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. Ačkoli to nebylo studováno, může tato kombinace 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. 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.

Další informace

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro 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

Tato informace může být také hlášena společnosti Sandoz na e-mail:
farmakovigilance.cz@novartis.com nebo tel.: 800 40 40 50.

Podrobné informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku.

V případě potřeby dalších edukačních materiálů se obraťe na držitele registračního rozhodnutí Sandoz s.r.o.

BOS/2017/06/757778/001

Sandoz, s.r.o., Gemini, budova B; Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
tel.: +420 225 775 111, e-mail: office.cz@sandoz.com

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

BOSENTAN SANDOZ

INFORMACE PRO LÉKAŘE

Předtím, než předepíšete přípravek Bosentan Sandoz jakémukoli pacientovi, přečtěte si prosím pečlivě příslušný souhrn údajů o přípravku.

Pokud zamýšlíte předepsat přípravek Bosentan Sandoz, předejte prosím pacientovi Informace pro pacienta a Připomínkovou kartu pacienta.

Terapeutické indikace

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

Účinnost byla prokázána u:

- primární (idiopatická a dědičná) PAH
- PAH sekundární při sklerodermii bez signifikantního intersticiálního plicního onemocnění
- PAH sdružené s vrozeným levo-pravým zkratem a Eisenmengerovým syndromem

Jisté zlepšení bylo prokázáno u nemocných s PAH funkční klasifikace II WHO.

Bosentan a těhotenství

Bosentan je **teratogenní** u zvířat. 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 Sandoz 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 hladin ALT/AST

> 3 a ≤ 5 x HLN	Potvrďte jiným jaterním testem; pokud se hodnoty potvrdí, je třeba **individuálně rozhodnout** o pokračování podávání bosentanu, případně ve snížené dávce, nebo podávání bosentanu ukončit. Pokračujte v monitorování hladin aminotransferáz nejméně každé 2 týdny. Jestliže se hladiny aminotransferáz navrátí k hodnotám před počátkem léčby, zvažte, podle níže popsaných podmínek, pokračování v léčbě nebo znovu nasazení bosentanu.
> 5 a ≤ 8 x HLN	Potvrďte jiným jaterním testem; pokud se hodnoty potvrdí, **ukončete léčbu a monitorujte hladiny aminotransferáz nejméně každé 2 týdny**. Jestliže se hladiny aminotransferáz navrátí k hodnotám před počátkem léčby, zvažte, podle níže popsaných podmínek, znovu zahájení léčby bosentanem.
> 8 x HLN	**Léčba musí být ukončena** a není možné uvažovat o obnovení léčby bosentanem.

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 léčby

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 je spojena se **snížením** koncentrace hemoglobinu **závislým na dávce**.

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 Sandoz plazmatické koncentrace látek metabolizovaných těmito isoenzymy sníženy. Při zahájení, změně dávky nebo ukončení souběžné léčby přípravkem Bosentan Sandoz může být nutná úprava dávky přípravků obsahujících tyto látky.