti odeljak *Kontraindikacije*). Kod istovremene primene, početne koncentracije bosentana bile su približno 30 puta veće od onih izmerenih samo sa bosentanom. U stanju ravnoteže, koncentracije bosentana u plazmi bile su 3 do 4 puta veće nego samo sa bosentanom. Mehanizam ove interakcije je najverovatnije inhibicija preuzimanja bosentana u hepatocite, posredovanog transportnim proteinima, koju prouzrokuje ciklosporin. Koncentracije ciklosporina A (CYP3A4 supstrata) u krvi smanjile su se za približno 50%. Ovo je najverovatnije posledica indukcije CYP3A4 izazvane bosentanom.

Takrolimus, sirolimus: istovremena primena takrolimusa ili sirolimusa sa bosentanom nije bila ispitana kod ljudi, ali može dovesti do povećanja koncentracije bosentana u plazmi po analogiji sa istovremenom primenom ciklosporina A. Takođe, bosentan može da smanji koncentracije takrolimusa i sirolimusa u plazmi. Zbog toga, istovremena primena bosentana sa takrolimusom ili sirolimusom nije preporučljiva. Pacijente kojima je potrebna ova kombinacija bi trebalo pažljivo pratiti zbog neželjenih događaja vezanih za bosentan i zbog koncentracije takrolimusa ili sirolimusa u krvi.

Glibenklamid: istovremena primena bosentana od 125 mg dva puta dnevno tokom 5 dana smanjila je koncentracije glibenklamida (CYP3A4 supstrata) u plazmi za 40%, sa snažnim značajnim smanjenjem hipoglikemijskog efekta. Koncentracije bosentana u plazmi bile su takođe smanjene za 29%. Pored toga, povećana incidencija povišenih vrednosti aminotransferaza je bila primećena kod pacijenata koji su primali istovremenu terapiju. I glibenklamid i bosentan inhibiraju pumpu za izlučivanje žučnih soli, što može da objasni povišene vrednosti aminotransferaza. Ova kombinacija ne treba da se primenjuje. Nema dostupnih podataka o lek-lek interakcijama sa drugim derivatima sulfoniluree.

Rifampicin: istovremena primena 125 mg bosentana dva puta dnevno sa rifampicinom, jakim induktorom CYP2C9 i CYP3A4, kod 9 zdravih ispitanika tokom 7 dana, smanjila je koncentracije bosentana u plazmi za 58%, i ovo smanjenje je moglo dostići skoro 90% u pojedinom slučaju. Kao rezultat, značajno smanjenje efekta bosentana se očekuje kada se primeni istovremeno sa rifampicinom. Istovremena upotreba rifampicina i bosentana se ne preporučuje. Podaci za druge CYP3A4 induktore, npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin i kantarion su nedostupni, ali njihova istovremena primena se očekuje da vodi smanjenju sistemske izloženosti

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (62.5mg)

Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (62.5mg)

Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (125mg)

Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (125mg)

bosentanu. Klinički značajno smanjenje efikasnosti se ne može isključiti.

Lopinavir + ritonavir (i drugi inhibitori proteaze pojačani ritonaviirom): istovremena primena 125 mg bosentana dva puta dnevno sa 400 mg lopinavira i 100 mg ritonavira dva puta dnevno, tokom 9,5 dana kod zdravih dobrovoljaca, dala je početne koncentracije bosentana u plazmi koje su bile približno 48 puta više od onih izmerenih nakon primene samo bosentana. Devetog dana, koncentracije bosentana u plazmi bile su približno 5 puta više nego pri primeni samo bosentana. Inhibicija preuzimanja u hepatocite, posredovanog transportnim proteinima, i inhibicija CYP 3A4, izazvane ritonaviirom, koje smanjuju klirens bosentana, po svemu sudeći su uzroci ove interakcije. Pri istovremenoj primeni sa lopinaviirom i ritonaviirom ili sa drugim inhibitorima proteaze pojačanim ritonaviirom, potrebno je da se prati podnošljivost leka Cardisteps.

