

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. (Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?)

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRACTAN 32 mg dağılılabılır tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir dağılılabılır tablet 32 mg bosentan (33,044 mg bosentan monohidrat şeklinde) içerir.

Yardımcı maddeler:

Aspartam 3,7 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Dağılılabılır tablet

Soluk sarı-beyazımsı renkli, yonca şeklinde, bir tarafı dört eşit parçaya bölünebilen çentikli, diğer tarafı düz tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Yetişkinlerde; egzersiz kapasitesi ve semptomlarının düzeltilmesi için fonksiyonel kapasitesi DSÖ fonksiyonel sınıf II, III veya IV olan,
 - Primer (idiyopatik ve kalıtsal) pulmoner arteriyel hipertansiyonda
 - Belirgin intersitisyel pulmoner hastalığın eşlik etmediği, sklerodermaya bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyonda,
 - Ameliyat edilemeyen konjenital sistemik-pulmoner şanta bağlı gelişen pulmoner arteriyel hipertansiyon Eisenmenger fizyolojisinde.
 - TRACTAN ayrıca dijital ülseri olan sistemik skleroz hastalarında yeni dijital ülser sayısının azaltılmasında endikedir.
- Pediatrik hasta grubunda;
 - İdiyopatik ve konjenital pulmoner arteriyel hipertansiyonda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Pulmoner arteriyel hipertansiyon:

Tedavi yalnızca pulmoner arteriyel hipertansiyon konusunda deneyimli uzman hekim tarafından başlatılıp, izlenmelidir.

Yetişkinler:

Erişkin hastalarda TRACTAN tedavisi 4 hafta boyunca günde iki kez 62,5 mg dozdan başlatılmalı ve günde iki kez 125 mg'lık idame dozuna çıkarılmalıdır. Tedavi kesildikten sonra tekrar kullanılması durumunda aynı kullanım şekli önerilmektedir. (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik farmakokinetik veriler 1 ila 15 yaş arası PAH'lı çocuklarda bosentan plazma konsantrasyonlarının yetişkin hastalardan ortalama olarak daha düşük olduğunu ve bosentan dozunun 2 mg/kg vücut ağırlığının üzerine çıkarılmasıyla veya dozlama sıklığının günde ikiden üçe çıkarılmasıyla artmadığını göstermiştir (bkz. Bölüm 5.2). Dozu veya dozlama sıklığını artırmak, muhtemelen ek klinik fayda sağlamayacaktır.

Bu farmakokinetik sonuçlara göre, 1 yaş ve üzeri PAH'lı çocuklarda kullanıldığında, önerilen başlangıç ve idame dozu sabah ve akşam 2 mg/kg'dır.

Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (PPHN) olan yenidoğanlarda, bosentanın yararı standart bakım tedavisinde gösterilmemiştir. Pozoloji konusunda herhangi bir öneri yapılamaz (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

PAH klinik tablosundaki bozulmanın yönetimi

En az 8 haftalık TRACTAN tedavisine rağmen (en az 4 haftalık hedef doz) klinik tabloda bozulma olması durumunda (örn. 6 dakika yürüme testi mesafesinde tedavi öncesi ile kıyaslandığında en az %10 azalma), alternatif tedaviler düşünülmelidir. Bununla beraber, 8 haftalık TRACTAN tedavisine cevap vermeyen bazı hastalar ilave 4 ile 8 haftalık ek tedaviye olumlu yanıt verebilmektedir.

TRACTAN tedavisine rağmen klinik tabloda gecikmiş bozulma olması durumunda (birkaç aylık tedavi sonrasında), tedavi yeniden değerlendirilmelidir. Günde iki kez 125 mg bosentan tedavisine iyi yanıt vermeyen bazı hastalarda doz günde iki kez 250 mg'a çıkarıldığında egzersiz kapasitelerinde hafif iyileşme olduğu gözlenmiştir. Karaciğer toksisitesinin doza bağlı olduğu göz önüne alınarak dikkatli bir yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Tedavinin kesilmesi

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda bosentan tedavisinin aniden kesilmesi ile ilgili olarak sınırlı deneyim bulunmaktadır. Akut rebound (geri tepme) ile ilgili olarak herhangi bir bulgu elde edilmemiştir. Bununla beraber olası rebound etkisine bağlı klinik bozulmayı önlemek üzere, kademeli doz azaltılması (3 ile 7 gün boyunca dozun yarıya indirilmesi) düşünülmelidir. Tedavinin kesilmesi esnasında hasta daha sıkı bir şekilde takip edilmelidir. TRACTAN tedavisinin kesilmesine karar verilmesi halinde alternatif tedaviye başlanırken, TRACTAN tedavisine kademeli olarak son verilmelidir.

Süregelen dijital ülserli sistemik skleroz:

Tedavi yalnızca sistemik skleroz konusunda deneyimli uzman hekim tarafından başlatılıp izlenmelidir.

Yetişkinler:

TRACTAN tedavisi 4 hafta boyunca günde iki kez 62,5 mg dozdan başlatılmalı ve günde iki kez 125 mg'lık idame dozuna çıkarılmalıdır. Tedavi kesildikten sonra tekrar kullanılması durumunda aynı kullanım şekli önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Bu endikasyon için kontrollü klinik çalışma deneyimi 6 ay ile sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.1).

Hastanın tedaviye yanıtı ve devam tedavisinin gerekliliği belirli aralıklarla değerlendirilmelidir. Bosentanin karaciğer toksisitesi göz önünde bulundurularak risk/yarar değerlendirilmesi dikkatle yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki hastalarda etkililik ve güvenilirlik ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu hastalığa sahip bosentan kullanan genç çocuklarda farmakokinetik verisi bulunmamaktadır.

Uygulama şekli:

Tabletler oral olarak sabahları ve akşamları yiyeceklerle birlikte ya da yalnız başına alınabilir.

Dağılabilir tabletler, bir kaşık üzerinde biraz suya eklenmeli ve yutulmadan önce dağılmasına yardımcı olmak için sıvı karıştırılmalıdır. İlacın tamamının uygulandığından emin olmak için kaşığa biraz daha su eklenmeli ve hasta tarafından yutulmalıdır.

Mümkünse, ilacın tamamının alındığından emin olmak için bir bardak su alınmalıdır. Gerekirse, dağılabilir tablet, yüzeydeki çizgiler boyunca kırılarak bölünebilir (bkz. bölüm 6.6).

Dağılabilir tablet sadece pediyatrik hastalarda çalışılmıştır. Erişkin süjelerde gerçekleştirilen dağılabilir tabletler ve film kaplı tabletler arasındaki biyoyararlanım karşılaştırması, dağılabilir tablet ile bosentana daha düşük maruziyet olduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.2). Bu nedenle yetişkinlerde kullanımı film kaplı tableti alamayan hastalarda olmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

TRACTAN orta-ileri düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2). Hafif derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur (örn. Child-Pugh Sınıf A) (Bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ve diyaliz hastalarında herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üzeri hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Bosentan ya da ürünün içeriğindeki maddelerinden herhangi birisine karşı aşırı hassasiyet
- Orta düzeyden ileri düzeye kadar karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf B veya C), (Bkz. Bölüm 5.2)
- Normalin üst limitinden 3 kat daha fazla olan karaciğer aminotransferaz değerleri:

aspartat aminotransferaz (AST) ve/veya alanin aminotransferaz (ALT) (Bkz. Bölüm 4.4)

- Siklosporin A ile birlikte kullanım (Bkz. Bölüm 4.5)
- Hamilelik (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)
- Gebelikten korunmak için güvenilir bir korunma yöntemi kullanmayan ve gebe olma olasılığı bulunan kadınlar (Bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

TRACTAN'ın etkililiği ciddi pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda gösterilmemiştir. Klinik durumun kötüleşmesi durumunda hastalığın ileri safhasında tavsiye edilen diğer bir tedaviye (örn:epoprostenol) geçilmesi göz önünde bulundurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

DSÖ fonksiyonel sınıf I olan pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında bosentanın risk/fayda dengesi belirlenmemiştir.

TRACTAN tedavisi sistemik sistolik kan basıncının sadece 85 mmHg'den yüksek olması halinde başlatılmalıdır.

TRACTAN'ın var olan dijital ülserlerin iyileşmesinde yararlı etkilerinin olduğu gösterilmemiştir.

