Informace pro zdravotníky o přípravcích Bosentan AVMC 62,5 mg a Bosentan AVMC 125 mg

Předtím, než předepíšete přípravek Bosentan AVMC jakémukoli pacientovi, přečtěte si prosím pečlivě příslušný Souhrn údajů o přípravku.
Pokud zamýšlíte předepsat přípravek Bosentan AVMC, předejte prosím pacientovi Informace pro pacienta a Připomínkovou kartu pacienta.

Terapeutické indikace

Bosentan AVMC je indikován k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) pro zlepšení zátěžové kapacity a symptomů u pacientů funkční třídy III dle WHO.

Účinnost byla prokázána u:
- primární (idiopatické a dědičné) PAH
- PAH sekundární při sklerodermii bez signifikantního intersticiálního plicního onemocnění
- PAH související s vrozeným levo-pravým zkratem a Eisenmengerovým syndromem

Jisté zlepšení bylo rovněž prokázáno u nemocných s PAH funkční třídy II dle WHO.

Bosentan AVMC je též indikován ke snížení počtu nových vředů na prstech u pacientů se systémovou sklerózou a pokračující vředovou chorobou prstů.

Před zahájením léčby bosentanem je nutno zkontrolovat jaterní testy (ALT/AST/bilirubin) a ověřit, že Vaše pacientka ve fertilním věku není těhotná.
Během léčby bosentanem je nutno každý měsíc monitorovat funkce jater a je doporučeno provádět těhotenský test.

Bosentan a těhotenství

Bosentan je **teratogenní** pro zvířata. O podávání bosentanu těhotným ženám nejsou k dispozici žádné spolehlivé údaje. Při otěhotnění je nutno pacientku informovat o potenciálních rizicích pro plod.

- **Podávání těhotným ženám je kontraindikováno**
- Před zahájením léčby bosentanem u žen v reprodukčním věku je nutno ověřit, že **žena není těhotná, poučit ji o spolehlivých antikoncepčních metodách**, a zahájit spolehlivou antikoncepci
- Pacientky a předepisující lékaři si musí být vědomi toho, že vzhledem k možným farmakokinetickým interakcím **může bosentan způsobit neúčinnost hormonální antikoncepce**. Proto ženy v reprodukčním věku nesmějí užívat hormonální antikoncepci (včetně perorálních, injekčních, transdermálních nebo implantačních forem) jako jediný způsob antikoncepce. Pacientky musí navíc **používat ještě další spolehlivou metodu, - bariérovou formu antikoncepce** jako je kondom, diafragma nebo vaginální houba.
- Vzhledem k možnému selhání hormonální antikoncepce během léčby bosentanem a také s ohledem na riziko závažného zhoršení plicní hypertenze vlivem těhotenství se během léčby bosentanem doporučuje **provádění těhotenských testů jednou měsíčně**, aby se umožnilo časné zjištění těhotenství.

Bosentan a hepatotoxicita

Přípravek Bosentan AVMC je **hepatotoxický**.

Bosentan se nesmí podávat pacientům s Child-Pugh třídou B nebo C, tj. při středně závažném až závažném poškození jater.

Bosentan se nesmí podávat, pokud jsou hodnoty jaterních aminotransferáz, tj. aspartátaminotransferázy (AST) a/nebo alaninaminotransferázy (ALT) vyšší než trojnásobek horní hranice normálu (HLN).

Hladiny jaterních aminotransferáz se musí měřit
- před zahájením léčby
- následně v měsíčních intervalech po dobu léčby bosentanem
- 2 týdny po každém zvýšení dávky

Pokud hladiny stoupnou nad trojnásobek horní hranice normálu, je potřeba pečlivé sledování a úprava dávky.