Posle istovremene primene bosentana tokom 9,5 dana, izloženosti lopinaviirom i ritonaviirom u plazmi su se smanjile na nivo koji nije bio klinički značajan (za približno 14%, odnosno 17%). Međutim, puna indukcija od strane bosentana možda nije bila dostignuta, te dalje smanjenje inhibitora proteaze nije moguće isključiti. Preporučuje se odgovarajuće praćenje terapije HIV infekcije. Slični efekti se mogu očekivati sa drugim inhibitorima proteaze pojačanim ritonaviirom (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Drugi antiretrovirusni lekovi: nema specifične preporuke za druge dostupne antiretrovirusne lekove zbog nedostatka podataka. Zbog značajne hepatoksičnosti nevirapina koja se može udružiti sa toksičnim dejstvima bosentana na jetru, ova kombinacija se ne preporučuje.

Hormonski kontraceptivi: istovremena primena 125 mg bosentana dva puta dnevno tokom 7 dana sa pojedinačnom dozom oralnog kontraceptiva koji sadrži noretisteron 1 mg + etinilestradiol 35 mikrograma smanjila je PIK noretisterona i etinil estradiola za 14%, odnosno 31%. Ipak, smanjenja izloženosti su bila čak do 56%, odnosno 66%, po pojedinačnom ispitaniku. Zbog toga se kontraceptivi bazirani samo na hormonima, bez obzira na način primene (tj. oralni, injekcioni, transdermalni ili implantabilni oblici), ne smatraju pouzdanom metodom kontracepcije (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Primena u periodu trudnoće i dojenja*).

Varfarin: istovremena primena 500 mg bosentana dva puta dnevno tokom 6 dana smanjila je koncentracije u plazmi i S-varfarina (CYP2C9 supstrat) i R-varfarina (CYP3A4 supstrat) za 29%, odnosno 38%. Kliničko iskustvo istovremene primene bosentana sa varfarinom kod pacijenata sa plućnom arterijskom hipertenzijom nije pokazalo klinički značajne promene u vrednostima internacionalnog normalizovanog odnosa (eng. *International Normalized Ratio*, INR) ili dozi varfarina (između početne i krajnje vrednosti u kliničkim studijama). Pored toga, učestalost promena u dozi varfarina za vreme studija zbog promena u INR ili zbog neželjenih događaja bila je slična između pacijenata tretiranih bosentanom i placebo. Nije potrebno prilagođavanje doze varfarina i sličnih oralnih antikoagulanasa u početku primene bosentana, ali intenzivno praćenje INR-a je preporučljivo, naročito u početku lečenja bosentanom i kod povećanja doze.

Simvastatin: istovremena primena 125 mg bosentana dva puta dnevno tokom 5 dana smanjila je koncentracije u plazmi simvastatina (CYP3A4 supstrat), i njegovog aktivnog β -hidroksi kiselog metabolita za 34%, odnosno 46%. Istovremena primena simvastatina nije uticala na koncentracije bosentana u plazmi. Praćenje nivoa holesterola i naknadno prilagođavanje doziranja treba razmotriti.

Ketokonazol: istovremena primena 62,5 mg bosentana dva puta dnevno sa ketokonazolom, jakim inhibitorom CYP3A4, tokom 6 dana, povećala je koncentracije bosentana u plazmi približno 2 puta. Nije bilo neophodno

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (125mg)
Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (125mg)

prilagodavanje doze bosentana. Mada nije pokazano kroz *in vivo* studije, slična povećanja koncentracija bosentana u plazmi se očekuju sa drugim jakim inhibitorima CYP3A4 (kao što su itrakonazol ili ritonavir). Ipak, kada se kombinuje sa CYP3A4 inhibitorom, kod pacijenata koji su slabi metabolizeri CYP2C9, postoji rizik od povećanja koncentracija bosentana u plazmi što može biti jačeg intenziteta i time voditi jačim štetnim događajima.

Epoprostenol: ograničeni podaci dobijeni iz studije (AC-052-356, (BREATHE-3)) u kojoj je 10 pedijatrijskih pacijenata primalo kombinaciju bosentana i epoprostenola ukazuju da su posle primene obe, pojedinačne i ponovljene doze, C_{max} i PIK vrednosti bosentana bile slične kod pacijenata sa ili bez kontinuirane infuzije epoprosterona (videti odeljak 5.1 *Sažetka karakteristika leka*).

Sildenafil: istovremena primena 125 mg bosentana dva puta dnevno (stanje ravnoteže) sa 80 mg sildenafilom tri puta dnevno (u stanju ravnoteže) tokom 6 dana kod zdravih dobrovoljaca dovelo je do smanjenja PIK-a sildenafilom za 63% i povećanja PIK bosentana za 50%. Preporučuje se oprez u slučaju istovremene primene.