Karaciğer fonksiyonu:

Bosentan ile ilişkin karaciğer aminotransferaz (örneğin aspartat aminotransferaz (AST) ve/veya alanin aminotransferaz (ALT)) değerlerinde yükselmeler doza bağlıdır. Tipik olarak, karaciğer enzimlerindeki değişiklikler tedavinin ilk 26 haftasında görülmektedir ancak tedavinin ilerleyen safhalarında da ortaya çıkabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu artışlar kısmen hepatositlerden safra tuzları eliminasyonunun kompetitif inhibisyonuna bağlı olarak gerçekleşebilmektedir ve kesin olarak saptanmamış olmakla birlikte, başka mekanizmaların da karaciğer fonksiyon bozukluğu ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir

Bosentanın hepatositlerde birikeceği ve olası ciddi karaciğer hasarına ya da immünolojik mekanizmaya varan sitolize neden olacağı hariç tutulmamıştır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu riski aynı zamanda bosentanın, rifampisin, glibenklamid ve siklosporin A gibi safra tuzu atım pompası inhibitörleri olan ilaçlarla birlikte alınması durumunda da artabilir ancak bu konudaki veriler sınırlıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Tedavi öncesinde ve tedavi sırasında aylık aralıklarla karaciğer aminotransferaz seviyeleri ölçülmelidir. Bunun yanı sıra, karaciğer aminotransferaz seviyeleri herhangi bir doz artışından 2 hafta sonra yeniden ölçülmelidir.

ALT/AST yükselmesi durumunda tavsiyeler

ALT/AST seviyeleri

Tedavi ve gözlem tavsiyeleri

>3 ve $\leq 5 \times \text{ULN}$

Sonuç ikinci bir başka karaciğer testi ile doğrulanmalıdır; doğrulanması halinde, TRACTAN tedavisine azaltılmış dozda devam edilmesi veya TRACTAN uygulamasının durdurulmasına bireysel bazda karar verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2). En az iki haftada bir aminotransferaz seviyelerinin ölçülmesine devam edilmelidir. Aminotransferaz seviyelerinin tedavi öncesi değerlere geri dönmesi halinde tedaviye devam edilmesi ya da aşağıda açıklanan şartlar doğrultusunda TRACTAN tedavisine yeniden başlaması değerlendirilmelidir.

>5 ve $\leq 8 \times \text{ULN}$

Sonuç ikinci bir başka karaciğer testi ile doğrulanmalıdır; doğrulanması halinde, tedavi durdurulmalı ve en az iki haftada bir aminotransferaz seviyeleri ölçülmelidir. Aminotransferaz seviyelerinin tedavi öncesi değerlere geri dönmesi halinde aşağıda açıklanan şartlar doğrultusunda TRACTAN tedavisine devam edilip edilemeyeceği değerlendirilmelidir.

>8 $\times \text{ULN}$

Tedavi durdurulmalıdır ve yeniden TRACTAN tedavisine başlaması düşünülmemelidir.

Karaciğerin hasarı ile ilgili klinik semptomların oluşması halinde örn. mide bulantısı, kusma, ateş, karın ağrısı, sarılık, sıra dışı letarji ya da yorgunluk, grip benzeri sendrom (artralji, miyalji, ateş gibi) tedavi durdurulmalı ve yeniden TRACTAN tedavisine başlaması düşünülmemelidir.

Tedaviye yeniden başlanması

TRACTAN tedavisine yeniden başlanması yalnızca TRACTAN tedavisinin olası faydalarının olası risklerden çok daha fazla olması ve karaciğer aminotransferaz seviyelerinin tedavi öncesi değerler içerisinde olması halinde düşünülmelidir. Hepatoloji uzmanının görüşleri alınmalıdır. Yeniden tedavi, bölüm 4.2’de açıklanan detaylar doğrultusunda uygulanmalıdır. **Tedaviye yeniden başlanmasının ardından 3 gün içerisinde ve tekrar 2 hafta sonra ve yukarıdaki tavsiyeye uygun olarak karaciğer aminotransferaz seviyeleri kontrol edilmelidir.**

ULN = (Upper Limit of Normal) Normalin üst limiti

Hemoglobin konsantrasyonu:

Bosentan ile tedavide doza bağlı olarak hemoglobin konsantrasyonunda azalma olabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Plasebo kontrollü çalışmalarda, hemoglobin konsantrasyonlarında

bosentana bağılı düşüşler ilerleyici değildir, tedavinin ilk 4-12 haftasından sonra stabil hale gelir. Hemoglobın konsantrasyonlarının tedaviye başlamadan önce, tedaviye başladıktan sonraki ilk 4 ay boyunca her ay ve bunun ardından üç ayda bir düzenli olarak kontrol edilmesi tavsiye edilir. Hemoglobın konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı bir düşüş olursa bunun nedeni ve özel bir tedavi gerekliliğı değerlendirilmeli ve araştırılmalıdır. İlacın pazarlama sonrası döneminde kırmızı kan hücresi transfüzyonu gerektiren anemi vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda kullanımı:

TRACTAN tedavisi sırasında hormonal kontraseptiflerin etkisiz kalması ve ayrıca pulmoner arteriyel hipertansiyonun gebelik ile kötüleşmesi risklerinden ve hayvanlarda gözlemlenen teratojenik etkilerinden dolayı:

- Güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulamayan ve tedavi öncesi gebelik testi negatif çıkmayan kadınlarda TRACTAN tedavisi başlatılmamalıdır.
- TRACTAN ile tedavi süresi boyunca hormonal kontraseptifler tek korunma yöntemi olmayabilirler.
- Hamileliğin erken saptanmasına olanak vermek amacıyla, TRACTAN tedavisi sırasında her ay gebelik testi yapılması tavsiye edilir.

Ayrıntılı bilgi için Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.6

Pulmoner veno-okluzif hastalık:

Vazodilatör ilaçlar (özellikle prostasiklin) pulmoner veno-okluzif olan hastalarda kullanıldığında pulmoner ödem vakaları rapor edilmiştir. Sonuç olarak, pulmoner arteriyel hipertansiyonu bulunan hastalarda TRACTAN kullanıldığında pulmoner ödem belirtilerinin ortaya çıkması halinde, buna bağılı olarak veno-okluzif hastalık olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Pazarlama sonrası dönemde, pulmoner veno-okluzif hastalık şüphesi olan ve bosentan ile tedavi edilen hastalarda nadiren pulmoner ödem bildirilmiştir.

Sol ventriküler yetmezliğı olan pulmoner arteriyel hipertansiyon hastaları:

Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve aynı zamanda sol ventriküler yetmezliğı bulunan hastalar üzerinde belirli bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bununla beraber, ciddi kronik kalp yetmezliğı bulunan 1611 hasta (804 bosentan ve 807 plasebo) ortalama 1,5 yıl boyunca plasebo kontrollü bir çalışma ile tedavi edilmiştir (Çalışma AC-052- 301/302 [ENABLE 1&2]). Bu çalışmada bosentan ile tedavide ilk 4-8 hafta boyunca kronik kalp yetmezliğıne bağılı olarak hastaneye yatışta bir artış olmuş ve bunun muhtemel nedeni olarak da sıvı tutulması gösterilmiştir. Bu çalışmada, sıvı tutulması, hızlı kilo alımı, düşen hemoglobın konsantrasyonu ve bacak ödeminde artışla kendini göstermiştir. Bu çalışmanın sonunda, kalp rahatsızlığı ile hastaneye yatan vakalarda ve ölümlerde bosentan ya da plasebo alan hastalar arasında herhangi bir fark görülmemiştir. Sonuç olarak, hastaların özellikle ciddi düzeyde sistolik yetmezliğı bulunması durumunda kilo alma vb. şeklinde sıvı tutulması semptomlarına karşı kontrol altında tutulmaları tavsiye edilir. Sıvı tutulması görülmesi halinde, diüretik tedavisine başlanması ya da mevcut diüretik dozunun artırılması önerilir. Diüretik tedavisi sıvı tutulması bulguları olan hastalarda TRACTAN tedavisinden önce başlatılmalıdır

HIV enfeksiyonu ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon hastaları:

Antiretroviral ilaç kullanan HIV enfeksiyonu ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında bosentan kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda klinik çalışma deneyimi bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 5.1). Sağlıklı kişiler ile yapılan bosentan ve lopinavir + ritonavir arasındaki etkileşim çalışmasında, bosentanın plazma konsantrasyonunda tedavinin ilk 4 günü boyunca maksimum olmak üzere artış görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.5). Proteaz inhibitörleri desteği ile birlikte ritonavir tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda bosentan tedavisi başlandığında başlangıç safhasında hipotansiyon riski ve karaciğer fonksiyon testleri açısından hastanın TRACTAN'a karşı toleransı yakından izlenmelidir. Bosentan antiretroviral ilaçlar ile birlikte kullanılırken uzun vadede hepatik toksisite ve hematolojik yan etkilerin artışı göz ardı edilemez. Bosentanın CYP450 üzerine indükleyici etkisinin (Bkz. Bölüm 4.5) sonucu olarak potansiyel etkileşim nedeniyle antiretroviral tedavinin etkinliği değişebileceği için bu hastalar HIV enfeksiyonları açısından da yakından izlenmelidir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığına (KOAH) bağlı pulmoner hipertansiyon:

Ciddi KOAH (GOLD sınıflandırmasına göre evre III)'a bağlı pulmoner hipertansiyonu olan 11 hastada yapılan araştırma amaçlı, kontrolsüz 12 haftalık bir çalışma ile bosentanın güvenliliği ve toleransı incelenmiştir. Dakikadaki ventilasyonda artış ve oksijen saturasyonunda azalma gözlenmiştir. En sık görülen advers olay, bosentan kullanımının bırakılmasıyla iyileşen dispnedir.

