

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) bosentanu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Studie (Srinivas NR et al, 2016) ukázala, že expozice tadalafilu byla bosentanem snížena. Bosentan (125 mg dvakrát denně), substrát CYP2C9 a CYP3A4 a mírný induktor CYP3A4, CYP2C9 a možná CYP2C19, snížil expozici tadalafilu (40 mg jednou denně) o 42 % a C_{max} o 27 % po několika současně podaných dávkách. Účinnost tadalafilu u pacientů, kteří už jsou léčeni bosentanem, nebyla přesvědčivě prokázána. Tadalafil neovlivňoval expozici (AUC a C_{max}) bosentanu ani jeho metabolitů. Interakce mezi tadalafil a bosentanem má proto být zmíněna v informacích o přípravku bosentan.

Navíc mají být do příbalové informace přidány následující interakce, které by mohly mít klinickou relevanci a které jsou již uvedeny v souhrnu údajů o přípravku pro bosentan: warfarin, simvastatin, ketokonazol a sildenafil.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se bosentanu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících bosentan zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.5:

<po interakcích sildenafilu>:

Bosentan (125 mg dvakrát denně) snížil systémovou expozici tadalafilu (40 mg jednou denně) o 42 % a Cmax o 27 % po několika současně podaných dávkách. Tadalafil neměl vliv na expozici (AUC a Cmax) bosentanu ani jeho metabolitů.

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~)

Příbalová informace

- Bod 2, část „Další léčivé přípravky a <X>“

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval/a v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je zvláště důležité, abyste svému lékaři sdělil/a, zda užíváte:

- cyklosporin A (lék užívaný po transplantacích a při léčbě lupénky), který se nesmí užívat současně s přípravkem <X>,
- sirolimus nebo takrolimus, léky, které se užívají po transplantacích, protože tyto přípravky se nedoporučuje užívat současně s přípravkem <X>,
- glibenklamid (lék užívaný při cukrovce), rifampicin (k léčbě tuberkulózy), ~~nebo~~ flukonazol **a ketokonazol** (k léčbě plísňových onemocnění), nevirapin (lék k léčbě HIV), protože tyto přípravky se nedoporučuje užívat současně s přípravkem <X>,
- další léky k léčbě infekce HIV, jejichž současné užívání s přípravkem <X> může vyžadovat zvláštní sledování,
- hormonální antikoncepční přípravky, protože nejsou účinné jako jediný způsob antikoncepce, pokud užíváte přípravek <X>. Uvnitř Vašeho balení tablet přípravku <X> naleznete Výstražnou kartu, kterou si musíte pečlivě přečíst. Váš lékař a/nebo gynekolog určí způsob antikoncepce, který je pro Vás vhodný,
- **jiné léky k léčbě plicní hypertenze: sildenafil a tadalafil,**
- **warfarin (léčivý přípravek snižující srážlivost krve),**
- **simvastatin (používá se k léčbě vysoké hladiny cholesterolu).**