Digoksin: istovremena primena 500 mg bosentana dva puta dnevno sa digoksinom, tokom 7 dana, smanjila je PIK, C_{max} i C_{min} digoksina za 12%, 9%, odnosno 23%. Mehanizam interakcije bi mogla da bude indukcija P-glikoproteina. Za ovu interakciju je malo verovatno da je klinički značajna.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija su sprovedene samo kod odraslih.

Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (teratogenost, embriotoksičnost, videti odeljak 5.3 *Sažetka karakteristika leka*). Ne postoje pouzdani podaci o upotrebi bosentana kod trudnica. Potencijalni rizik za ljude je još uvek nepoznat. Lek Cardisteps je kontraindikovano tokom trudnoće (videti odeljak *Kontraindikacije*).

Upotreba kod žena u reproduktivnom periodu

Pre početka lečenja lekom Cardisteps kod žena u reproduktivnom periodu, potrebno je proveriti da nisu trudne, dati im odgovarajući savet o pouzdanim metodama kontracepcije, i započeti pouzdanu kontracepciju. Pacijenti i lekari koji propisuju lek moraju biti svesni da zbog potencijalnih farmakokinetičkih interakcija, lek Cardisteps može učiniti hormonske kontraceptive neefikasnim (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*). Zbog toga, žene u reproduktivnom periodu ne smeju da koriste hormonske kontraceptive (uključujući oralne, injekcione, transdermalne ili implantabilne oblike) kao jedinu metodu kontracepcije već moraju koristiti dodatnu ili alternativnu pouzdanu metodu kontracepcije. Ako postoji bilo kakva sumnja o tome koji kontraceptiv treba savetovati pojedinačnom pacijentu, preporučuje se konsultacija sa ginekologom. Zbog mogućeg izostanka efekta hormonske kontracepcije za vreme lečenja lekom Cardisteps, i takođe imajući u vidu rizik da se plućna hipertenzija teško pogoršava sa trudnoćom, mesečni testovi trudnoće za vreme lečenja lekom Cardisteps se preporučuju kako bi omogućili rano otkrivanje trudnoće.

Dojenje

Nije poznato da li se bosentan izlučuje u humano mleko. Ne preporučuje se dojenje tokom terapije lekom Cardisteps.

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (125mg)
Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (125mg)

Fertilitet

Studije na životinjama su pokazale efekat na testise (videti odeljak 5.3 *Sažetka karakteristika leka*). U studiji u kojoj se proučavao uticaj bosentana na funkciju testisa kod muškaraca sa PAH, 8 od 24 pacijenta je imalo smanjenu koncentraciju spermatozoida u odnosu na početne vrednosti za najmanje 42%, nakon 3 ili 6 meseci lečenja bosentanom. Na osnovu ovih podataka i prekliničkih podataka, ne može se isključiti mogućnost da bosentan može imati štetan uticaj na spermatogenezu kod muškaraca. Kod dece muškog pola takođe ne može da se isključi dugoročan uticaj na plodnost nakon lečenja bosentanom.

Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene specifične studije za procenu direktnog uticaja leka Cardisteps na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, lek Cardisteps može izazvati hipotenziju sa simptomima vrtoglavice ili sinkope što može da utiče na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

Neželjena dejstva

U 20 placebo kontrolisanih studija, sprovedenih kod različitih terapijskih indikacija, ukupno 2486 pacijenata je lečeno bosentanom u dnevnim dozama od 100 mg do 2000 mg, a 1838 pacijenata je primalo placebo. Prosečno trajanje lečenja je bilo 45 nedelja. Neželjene reakcije na lek su definisane kao događaji koji su se javili kod najmanje 1% pacijenata koji su primali bosentan i sa učestalošću od najmanje 0,5% većom nego kod onih koji su primali placebo. Najčešće neželjene reakcije su glavobolja (11,5%), edem/zadržavanje tečnosti (13,2%), abnormalni nalazi funkcije jetre (10,9%) i anemija/smanjenje koncentracije hemoglobina (9,9%).