Diğer tıbbi ürünlerle birlikte kullanımı:

TRACTAN'ın siklosporin A ile birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5)

TRACTAN'ın glibenklamid, flukonazol ve rifampisin ile birlikte kullanılması tavsiye edilmez. Ayrıntılı bilgi için Bkz. Bölüm 4.5.

Hem CYP3A4 inhibitörü hem de CYP2C9 inhibitörü ile birlikte TRACTAN alınmasından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

TRACTAN'ın içeriğinde fenilalanin kaynağı aspartam bulunmaktadır. Bu, fenilketonürisi olan kişiler için zararlı olabilir. 12 haftalıktan küçük bebeklerde aspartam kullanımını değerlendirmek için ne klinik dışı ne de klinik veriler mevcuttur.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bosentan, sitokrom P450 (CYP) izoenzimleri CYP2C9 ve CYP3A4'ü indükler. Ayrıca *in vitro* veriler CYP2C19'un indüklendiğini gösterir. Buna göre TRACTAN ile birlikte kullanıldığında, bu izoenzimler ile metabolize olan tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonları düşecektir. Bu izoenzimler ile metabolize olan tıbbi ürünlerin etkililiğinin değişme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu ürünlerin dozajı, birlikte TRACTAN tedavisine başlanması, dozunun değişmesi veya kesilmesinden sonra ayarlanmalıdır.

Bosentan CYP2C9 ve CYP3A4 ile metabolize edilir. Bu enzimlerin inhibisyonu bosentan plazma konsantrasyonunu (bkz. ketakonazol) artırabilir. CYP2C9 inhibitörlerinin bosentan

konsantrasyonu üzerinde herhangi bir çalışması mevcut değildir. Kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır.

Flukonazol ve CYP2C9 ve CYP3A4'ün diğer inhibitörleri:

Özellikle CYP2C9 ve bir ölçüye kadar CYP3A4 inhibe eden flukonazol ile birlikte kullanımı bosentanın plazma konsantrasyonlarında büyük artışlara neden olabilir. Kombinasyon tavsiye edilmez. Aynı nedenden ötürü, güçlü bir CYP3A4 inhibitörünün (ketokonazol itrakonazol ve ritonavir gibi) ve CYP2C9 inhibitörünün (vorikonazol gibi) TRACTAN ile birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Siklosporin-A:

TRACTAN ve siklosporin-A'nın (kalsinürin inhibitörü) birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3). Birlikte alındığında bosentan başlangıç konsantrasyonları, bosentan yalnız başına alındığında ölçülen konsantrasyondan yaklaşık 30 kat daha yüksektir. Kararlı durumda, bosentan plazma konsantrasyonları, bosentan yalnız başına alındığında ölçülenden 3-4 kat daha yüksektir. Bu etkileşimin mekanizması büyük ölçüde, bosentan taşıyıcı protein aracılı olarak hepatositlerin içine alınmasının siklosporin ile inhibe olması ile ilişkilidir. Siklosporin-A kan konsantrasyonları (CYP3A4 substratı) %50 oranında azalmaktadır. Bu büyük ölçüde, CYP3A4'ün bosentan tarafından indüklenmesi ile ilişkilidir.

Takrolimus, sirolimus:

Bosentanın takrolimus veya sirolimus ile birlikte kullanımı insanda denenmemiştir ancak siklosporin-A ile birlikte kullanımda görüldüğü gibi, takrolimus veya sirolimusun TRACTAN ile birlikte kullanımı da, bosentan konsantrasyonunun artışına sebep olabilir. Takrolimus ve sirolimusun plazma konsantrasyonunda azalmaya sebep olabilir. Bu nedenle bu ilaçların birlikte kullanımı önerilmez. Birlikte kullanım ihtiyacı olan hastalar, TRACTAN ile ilişkili yan etkiler ile takrolimus ve sirolimus kan konsantrasyonları açısından yakından gözlenmelidir.

Glibenklamid:

5 gün boyunca günde iki kez 125 mg bosentan ile birlikte kullanımı ile glibenklamid plazma konsantrasyonları (CYP3A4 substratı) %40 oranında azalırken, hipoglisemik etkisinde de belirgin bir azalma görülür. Aynı zamanda bosentan plazma konsantrasyonları da %29 oranında azalmıştır. Bunun yanı sıra iki ilaçla birlikte tedavi gören hastalarda aminotransferazda yükselme eğilimi gözlemlenmiştir. Hem glibenklamid hem bosentan safra tuzu atım pompasını inhibe eder ki bu aminotransferaz artışını açıklayabilir. Bu bağlamda, bu kombinasyon kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Diğer sülfonilürelerle ilaç etkileşimine ait veri mevcut değildir.

Rifampisin:

7 gün boyunca günde 2 kez 125 mg bosentan ile etkin CYP2C9 ve CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisini alan 9 sağlıklı denekte bosentan plazma konsantrasyonu % 58 azalmıştır ve bu azalma bazı bireylerde %90'a kadar çıkabilir. Sonuç olarak bosentan etkisinin rifampisin ile birlikte kullanıldığında belirgin olarak azalması beklenmektedir. TRACTAN ve rifampisinin birlikte kullanılması tavsiye edilmemektedir. Diğer CYP3A4 indükleyicilere (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, St. John's Worth) ait veri yoktur ama beraber kullanılmaları durumunda bosentana sistemik maruz kalmada azalmaya sebep olması beklenir. Klinik olarak anlamlı bir etki azalması göz ardı edilemez.

Lopinavir + Ritonavir (ve diğer destekleyici proteaz inhibitörleri):

Sağlıklı gönüllülere 9,5 gün boyunca günde iki defa bosentan 125 mg ve günde iki defa lopinavir+ritonavir 400+100 mg verildiğinde bosentan plazma konsantrasyonu bosentanın yalnız başına verilmesinden yaklaşık 48 kat daha yüksek bulunmuştur. 9. günde bosentan plazma konsantrasyonu bosentanın yalnız uygulanmasına oranla 5 kat daha fazladır. Ritonavir tarafından taşıyıcı protein aracılı olarak hepatositlerin içine alınmasının ve CYP3A4'ün inhibisyonu ile bosentan klerensinin azalması büyük ölçüde bu etkileşime neden olmaktadır. Lopinavir+ritonavir kombinasyonunun veya diğer ritonavir+destekleyici proteaz inhibitörlerinin birlikte kullanımı sırasında hastaların TRACTAN'a karşı duyarlılığı izlenmelidir.

9,5 gün boyunca bosentanın birlikte verilmesi lopinavir ve ritonavirin plazma maruziyetinin klinik olarak anlamlı olmayan düzeyde azalmasına neden olmaktadır (sırasıyla yaklaşık %14 ve %17). Ancak bosentan ile tamamıyla indüksiyona ulaşılamamaktadır ve proteaz inhibitörlerinin daha fazla azalması göz ardı edilemez. HIV tedavisinin uygun bir şekilde izlenmesi tavsiye edilmektedir. Diğer ritonavir- destekleyici proteaz inhibitörleri ile de benzer etkilerin görülmesi beklenir (Bkz. Bölüm 4.4).

Diğer antiretroviral ajanlar:

Veri yetersizliğinden dolayı diğer antiretroviral ajanlar ile ilgili bir tavsiye verilmemektedir. Nevirapinin bilinen hepatotoksitesi olduğundan bosentanın karaciğer toksisitesi ile birlikte karaciğerde birikeceği düşünülmektedir, bu nedenle bu kombinasyon önerilmez.