Doporučení při zvýšení ALT/AST

> 3 a ≤ 5 × HLN	Výsledek by měl být potvrzen druhým jaterním testem; pokud jsou hodnoty potvrzeny, je třeba **individuálně rozhodnout** o pokračování podávání přípravku Bosentan Bosentan AVMC, případně se snížením dávky, nebo zastavit podávání přípravku Bosentan AVMC Má se pokračovat v monitorování hladin aminotransferáz nejméně každé 2 týdny. Jestliže se hladiny aminotransferáz navrátí k hodnotám před počátkem léčby, má se podle níže popsaných podmínek zvážit pokračování v léčbě nebo znovunasazení přípravku Bosentan AVMC.
> 5 a ≤ 8 × HLN	Výsledek by měl být potvrzen druhým jaterním testem; pokud jsou hodnoty potvrzeny, **terapie se má ukončit a hladiny aminotransferáz se mají monitorovat nejméně každé 2 týdny**. Jestliže se hladiny aminotransferáz navrátí k hodnotám před počátkem léčby, má se podle níže popsaných podmínek zvážit znovuzahájení léčby přípravkem Bosentan AVMC.
> 8 × HLN	**Terapie musí být ukončena** a není možné uvažovat o obnovení léčby přípravkem Bosentan AVMC.

V případě přidružených klinických symptomů poškození jater, tj. nauzea, zvracení, horečka, bolesti břicha, žloutenka, neobvyklá apatie nebo únava, syndrom podobný chřipce (bolesti kloubů, svalů, horečka), **se léčba musí ukončit a není možné uvažovat o obnovení léčby bosentanem**.

Obnovení terapie bosentanem

O obnovení léčby bosentanem je možné uvažovat pouze tehdy, pokud potenciální výhody léčby bosentanem převáží možná rizika a pokud jsou hladiny jaterních aminotransferáz v rozmezí hodnot před zahájením léčby. Doporučuje se porada s hepatologem. Znovuzahájení léčby musí respektovat pokyny rozepsané v bodě 4.2 Souhrnu údajů o přípravku – Dávkování a způsob podání. **Hladiny aminotransferáz musí být potom zkontrolovány do tří dnů po obnovení léčby, pak opět po dalších dvou týdnech a poté podle doporučení uvedených výše.**

Bosentan a koncentrace hemoglobinu

Léčba bosentanem způsobuje pokles hemoglobinu.

Koncentraci hemoglobinu je potřeba monitorovat:
- před zahájením léčby
- každý měsíc během prvních čtyř měsíců a

- **poté každého čtvrt roku**

Pokud se objeví klinicky relevantní snížení koncentrace hemoglobinu, musí se provést další zhodnocení a vyšetření za účelem stanovení příčiny a potřeby specifické léčby.

Bosentan a interakce s jinými léčivými přípravky

Je známa široká škála interakcí bosentanu se substráty, induktory a inhibitory isoenzymů CYP3A4 a CYP2C9 cytochromu P 450.

Bosentan je induktorem isoenzymů CYP2C9 a CYP3A4 cytochromu P 450. V důsledku toho budou při současném podání přípravku Bosentan AVMC plazmatické koncentrace látek metabolizovaných těmito isoenzymy sníženy Při zahájení, změně dávky nebo ukončení souběžné léčby přípravkem Bosentan AVMC může být nutná úprava dávky přípravků obsahujících tyto látky.

Současné podávání přípravku bosentanu 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 mcg 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. Tato kombinace může vést k velkému zvýšení plazmatické koncentrace bosentanu.

Současné 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 Bosentan AVMC. Ohledně dalších dostupných antiretrovirových látek nelze vzhledem k nedostatku údajů poskytnout žádná specifická doporučení. Zdůrazňuje se, že vzhledem k potvrzené hepatotoxicitě nevirapinu, která by se mohla kumulovat s hepatotoxicitou bosentanu, se jejich kombinace nedoporučuje.

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

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 Bosentan AVMC je u pacientů se známkami retence tekutin nutno zvážit podání diuretik.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Podrobnosti o hlášení najdete na: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

*Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e*mail: farmakovigilance@sukl.cz*.*

Podrobné informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku (SPC).

V případě potřeby dalších edukačních materiálů se obraťte na držitele rozhodnutí o registraci:
AV Medical Consulting s.r.o., Svojsíkova 1591/5, 708 00 Ostrava – Poruba, Česká republika