Lečenje bosentanom bilo je udruženo sa dozno-zavisnim povećanjima vrednosti aminotransferaza jetre i smanjenjima koncentracije hemoglobina (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Neželjene reakcije primećene u 20 placebo kontrolisanih studija i postmarketingovom iskustvu sa bosentanom poredane su prema učestalosti koristeći sledeću konvenciju: veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); povremene ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); retke ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); veoma retke ($< 1/10000$); nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u opadajućem redosledu prema ozbiljnosti. Nema klinički značajnih razlika u neželjenim reakcijama primećenim između ukupnog zbira podataka i odobrenih indikacija.

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	Česte	Anemija, smanjenje koncentracije hemoglobina, (videti odeljak <i>Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>)
	Nepoznate učestalosti	Anemija ili smanjenje koncentracije hemoglobina koje zahteva transfuziju eritrocita
	Povremena	Trombocitopenija ¹
	Povremene	Neutropenija, leukopenija ¹
Imunološki poremećaji	Česte	Reakcije preosetljivosti (uključujući dermatitis, pruritus i osip) ²

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (62.5mg)

Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (62.5mg)

Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (125mg)

Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (125mg)

	Retke	Anafilaksa i/ili angioedem ¹
Poremećaji nervnog sistema	Veoma česta	Glavobolja ³
	Česta	Sinkopa ^{1,4}
Kardiološki poremećaji	Česta	Palpitacije ^{1,4}
Vaskularni poremećaji	Česta	Crvenilo
	Česta	Hipotenzija ^{1,4}
Respiratorni, torkalni i medijastinalni Poremećaji	Česta	Nazalna kongestija ¹
Gastrointestinalni poremećaji	Česte	Gastroezofagusni refluks Dijareja
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma česte	Abnormalni nalaz funkcije jetre, (videti odeljak <i>Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>)
	Povremene	Povišene vrednosti aminotransferaza udružene sa hepatitisom i/ili žuticom ¹ (videti odeljak <i>Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>)
	Retke	Ciroza jetre, insuficijencija jetre ¹
Poremećaji na nivou kože i podkožnog tkiva	Česta	Eritem
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma česte	Edem, zadržavanje tečnosti ⁵

¹Podaci dobijeni iz postmarketinškog iskustva, učestalosti koje se baziraju na statističkom modelovanju podataka iz placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja.

²Reakcije preosetljivosti prijavljene su kod 9,9% pacijenata koji su primali bosentan i kod 9,1% pacijenata koji su primali placebo.

³Glavobolja je bila prijavljena kod 11,5% pacijenata koji su primali bosentan i kod 9,8% pacijenata koji su primali placebo.

⁴Ovi tipovi reakcije mogu biti povezani sa osnovnom bolešću.

⁵Edem ili zadržavanje tečnosti bili su prijavljeni kod 13,2% pacijenata koji su primali bosentan i kod 10,9% pacijenata koji su primali placebo.

U postmarketinškom periodu, retki slučajevi neobjašnjive ciroze jetre prijavljeni su nakon produžene terapije lekom bosentan kod pacijenata sa višestrukim komorbiditetima i terapijama lekovima. Takođe je bilo i retkih prijava insuficijencije jetre. Ovi slučajevi podržavaju veliku važnost striktnog pridržavanja mesečnog rasporeda praćenja funkcije jetre za vreme terapije bosentanom (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Pedijatrijska populacija

Nekontrolisane studije kod pedijatrijskih pacijenata

Bezbednosni profil u prvoj nekontrolisanoj pedijatrijskoj studiji sprovedenoj sa film tabletom (BREATHE-3: n = 19, medijana uzrasta 10 godina, [raspon 3 – 15 godina], otvoreno doziranje bosentan 2 mg/kg dva puta dnevno;

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (62.5mg)

Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (62.5mg)

Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (125mg)

Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (125mg)

lečenje u trajanju od 12 nedelja) je bio sličan onom primećenom u pivotalnim studijama kod odraslih pacijenata sa PAH-om. U BREATHE-3, najčešće neželjene reakcije bile su crvenilo (21%), glavobolja i abnormalni nalaz funkcije jetre (svaki 16%).