Hormonal kontraseptifler:

7 gün boyunca günde 2 kez 125 mg bosentanın, 1 mg noretisteron ve 35 mcg etinil estradiolün tek dozu ile birlikte verilmesi, noretisteron ve etinil estradiolün EAA (AUC) değerlerini sırasıyla %14 ve %31 düşürmüştür. Ancak ilaca maruz kalmadaki azalma sırasıyla %56 ve %66 kadardır. Bu nedenle, bosentan ile beraber kullanıldığında, hormon bazlı kontraseptifler tek başına, verildiği yol ne olursa olsun (ağızdan, enjeksiyon, transdermal, implant formlar) kontrasepsiyon için güvenilir metod olarak düşünülmez (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

Varfarin:

6 gün boyunca günde iki kez 500 mg bosentan ile birlikte kullanımı hem S-varfarin (CYP2C9 substratı) hem de R-varfarin (CYP3A4 substratı) plazma konsantrasyonlarını sırasıyla %29 ve %38 oranında azaltmıştır. Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalarda bosentanın varfarin ile birlikte kullanımına ait klinik deneyimler INR'de (Uluslararası Normal Oran) ya da varfarin dozunda (tedavi öncesi değerler klinik çalışmalar sonucu ile karşılaştırıldığında) klinik olarak değişikliklere neden olmamıştır. Bunun yanı sıra, deneyler sırasında INR ya da advers etkilere bağlı olarak varfarin dozundaki değişiklik sıklığı bosentan ve plasebo alan hastalarda benzerlik göstermiştir. Bosentan tedavisine başlandığında varfarin ya da benzer oral antikoagülan ajanlar için herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur ancak özellikle bosentan tedavisine başlama ve üst titrasyon dönemlerinde yoğunlaştırılmış INR kontrolü tavsiye edilmektedir.

Simvastatin:

5 gün boyunca günde iki kez 125 mg bosentan ile birlikte alımı simvastatin plazma konsantrasyonlarını (CYP3A4 substratı) ve onun aktif β -hidroksi asit metabolitini sırasıyla %34 ve %46 oranında azaltmıştır. Bosentan plazma konsantrasyonları Simvastatin ile birlikte kullanımdan etkilenmemiştir. Kolesterol seviyelerinin izlenmesi ve buna göre doz

ayarlaması yapılması göz önünde tutulmalıdır.

Ketakonazol:

6 gün boyunca günde iki kez 62,5 mg bosentan ile birlikte ketakonazol (güçlü bir CYP3A4 inhibitörü) alımı bosentan plazma konsantrasyonlarını yaklaşık 2 kat artırır. Bosentan doz ayarı yapılması gerekli görülmemektedir. Her ne kadar *in vivo* çalışmalarda gösterilmiş olmasa da, diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile (örneğin itrakonazol ve ritonavir) bosentan plazma konsantrasyonlarında benzer artışlar görülmesi beklenir. Bununla beraber CYP3A4 inhibitörü ile kombine edildiğinde zayıf CYP2C9 metabolizörleri olan hastalar bosentan plazma konsantrasyonlarında artış riski altında olup, bu durum zararlı advers etkilere neden olmaktadır.

Epoprostenol:

10 pediyatrik hastanın bosentan ve epoprostenol kombinasyonu kullandığı çalışmadan (AC-052-356, BREATHE-3) elde edilen sınırlı veriler hem tek hem çoklu doz alımın ardından, bosentan C_{max} ve EAA değerlerinin sürekli epoprostenol infüzyonu olsun ya da olmasın tüm hastalarda benzer olduğunu göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.1).

Sildenafil:

Sağlıklı deneklerde 6 gün boyunca günde 2 kez 125 mg bosentan (kararlı durum) ile günde 3 kez 80 mg sildenafil (kararlı durum) uygulandığında, sildenafil EAA'da %63 azalma ve bosentan EAA'da %50 artış olmuştur. Birlikte kullanımda dikkatli olunması önerilir.

Tadalafil:

Bosentan (günde iki kez 125 mg), çoklu doz birlikte kullanımının ardından tadalafil (günde bir kez 40 mg) sistemik maruziyetini %42'ye ve C_{max}'ı %27'ye kadar azaltmıştır. Tadalafil bosentanın veya metabolitlerinin maruziyetini (EAA ve C_{max}) etkilememiştir.

Digoksin:

7 gün boyunca günde iki kez 500 mg bosentan ile birlikte kullanım digoksinin EAA, C_{max} ve C_{min} değerlerini sırasıyla %12, %9 ve %23 oranında düşürmektedir. Bu etkileşimin mekanizması P-glikoprotein indüksiyonu olabilir. Bu etkileşimin klinik olarak anlamlı olması düşünülmez.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda TRACTAN tedavisine başlanmadan önce hamilelik olup olmadığı kontrol edilmeli, güvenilir korunma metodları hakkında tavsiye verilmeli ve güvenilir korunma başlatılmalıdır. Hasta ve hekimler, TRACTAN'ın olası farmakokinetik etkileşimlerinden dolayı tek başına kullanılan hormonal koruma ajanlarını (oral, enjeksiyon, transdermal, implant formlar) etkisiz hale getirebileceğini dikkate almalı (Bkz. Bölüm 4.5) ve ilave veya alternatif güvenilir korunma yöntemlerini de kullanmalıdır. Hangi korunma yönteminin kullanılacağına dair çekinceler varsa, bir

jinekoloğa danışılması tavsiye edilir. TRACTAN tedavisi sırasında hormonal kontraseptiflerin etkisiz kalması ve ayrıca pulmoner arteriyel hipertansiyonun gebelik ile kötüleşmesi risklerinden dolayı, hamileliğin erken saptanmasına olanak vermek amacıyla, TRACTAN tedavisi sırasında her ay gebelik testi yapılması tavsiye edilir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerindeki çalışmalarda üretkenlik toksisitesi görülmüştür (teratojenite, embriyotoksosite (Bkz. Bölüm 5.3)). Hamile kadınlarda TRACTAN kullanımı ile ilgili güvenilir veri bulunmamaktadır.

Hayvan çalışmalarından elde edilen verilere dayanarak, gebelik döneminde uygulandığı takdirde bosentanin ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

TRACTAN gebelik döneminde kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3)

Laktasyon dönemi

Bosentanın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. TRACTAN ile tedavi sırasında emzirme tavsiye edilmez.

Üreme Yeteneği/Fertilite

Hayvan çalışmaları testiküler etkiler göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Erkek PAH hastalarında bosentanın testiküler fonksiyon üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada, 24 hastadan altısında (%25) bosentan ile tedavinin 6. ayında başlangıca göre sperm konsantrasyonunda en az %50 azalma görülmüştür. Bu bulgulara ve preklinik verilere dayanarak, bosentanın erkeklerde spermatogenez üzerinde zararlı etkileri olabileceği göz önüne alınmalıdır. Erkek çocuklarda, bosentan tedavisinin fertilite üzerindeki uzun-dönem etkileri göz ardı edilemez.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TRACTAN'ın araç ve makine kullanımı becerisi üzerindeki doğrudan etkileri hakkında herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. TRACTAN hipotansiyona bağlı baş dönmesine, bulanık görmeye ya da senkoba neden olabileceğinden bu durum araç ve makine kullanımını etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Terapötik endikasyon açısından çeşitlilik gösteren 20 plasebo kontrollü çalışmada, toplam 2.486 hasta günlük 100 mg ile 2000 mg arasında değişen dozlarda bosentan ile tedavi edilirken, 1838 hasta da plasebo almıştır. Ortalama tedavi süresi 45 haftadır. Advers reaksiyonlar bosentan hastalarının en az % l'inde ve plasebo hastalarında en az % 0,5'ten fazla sıklıkla görülen olaylar olarak tanımlanmaktadır. En yaygın görülen advers reaksiyonlar baş ağrısı (%11,5), ödem/sıvı tutulumu (%13,2), anormal karaciğer fonksiyon testi (%10,9) ve anemi/hemoglobin düzeyi azalmasıdır (%9,9).

Bosentan tedavisi doza bağlı olarak karaciğer aminotransferazında artma ve hemoglobin konsantrasyonunda azalma ile ilişkilendirilmiştir (Bkz Bölüm 4.4, Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Bosentan ile yapılan 20 plasebo kontrollü çalışmada gözlenen advers reaksiyonlar görülme sıklığına göre aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Advers reaksiyonlar her bir görülme sıklığı grubunda, azalan ciddiyet sırasına göre verilmiştir. Tüm havuzun içinde ve onaylı endikasyonlar arasında advers reaksiyonlarda klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.

Sistem organ sınıfları	Görülme sıklığı	Advers reaksiyon
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın	Anemi, hemoglobin düzeyi azalması (Bkz Bölüm 4.4)
	Yaygın olmayan	Trombositopeni ¹ Nötropeni, lökopeni ¹
	Bilinmiyor	Kırmızı kan hücresi transfüzyonu gerektiren anemi veya hemoglobin düşüşü ¹
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın	Aşırı duyarlılık reaksiyonları ² (dermatit, kaşıntı ve kızarıklık dahil)
	Seyrek	Anafilaksi ve/veya anjiyoödem ¹
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı ⁵
	Yaygın	Senkop ^{1,4}
Göz hastalıkları	Bilinmiyor	Bulanık görme ¹
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Kalp çarpıntısı ^{1,4}
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Yüzde kızarma, Hipotansiyon ^{1,4}
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Nazal konjesyon
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Gastroözofajeal reflü hastalığı, diyare
Hepato-biliyer hastalıklar	Çok yaygın	Karaciğer fonksiyon testi anormallikleri (bkz. bölüm 4.4)
	Yaygın olmayan	Hepatit (hepatitin altın da yatan olası alevlenme dahil) ve/veya sarılığa bağlı aminotransferaz yükselmesi ¹ (Bkz. bölüm 4.4)
	Seyrek	Karaciğer sirozu, karaciğer yetmezliği ¹

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Yaygın	Eritem
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Ödem, sıvı tutulumu ⁵

¹ Pazarlama sonrası deneyimden elde edilen veriler, sıklıklar plasebo-kontrollü klinik çalışma verilerinin istatistiksel modellemesine dayanmaktadır.

² Aşırı duyarlılık reaksiyonları bosentan alan hastaların %9,9'unda, plasebo alanların %9,1'inde görülmüştür.

³ Baş ağrısı, bosentan alan hastaların %11,5'inde ve plasebo alanların %9,8'inde görülmüştür.

⁴ Bu tip reaksiyonlar altta yatan hastalıkla da ilgili olabilir.

⁵ Ödem veya sıvı tutulumu, bosentan alan hastaların %13,2'sinde ve plasebo alanların %10,9'unda görülmüştür.

Pazarlama sonrası dönemde çoklu morbiditenin eşlik ettiği ve farklı ilaç tedavileri gören hastalarda uzun dönem TRACTAN tedavisi sonrası açıklanamayan hepatik siroz vakaları seyrek olarak görülmüştür. Ayrıca seyrek olarak karaciğer yetmezliği de rapor edilmiştir. Bu vakalar TRACTAN tedavisi süresince karaciğer fonksiyonunun aylık programlarla izlenmesinin önemini desteklemektedir (Bkz Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda kontrolsüz klinik çalışmalar:

Film kaplı tablet ile pediyatrik hastalarda yapılan ilk kontrolsüz çalışmada gözlenen güvenlik profili, yetişkin PAH hastaları ile yapılan pivot çalışmalarla benzerlik göstermiştir. (BREATHE-3: n:19, medyan yaş 10 [3-15 yaş], açık-etiketli günde 2 defa 2 mg/kg; tedavi süresi 12 hafta). BREATHE-3 çalışmasında sıklıkla gözlenen advers reaksiyonlar yüzde kızarma (%21), baş ağrısı (%16), anormal karaciğer fonksiyon testidir (%16).

Toplam 100 PAH'lı çocuk hastanın günde 2 kez 2 mg/kg (n=33), günde 3 kez 2 mg/kg (n:31) veya günde 2 kez 4 mg/kg (n:36) bosentan ile tedavi edildiği kontrolsüz pediyatrik çalışmaların (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Uzatma) dahil edildiği birleştirilmiş bir analiz yapılmıştır. Kayıt sırasında, 3 ay ve 1 yaş arasında 6, 1 yaş ve 2 yaş altı arasında 15, 2 yaş ve 12 yaş arasında 79 çocuk hasta bulunmakta idi. Medyan tedavi süresi 71,8 hafta idi (0,4-258 hafta).

Kontrolsüz pediyatrik çalışmaların birleştirilmiş analizinin güvenlik profili, yetişkin PAH hastaları ile yapılan pivot çalışmaları ile, yetişkinlerden daha sık raporlanan enfeksiyon haricinde (%69'a %41,3) benzerlik göstermektedir. Enfeksiyon sıklığındaki bu fark kısmen, yetişkin hastalara kıyasla pediyatrik hastalarda medyan tedavi maruziyetinin daha uzun olmasından (medyan 71,8 hafta) kaynaklanıyor olabilir. En sık görülen advers olaylar üst solunum yolu enfeksiyonları (%25), pulmoner (arteriyel) hipertansiyon (%20), nazofarenjit (%17), ateş (%15), kusma (%13) bronşit (%10), karın ağrısı (%10) ve diyaredir (%10). 2 yaş altı ve üstü hastalarda advers olay sıklıklarında anlamlı bir fark olmamakla beraber bu bulgu, 6'sı 3 ay ile 1 yaş arasında olmak üzere, 2 yaş altı olan toplam 21 hastaya dayanmaktadır. Karaciğer anormallikleri ve anemi/hemoglobin düzeyi düşüşü sırasıyla %5 ve %9 hastada görülmüştür.

Randomize plasebo-kontrollü bir çalışmada (FUTURE-4), toplam 13 yenidoğan PPHY hastası günde 2 kez 2 mg/kg dozunda bosentan ile tedavi edilmiştir (8 hasta plasebo almaktaydı). Medyan bosentan ve plasebo tedavi süresi sırasıyla 4,5 gün (0,5- 10 gün) ve 4 gündür (2,5-6 gün). Bosentan ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda en sık görülen advers olaylar sırasıyla anemi ya da hemoglobin düzeyi düşüşü (7 ve 2 hasta), yaygın ödem (3 ve 0 hasta) ve kusmadır (2 ve 0 hasta).

Laboratuvar anormallikleri:

Karaciğer testi anormallikleri:

Klinik çalışmalarda, karaciğer aminotransferazlarında doza bağlı artışlar genel olarak tedavinin ilk 26 haftasında görülmekte ve çoğunlukla kademeli gelişmekte olup, asemptomatik özellik taşımaktadır. Pazarlama sonrası dönemde nadiren karaciğer sirozu ve karaciğer yetmezliği bildirilmiştir.

Bu yan etkinin mekanizması belirgin değildir. Aminotransferazlardaki bu yükselmeler TRACTAN devam dozu ile tedavi sürerken ya da doz azalmasından sonra kendiliğinden düzelebilir ancak tedavinin kesilmesi ya da bırakılması da gerekli olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Birleştirilmiş 20 plasebo kontrollü çalışmada karaciğer aminotransferazlarında ≥ 3 katı yükselmeler bosentan ile tedavi gören hastaların %11,2'sinde görülürken, plasebo alanlarda bu oran %2,4'tür. $\geq 8 \times$ ULN değerlerine yükselme bosentan ile tedavi edilen hastaların %3,6'sında, plasebo alan hastaların ise %0,4'ünde görülmüştür. Safra kanalı tıkanıklığı belirtisi olmaksızın aminotransferaz artışları, bosentan alan hastaların %0,2 (5 hasta) ve plasebo alan hastaların %0,3'ünde (6 hasta) bilirubin artışı ($\geq 2 \times$ ULN) ile ilişkilendirilmiştir.

100 çocuk PAH hastasının FUTURE 1/2 ve FUTURE 3/uzatma kontrolsüz pediatrik çalışmalarından elde edilen birleştirilmiş analizde, karaciğer aminotransferazların $\geq 3 \times$ ULN yükseldiği hasta oranı %2 olarak gözlenmiştir.

FUTURE-4 çalışmasında, bosentan ile günde 2 defa 2 mg/kg dozda 10 günden az süreyle tedavi edilen PPHY'li 13 yenidoğanda tedavi sırasında karaciğer aminotransferazların $\geq 3 \times$ ULN yükseldiği vaka olmamakla birlikte, bosentan tedavisinin bitiminde 3 gün sonra hepatitin görüldüğü bir vaka olmuştur.

Hemoglobin:

Plasebo kontrollü yetişkin çalışmalarında hemoglobin konsantrasyonunun 10 g/dL'nin altına düştüğü hasta oranı, bosentan tedavisi görenlerde %8 iken plasebo alan hastalarda %3,9 olarak bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

100 çocuk PAH hastasının FUTURE 1/2 ve FUTURE 3/uzatma kontrolsüz pediatrik çalışmalarından elde edilen birleştirilmiş analizinde, hemoglobin konsantrasyonunun 10 g/dl'nin altına düştüğü hasta oranı %10 olarak bildirilmiştir. 8 g/dl'nin altına düşüş olmamıştır.

FUTURE-4 çalışmasında, bosentan ile tedavi edilen 13 PPHY'li yenidoğanın 6'sında, hemoglobinde tedavi sırasında referans aralık içerisinde normalin alt limitinin altına düşme deneyimlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr ; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bosentan sağlıklı deneklerde 2400 mg'a kadar tek doz olarak ve pulmoner arteriyel hipertansiyon dışında bir başka rahatsızlığı olan hastalarda da 2 ay boyunca günde 2000 mg'a kadar uygulanmıştır. En yaygın görülen advers reaksiyon hafiften orta şiddete kadar olan baş ağrısı olmuştur.