Analiza objedinjenih podataka iz nekontrolisanih pedijatrijskih studija sprovedenih kod pacijenata sa PAH-om lečenih disperzibilnim tabletama bosentana od 32 mg (FUTURE 1/2, FUTURE 3/produžetak) je uključila ukupno 100 dece na terapiji bosentanom 2 mg/kg dva puta na dan (n=33), 2 mg/kg tri puta na dan (n=31), ili 4 mg/kg dva puta na dan (n=36). Pri uključivanju u studiju, šest pacijenata je bilo uzrasta između 3 meseca i 1 godine, 15 dece je bilo uzrasta između 1 i 2 godine i 79 dece između 2 i 12 godina. Medijana vremena trajanja terapije je bila 71,8 nedelja (raspon 0,4 – 258 nedelja).

Bezbednosni profil u ovoj analizi objedinjenih podataka nekontrolisanih pedijatrijskih studija je bio sličan onom primećenom u pivotalnim studijama kod odraslih pacijenata sa PAH izuzev kod infekcija, koje su bile češće prijavljene nego kod odraslih (69,0% u odnosu na 41,3%). Ova razlika u učestalosti infekcije može biti delimično usled dužeg medijana vremena izloženosti pedijatrijske grupe (medijana 71,8 nedelja) u poređenju sa grupom odraslih (medijana 17,4 nedelja). Najčešći neželjeni događaji su bili infekcije gornjeg respiratornog trakta (25%), plućna (arterijska) hipertenzija (20%), nazofaringitis (17%), pireksija (15%), povraćanje (13%), bronhitis (10%), abdominalni bol (10%) i dijareja (10%). Nije bilo relevantne razlike u učestalosti neželjenih događaja među pacijentima starijim i mlađim od 2 godine, međutim ovo je zasnovano na samo 21 detetu mlađem od 2 godine, uključujući 6 pacijenata uzrasta od 3 meseca do 1 godine. Neželjeni događaji poremećaja jetre i anemije/sniženja hemoglobina se javilo u 9% i 5% pacijenata.

U randomizovanoj, placebo kontrolisanoj studiji, sprovedenoj na pacijentima sa PPHN-om (FUTURE-4), ukupno 13 novorođenčadi je lečeno bosentanom u obliku disperzibilnih tableta dozom od 2 mg/kg dva puta na dan (8 pacijenata je primalo placebo). Medijana trajanje lečenja bosentanom odnosno placebo, je bila 4,5 dana (raspon 0,5 – 10,0 dana) odnosno 4,0 dana (raspon 2,5 – 6,5 dana). Najčešći neželjeni događaji kod pacijenata koji su primali bosentan i placebo su bili anemija ili smanjenje hemoglobina (7 odnosno 2 pacijenta), generalizovani edem (3 odnosno 0 pacijenata), i povraćanje (2 odnosno 0 pacijenata).

Laboratorijske abnormalnosti

Abnormalnosti testa jetre

U ovom kliničkom programu, dozno-zavisna povećanja vrednosti aminotransferaza jetre su se generalno javljala tokom prvih 26 nedelja lečenja, obično su se razvijala postepeno, i bila su uglavnom asimptomatska. U postmarketinškom periodu su bili prijavljeni retki slučajevi ciroze jetre i insuficijencije jetre.

Mehanizam ovog neželjenog dejstva je nejasan. Ova povećanja vrednosti aminotransferaza mogu da se povuku spontano u nastavku lečenja sa održavajućom dozom leka bosentan ili nakon smanjenja doze, ali prekid ili obustava mogu da budu neophodni (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

U 20 integrisanih placebo kontrolisanih studija, povećanja vrednosti aminotransferaza jetre ≥ 3 puta od gornje granice normale (ULN) su primećena kod 11,2% pacijenata lečenih bosentanom u poređenju sa 2,4% pacijenata koji su primali placebo. Povećanja do ≥ 8 x ULN primećena su kod 3,6% pacijenata lečenih bosentanom i kod 0,4% pacijenata lečenih placebo. Povećanja vrednosti aminotransferaza bila su udružena sa povećanom koncentracijom bilirubina (≥ 2 x ULN) bez dokaza o bilijarnoj opstrukciji kod 0,2% (5 pacijenata) na bosentanu

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (62.5mg)

Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (62.5mg)

Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (125mg)

Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (125mg)

i kod 0,3% (6 pacijenata) na placebo.

U analizi objedinjenih podataka 100 pacijenata sa PAH-om iz nekontrolisanih pedijatrijskih studija FUTURE 1/2 i FUTURE 3/produžetak, zabeleženo je povišenje vrednosti aminotransferaza jetre $\geq 3 \times \text{ULN}$ kod 2% pacijenata.