Yoğun doz aşımı kardiyovasküler destek gerektiren hipotansiyonla sonuçlanabilmektedir. Pazarlama sonrası dönemde, adolesan erkek hasta tarafından 10.000 mg'lık bosentan doz aşımı bildirilmiştir. Hastada bulantı, kusma, hipotansiyon, baş dönmesi, terleme, bulanık görme gözlenmiş, 24 saat içinde kan basıncı desteğiyle hasta tamamen iyileşmiştir. Bosentan diyalizle temizlenmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antihipertansifler, pulmoner arteriyel hipertansiyon için antihipertansifler
ATC kodu: C02KX01

Etki mekanizması:

Bosentan ikili endotelin reseptör antagonisti (ERA) olup endotelin A ve B (ETA ve ETB) reseptörlerine bağlanır ve bosentan kalp atış hızını artırmaksızın hem pulmoner hem de sistemik vasküler direnci azaltır.

Nörohormon endotelin-1 (ET-1) bilinen en etkili vazokonstriktörlerden biri olup aynı zamanda fibrozis, hücre proliferasyonu, kalp hipertrofisi ve yeniden biçimlenmeyi ilerletir ve proinflamatuvarıdır. Bu etkiler endotelyum ve vasküler düz kas hücreleri içerisinde bulunan ETA ve ETB reseptörlerine bağlanan ET-1 aracılığı ile oluşur. Doku ve plazmalarda bulunan ET-1 konsantrasyonları PAH, skleroderma, kalp yetmezliği, miyokardiyal iskemi, sistemik hipertansiyon ve ateroskleroz da dahil olmak üzere pek çok kardiyovasküler rahatsızlıklar ve bağ dokusu hastalıklarında artar ve bu ET-1'in bu hastalıklardaki patojenik rolüne işaret eder. PAH ve kalp yetmezliğinde, endotelin reseptör antagonizmasının bulunmaması durumunda yükselen ET-1 konsantrasyonları hastalığın ciddiyeti ve prognozu ile yakından ilgilidir.

Bosentan, ET-1 ve diğer ET peptidler ile ETA ve ETB reseptörleri düzeyinde yarışır, ancak ETA reseptörlerine karşı ETB reseptörlerinden biraz daha fazla afiniteye sahiptir. Bosentan seçici olarak ET reseptörlerini antagonize eder, diğer reseptörlere bağlanmaz.

Etkililik:

Hayvan modelleri:

PAH hayvan modellerinde, bosentan alımı PVD'yi azaltır ve pulmoner vasküler ve sağ ventriküler hipertrofiyi tersine çevirir. Pulmoner fibrozis modellerinde, bosentan akciğerlerde kollajen birikimini azaltır.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu yetişkin hastalarda etkililiği:

İki randomize, çift-kör, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışma (AC-052-351) ve (AC-052-352 [BREATHE-1]) DSÖ fonksiyonel sınıf (FS) III-IV PAH bulunan (primer pulmoner hipertansiyon (PPH) veya sklerodermaya bağlı pulmoner hipertansiyon (SSc-PAH) 32 ve 213 yetişkin hasta üzerinde gerçekleştirildi. Bosentan ilk 4 hafta 2x62,5 mg sonrasında AC-052-351'de günde 2x125 mg ve AC-052-352'de günde 2x250 mg kullanılmıştır.

Bosentan ya da plasebo, hastaların mevcut antikoagülan, vazodilatör (kalsiyum kanal blokerleri), diüretikler, oksijen ve digoksin tedavilerine (epoprostenol içermeyen) eklenmiştir.

Primer sonlanım ilk çalışma için 12, ikinci çalışma için 16 haftadaki 6 dakika yürüme mesafesi (6DYM) değişikliğidir. İki çalışmada da, bosentan ile egzersiz kapasitesinde anlamlı artış görülmüş, plasebo ile doğrulanan 6DYM tedavi öncesine göre sırasıyla 76 metre (p=0,02) ve 44 metre (p=0,0002) artmıştır. 2x125 mg ve 2x250 mg alan iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ancak 2x250 mg grubunda egzersiz kapasitesinde artış eğilimi görülmüştür.

6DYM'deki gelişme 4 haftadan itibaren belirgindir ve 8 haftalık tedaviden sonra da oldukça açıktır ve bir alt grubundaki çift-kör tedavinin 28. haftasına kadar da devam etmiştir.

6DYM, DSÖ FS ve dispnedeki değişiklikleri baz alan retrospektif analizde, plasebo kontrollü çalışmalarda 95 hasta 2x125 mg bosentana randomize edilmiştir. 8. Haftada 66 hastada iyileşme, 22'sinin stabil olduğu ve 7 tanesinin de kötüleştiği görülmüştür. Stabil olan 22 hastanın 6'sı 12/16. haftalarda iyileşirken, 4'ü tedavi öncesine göre kötüleşmiştir. 8. haftada kötüleşen 7 hastadan 3'ü 12/16. haftalarda iyileşmiş, 4'ü ilk zamanlara göre kötüleşmiştir.

Hemodinamik parametreler ilk çalışmada değerlendirilmiştir. Bosentan kardiyak indeksde belirgin artış sağlamış ve buna bağlı olarak pulmoner arter basıncı, PVD ve ortalama arteriyel basınçta belirgin azalma görülmüştür.

Bosentan tedavisinde PAH semptomlarında azalma gözlenmiştir. Yürüme testleri esnasında dispne ölçümleri bosentan alan hastalarda iyileşme göstermiştir. AC-052-352 çalışmasında 213 hastanın %92'si tedavi öncesinde DSÖ FS III ve %8'i de FS IV'tür. Bosentan, hastaların %42,4'ünde FS'de iyileşme sağlamıştır (plasebo %30,4). Her iki çalışmada da, plaseboya kıyasla, bosentan kolunda DSÖ FS'de genel değişiklik çok daha iyi olmuştur. Bosentan 28 haftada plaseboya kıyasla klinik kötüleşmede belirgin bir azalma sağlamıştır (%37,1 vs. %10,7; p=0,0015).

Randomize, çift-kör, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmada (AC 052-364 [EARLY]) tedavi öncesi DSÖ FS II, 6DYM (Altı Dakika Yürüme Mesafesi) 435 m olan 185 PAH hastası, ilk 4 hafta 2x62,5 mg ve sonrasında 6 ay boyunca 2x125 mg bosentan (n=93) tedavisi ve plasebo (n=92) almıştır. Hastalar daha önce PAH tedavisi görmemiştir (n=156) veya sabit dozda sildenafil almışlardır (n=29). Primer sonlanım

noktaları plaseboya kıyasla ve tedavi öncesine göre PVD (Pulmoner Vasküler Direnç) ve 6DYM'deki 6. Aydaki değişimdir. Aşağıdaki tablo daha önceden belirlenmiş protokol analizlerini göstermektedir;

	PVD (dyn.sn/cm ⁵)		6 dakika yürüme mesafesi(m)	
	Plasebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Plasebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Başlangıç; ortalama	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Başlangıçtan beri değişim; ortalama	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Tedavi etkisi	% -22,6		19	
%95 CI	-34, -10		-4,42	
p değeri	<0,0001		0,0758	

Bosentan, plaseboyla kıyaslandığında, semptomatik iyileşme, hastaneye yatış ve ölüm bileşimi olarak tanımlanan klinik kötüleşmede azalma sağlar (oransal risk azalması %77, %95 CI %20-%94, p=0,0114). Tedavi etkisi, semptomatik iyileşmeden kaynaklanmaktadır. PAH kötüleşmesine bağlı, bosentan alan 1, plasebo alan 3 hasta hastaneye yatırılmıştır. 6 ayda her iki tedavi grubunda sadece 1 ölüm olmuştur, bu nedenle sürvi üzerine bir sonuç çıkarılamamaktadır.

Uzun dönem veriler, EARLY çalışmasının kontrollü fazında bosentan alan ve/veya açık-etiketli uzatma (AEU) fazında bosentana değiştirilen toplam 173 hastadan elde edilmiştir. Hastaların %73'ü ≥ 3 yıl ve %62'si ≥ 4 yıl bosentan almış olup, tedaviye ortalama maruz kalma süresi $3,6 \pm 1,8$ yıldır. (6,1 yıla kadar). Hastalar AEU fazında gerektiğinde ek PAH tedavisi alabilmekteydi. Hastaların çoğuna idiopatik veya kalıtsal PAH (%61) tanısı konmuştu. Toplamda, hastaların %78'i DSÖ FS II'de kaldı. Sağkalım oranları tedavi başlangıcından sonra 3. ve 4. yılda sırasıyla %90 ve %85 idi. Aynı dönemlerde, hastaların %88 ve %79'unda PAH'ta kötüleşme (bütün nedenlere bağlı ölüm, akciğer transplantasyonu atriyal septostomi veya iv ya da sc prostanoid tedavisi başlaması) görülmedi. Çift-kör fazdaki plasebo ve AEU'da süresince başlanan diğer tedavilere ait etkiler bilinmemektedir.

Prospektif, çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan AC-052405 [BREATHE-5]'te, DSÖ FS III ve konjenital kalp hastalığına bağlı Eisenmenger fizyolojisi olan pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalar (KKH-PAH) ilk 4 hafta $2 \times 62,5$ mg sonra 12 hafta boyunca 2×125 mg bosentan (n=37, 31'inin ağırlıklı olarak sağdan sola iki yönlü şanti vardı) tedavisi görmüştür. Primer sonlanım, bosentanın hipoksemiye kötüleştirmedeğini göstermektir. Plaseboya kıyasla (n=17 hasta) 16 hafta sonra hipoksemi bosentan grubunda %1 (%95CI-0,7; %2,8) artmıştır, bu da bosentanın hipoksemiye kötüleştirmedeğini göstermektedir. Ortalama PVD bosentan grubunda anlamlı derecede düşmüştür (çift yönlü intrakardiyak şanti olan hasta alt grubunda var olan etki ile) 16 hafta sonra, plaseboya göre, 6DYM'de 53 m (p=0,0079) artış gözlenmiştir, bu da egzersiz kapasitesinin arttığını gösterir. BREATHE-5 çalışmasının AEU fazında (AC-052-409) sonraki 24 hafta boyunca (ortalama $24,4 \pm 2,0$ hafta) genelde korunan etkililik ile 26 hasta bosentan almaya devam etmiştir.

DSÖ FS III olan 16 HIV enfeksiyonu ile ilişkili PAH hastasında açık etiketli, karşılaştırmaz (AC-052-362[BREATHE-4]) bir çalışma yapılmıştır. Hastalar 4 hafta $2 \times 62,5$ mg sonraki

12 hafta 2x125 mg bosentan almıştır. 16 haftalık tedavi ardından egzersiz kapasitesinde başlangıca göre anlamlı artış gözlenmiştir: 6DYM'de ortalama artış: 91,4 metredir (başlangıç 332,6; $p<0,001$). Bosentanın antiretroviral ilaçların etkinliği üzerindeki etkisi ile ilgili kesin bir sonuca varılamamaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

Bosentan'ın sağkalım üzerine etkisini araştıran bir çalışma yoktur. Ancak, iki plasebo kontrollü çalışmada (AC-052-351 ve AC-052-352) ve/veya bunların AEU fazlarında bosentan alan toplam 235 hastanın sağkalım verileri kaydedilmiştir. Ortalama maruziyet süresi $1,9\pm0,7$ yıldır (0,1-3,3 yıl) ve hastalar ortalama $2,0\pm0,6$ yıl boyunca izlenmiştir. Hastaların çoğu PPH (%72) ve DSÖ FS III'tür. (%84) Bosentan alan bu popülasyonda, Kaplan-Meier ile hesaplanan sağkalım, 1. ve 2. yıl için sırasıyla %93 ve %84' dür. Hesaplanan sağkalım SSc-PAH hastalarında daha düşük bulunmuştur. Bu hesaplamalar 235 hastanın 43'ünde epoprostenol tedavisinin başlatılmasından etkilenmiş olabilir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu çocuk hastalar üzerindeki çalışmalar:

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan, yaşları 3 ile 15 arasında olan 19 pediatrik PAH hastasında açık-etiketli, kontrolsüz bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışma öncelikle farmakokinetik bir çalışma olarak tasarlanmıştır (Bkz. Bölüm 5.2). Hastalar primer PAH'lı (10 hasta) veya KKH-PAH'lı (9 hasta) ve tedavi öncesinde DSÖ fonksiyonel sınıf II ($n=15$ hasta, %79) veya sınıf III ($n=4$ hasta %21) idi.). Hastalar vücut ağırlıklarına göre 3 gruba ayrılmış ve ilk 12 hafta günde 2 kez yaklaşık olarak 2 mg/kg bosentan alacak şekilde doz ayarlanmıştır. Her gruptaki hastaların yarısı daha önce iv. epoprostenol tedavisi görmüş ve epoprostenol dozu çalışma süresince sabit tutulmuştur.

17 hastada hemodinamik ölçümler yapılmıştır. Kardiyak indekste ortalama artış $0,5$ L/dak/ m^2 , ortalama pulmoner arteriyel basınçtaki düşüş 8 mmHg ve PVD'deki ortalama düşüş 389 dyn.sn. cm^{-5} dir. Tedavi öncesine göre bu hemodinamik gelişmeler epoprostenolden bağımsız olarak ortaya çıkmıştır. 12. haftada egzersiz testindeki değişiklikler tedavi öncesine göre oldukça değişkendir ve bunlardan hiçbirisi belirgin değildir.

FUTURE 1/2 (AC-052-365/AC-052-367)

FUTURE 1, 2 ile 11 yaş arasında 36 hastaya günde 2 kez 4 mg/kg idame dozunda bosentan verildiği açık-etiket, kontrolsüz bir çalışmaydı. Bu çalışma öncelikle farmakokinetik bir çalışma olarak tasarlanmıştır (Bkz. Bölüm 5.2). Başlangıçta hastalar idiyopatik (31 hasta [%86]) veya ailesel (5 hasta [%14]) PAH ve DSÖ fonksiyonel sınıf II ($n=23$ hasta,%64) ya da sınıf III ($n=13$ hasta, %36) idi. FUTURE 1 çalışmasında tedaviye ortalama maruziyet 13,1 haftaydı (aralık: 8,4 ile 21,1 yıl). Bu hastaların 33'üne günde iki kez 4 mg/kg dozda bosentan dağılabilir tabletlerle FUTURE 2 kontrolsüz uzatma fazında 2,3 yıllık medyan tedavi süresinde (aralık: 0,2 ila 5,0 yıl) tedaviye devam edildi. Başlangıçta FUTURE 1'de, 9 hasta epoprostenol almaktaydı. 9 hasta tedavi sırasında PAH-spesifik tedavi almaya yeni başlamıştı. PAH'ın kötüleşmesine dair (ölüm, akciğer nakli veya PAH kötüleşmesi sebebiyle hastanede yatış) olay yaşanmayan hasta oranı 2 yılda %78,9 idi. Toplamda 2 yılda Kaplan Meier sağ kalım tahmini %91,2 idi.

FUTURE 3 (AC-052-373)

Bosentan ile yapılan bu açık-etiketli randomize çalışmada, 3 ile 11 yaş arasında stabil PAH'lı 64 çocuk, 24 hafta boyunca, günde 2 kez 2 mg/kg ($n=33$) ya da günde 3 kez 2 mg/kg ($n=31$)

dozunda bosentan tedavisine randomize edilmiştir. 43'ü (%67,2) ≥ 2 ile 11 yaş, 15'i (%23,4) 1 ile 2 yaş arasında ve 6'sı da (%9,4) 3 ay ile 1 yaş arasında idi. Çalışma öncelikle farmakokinetik çalışma olarak tasarlanmıştı (Bkz. Bölüm 5.2) ve etkililik sonlanım noktaları sadece araştırma amaçlıydı. Dana Point sınıflamasına göre, PAH etiyojisi idiyopatik PAH (%46), kalıtsal PAH (%3), düzeltici kardiyak ameliyat sonrası PAH (%38) ve Eisenmenger sendromu dahil sistemik-pulmoner şanta bağlı gelişen KKH-PAH (%13) şeklinde idi. Hastalar çalışmanın başında DSÖ fonksiyonel sınıf I (n=19 hasta,%29), sınıf II (n=27 hasta,%42) ya da sınıf III (n=18 hasta, %28) idi. Çalışmanın başında hastalar PAH ilaçları ile tedavi almaktaydılar (en sık tek başına PDE-5 inhibitörü [sildenafil] [%35,9], tek başına bosentan [%10,9], hastaların %10,9'unda bosentan, iloprost ve sildenafil kombinasyonu) ve çalışma boyunca PAH tedavisine devam ettiler.