U FUTURE-4 studiji koja je uključila 13 novorođenčadi sa PPHN koji su bili na terapiji bosentanom 2 mg/kg dva puta na dan, tokom manje od 10 dana (raspon 0,5 – 10,0 dana) nije bilo slučajeva povišenja vrednosti aminotransferaza jetre $\geq 3 \times \text{ULN}$ tokom terapije, ali jedan slučaj hepatitisa se pojavio 3 dana nakon završetka terapije bosentanom.

Hemoglobin

Smanjenje koncentracije hemoglobina do ispod 10 g/dL u odnosu na osnovnu vrednost prijavljeno je kod 8,0% pacijenata lečenih bosentanom i kod 3,9% pacijenata lečenih placebo (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

U analizi objedinjenih podataka 100 dece sa PAH-om iz nekontrolisanih pedijatrijskih studija FUTURE 1/2 I FUTURE 3/produžetak, smanjenje koncentracije hemoglobina u odnosu na početne vrednosti na manje od 10 g/dL je prijavljeno kod 10,0% pacijenata. Nije bilo smanjenja vrednosti ispod 8 g/dL.

U FUTURE-4 studiji, 6 od 13 novorođenčadi sa PPHN, na terapiji bosentanom, je imalo sniženje koncentracije hemoglobina sa vrednosti koje su bile u granicama normale na početku lečenja do vrednosti ispod donjih granica normale tokom terapije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preoziranje

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 56 x (125mg)
Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps[®], film tablete, 60 x (125mg)

Bosentan je bio primenjen u pojedinačnoj dozi do 2400 mg kod zdravih ispitanika i do 2000 mg/dan tokom 2 meseca kod pacijenata sa bolešću različitom od plućne hipertenzije. Najčešća neželjena reakcija bila je glavobolja blagog do umerenog intenziteta.

Teško predoziranje može dovesti do pomenute hipotenzije zahtevajući aktivnu kardiovaskularnu podršku. U postmarketinškom periodu prijavljen je jedan slučaj predoziranja sa 10000 mg bosentana uzetog od strane adolescentnog pacijenta muškog pola. Imao je simptome mučnine, povraćanja, hipotenzije, vrtoglavice, znojenja i zamagljen vid. U potpunosti se oporavio u roku od 24 sata uz podršku krvnog pritiska. **Napomena: bosentan se ne uklanja dijalizom.**

Lista pomoćnih supstanci

Jezgro:

Skrob, kukuruzni
Skrob, preželatinizovan
Natrijum-skrobglikolat (tip A)
Povidon K 90
Glicerol dibehenat
Magnezijum-stearat

Film obloga:

Opadry® II 85F520090 Yellow, sastav:

- Polivinilalkohol (E 1203)
- Titan-dioksid (E171)
- Makrogol/PEG (E1521)
- Talk
- Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)
- Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)

Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

Rok upotrebe

18 meseci

Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 30°C.

Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Cardisteps 62,5mg, pakovanje 56 film tableta:

Unutrašnje pakovanje je PVC/Aclar - Aluminijum ili PVC/Aclar/PVC-Aluminijum blister koji sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 56 film tableta) i Uputstvo za lek.

Broj rešenja: 515-01-02556-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps®, film tablete, 56 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02557-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps®, film tablete, 60 x (62.5mg)
Broj rešenja: 515-01-02558-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps®, film tablete, 56 x (125mg)
Broj rešenja: 515-01-02560-15-001 od 19.10.2016. za lek Cardisteps®, film tablete, 60 x (125mg)

Cardisteps 62,5mg, pakovanje 60 film tableta:

Unutrašnje pakovanje je PVC/Aclar - Aluminijum ili PVC/Aclar/PVC-Aluminijum blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 6 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lek.

Cardisteps 125mg, pakovanje 56 film tableta:

Unutrašnje pakovanje je PVC/Aclar - Aluminijum ili PVC/Aclar/PVC-Aluminijum blister koji sadrži 14 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera sa po 14 film tableta (ukupno 56 film tableta) i Uputstvo za lek.

Cardisteps 125mg, pakovanje 60 film tableta:

Unutrašnje pakovanje je PVC/Aclar - Aluminijum ili PVC/Aclar/PVC-Aluminijum blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 6 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 60 film tableta) i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka i otpadnog materijala treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.