Çalışmanın başında, çalışmaya dahil edilen hastaların yarısından daha azı (%45,3 = 29/64) diğer PAH-tedavilerini almayıp, tek başına bosentan tedavisi almışlardır. %40,6 PAH kötüleşmesi deneyimlemeksizin 24 hafta boyunca bosentan monoterapisi almaya devam etmiştir. Tüm popülasyonun (64 hasta) dahil edildiği analiz, tedavi süresince pediatrik spesifik olmayan DSÖ fonksiyonel sınıf değerlendirmesi (%97 günde 2 kez, %100 günde 3 kez) ve hekimlerin global klinik izlenimlerine (%94 günde 2 kez,%93 günde 3 kez) dayanarak, hastaların büyük çoğunluğunun en azından stabil kaldığını göstermiştir (örn. kötüleşme olmadan). 24. haftada PAH'ın kötüleşmesine (ölüm, akciğer nakli veya PAH kötüleşmesi sebebiyle hastanede yatış) dair olay yaşanmayan hasta oranı, günde 2 kez ve günde 3 kez tedavi alan gruplar için sırasıyla %96,9 ve %96,7 idi.

Günde 3 kez 2 mg/kg doz ayarlaması günde 2 kez 2 mg/kg ile kıyaslandığında herhangi bir klinik fayda olduğuna dair kanıt mevcut değildi.

Persistan pulmoner hipertansiyonlu yenidoğanlarda (YPPH) yapılan çalışma

FUTURE 4 (AC-052-391)

PPHY'li erken ya da miadında yenidoğanlar (gestasyonel yaş 36-42 haftalar) çift kör, plasebo-kontrollü, randomize bir çalışmada değerlendirildi. En az 4 saatlik sürekli inhale nitrik oksit (iNO) tedavisine yetersiz yanıt veren hastalar günde 2 kez 2 mg/kg bosentan (N=13) ya da plasebo ile nasogastrik tüp aracılığıyla ek tedavi almışlardır. Hastalar iNO'dan tamamen ayrılana ya da tedavi başarısız olana kadar (extra-korporel membran oksijenasyonu [ECMO] ya da alternatif pulmoner vazodilatöre başlanması) en fazla 14 gün için tedavi edilmişlerdir.

Bosentan grubunda çalışma tedavisine medyan maruziyet 4,5 (0,5-10,0) gün ve plasebo grubunda ise 4,0 (2,5-6,5) gündü.

Bu popülasyonda sonuçlar bosentanın ek bir yarar sağladığını göstermemektedir:

- iNO'dan tamamen ayrılana kadar geçen süre bosentanda medyan 3,7 gün (95% güven aralığı 1,17, 6,95), plaseboda 2,9 gündü (95% güven aralığı 1,26, 4,23) (p=0,34)
- Mekanik ventilasyon desteğinden tamamen ayrılana kadar geçen süre bosentanda 10,8 gün (95% güven aralığı 3,21, 12,21), plaseboda 8,6 gündü (95% güven aralığı 3,71, 9,66) (p=0,24)
- Bosentan grubunda, çalışma ilacı ilk dozundan sonar 8 saat içerisinde Oksijenasyon Index değerlerinin artmasına dayandırılarak 1 hastada tedavi başarısızlığı bildirilmiştir (protokol tanımına göre ECMO ihtiyacı doğmuştur). Bu hasta 60 günlük takip döneminde iyileşmiştir.

Epoprostenol ile kombinasyon:

Bosentan ve epoprostenol kombinasyonu iki çalışmada araştırılmıştır: AC-052-355 (BREATHE-2) çok merkezli, randomize, çift-kör, paralel grup çalışmasıdır ve epoprostenol alan ciddi PAH'lı 33 hastada plaseboya karşılık bosentan denemesidir. AC-052-356 (BREATHE-3), 12 haftalık açık etiketli, kontrolsüz bir çalışmadır; 19 pediyatrik hastadan 10'u aynı anda hem bosentan hem epoprostenol tedavisi almıştır. Kombinasyonun güvenlik profili her bir komponent için beklenenle aynıdır ve kombinasyon tedavisi çocuklar ve yetişkinlerde iyi tolere edilmiştir. Kombinasyonun klinik faydaları gösterilmemiştir.

Dijital ülseri olan sistemik skleroz hastalarında

İki randomize, çift-kör, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışma sistemik skleroz ve dijital ülseri (DÜ) bulunan (aktif DÜ ya da DÜ öyküsü bulunan), 122 (AC-052-401 [RAPIDS-1]) ve 190 (AC-052-331 [RAPIDS-2]) yetişkin hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. AC-052-331'de, hastalarda erken başlayan en az bir DÜ olması gerekliydi ve iki çalışmadaki hastaların %85'inin devam eden DÜ'leri vardı. 2x62,5 mg bosentan alınan 4 haftadan sonra, iki çalışmada da idame dozu olarak 2x125 mg kullanılmıştır. Bu çift-kör tedavinin süresi AC-052-401'de 16 hafta AC-052-331'de 24 hafta idi. Çalışmadan 1 ay öncesi ve çift-kör çalışma süresince tedavilerin sabit kalması şartıyla, önceki SSc ve DÜ tedavilerine izin verilmiştir.

Çalışmaların primer sonlanımı başlangıçtan sonuna kadar yeni DÜ sayısıdır. Plaseboya kıyasla, bosentan tedavisi, daha az yeni DÜ ile sonuçlanmıştır. AC-052-401'de, 16 haftalık tedavi süresince, bosentan grubunda ortalama 1,4, plasebo grubunda ortalama 2,7 yeni DÜ oluşmuştur ($p=0,0042$). AC-052-331'de, 24 hafta boyunca, ilgili değerler sırasıyla 1,9'a karşı 2,7 yeni DÜ'dür ($p=0,0351$). Her iki çalışmada da bosentan kolunda çoklu yeni DÜ oluşma olasılığı daha azdı ve plaseboya göre yeni DÜ oluşumu daha uzun sürdü. Bosentanın yeni DÜ sayısını azaltmadaki etkisi çoklu DÜ olanlarda daha belirgindi.

İki çalışmada da bosentanın DÜ'lerin iyileşme zamanı üzerine etkisi görülmemiştir.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Bosentan farmakokinetikleri özellikle sağlıklı denekler üzerinde belgelenmiştir.

Hastalarla ilgili sınırlı veriler, yetişkin pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında bosentana maruz kalmanın sağlıklı yetişkin deneklere göre yaklaşık 2 kat daha fazla olduğunu göstermiştir.

Sağlıklı deneklerde, bosentan doza ve süreye bağlı farmakokinetik özellikler gösterir. Klerensi ve dağılım hacmi artan intravenöz dozla azalır ve zamanla artar. Ağızdan kullanım ardından sistemik maruz kalma 500 mg'a kadar doğru orantılıdır. Daha yüksek dozlarda C_{max} ve EAA değerleri doza oranla daha az artış göstermiştir.

Emilim:

Sağlıklı deneklerde bosentanın mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %50'dir ve yiyeceklerle alınmasından etkilenmez. Maksimum plazma konsantrasyonuna 3-5 saat içerisinde ulaşmaktadır.

Dağılım:

Bosentan plazma proteinlerine, özellikle albümine yüksek oranda (>%98) bağlanır. Bosentan eritrositler içerisine nüfuz etmemektedir.

Dağılım hacmi intravenöz verilen 250 mg dozun ardından yaklaşık 18 litre olarak belirlenmiştir.

Biyotransformasyon:

Çoklu doz uygulanmasında, bosentan plazma konsantrasyonları kademeli olarak tek doz uygulamasının ardından olanın %50-%65'ine azalır. Bu düşüş muhtemelen metabolize eden karaciğer enzimlerinin oto-indüksiyonunun bir sonucudur. Kararlı duruma 3-5 gün içinde ulaşılır.

Bosentan üç metabolit oluşturur ve bunlardan yalnızca bir tanesi farmakolojik olarak aktiftir. Bu metabolit esas olarak safra ile değişmeden atılır. Yetişkin hastalarda, aktif metabolite maruz kalma oranı sağlıklı deneklerle oranla daha yüksektir. Kolestaz bulgusu olan hastalarda, aktif metabolite maruz kalma oranı daha da artabilir.

Bosentan, CYP2C9 ve CYP3A4 ve muhtemelen de CYP2C19 ve P-glikoproteini indükler. In vitro ortamda, bosentan hepatosit kültürlerinde safra tuzu atım pompasını inhibe etmektedir.

In vitro veriler bosentanın test edilen CYP izoenzimleri (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4) üzerinde herhangi bir inhibitör etkisinin bulunmadığını göstermektedir. Sonuç olarak, bosentanın bu izoenzimler tarafından metabolize edilen ilaçların plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmez.

Eliminasyon:

Bosentan, karaciğerde sitokrom P450 izoenzimleri, CYP2C9 ve CYP3A4 tarafından metabolize edildikten sonra safra yoluyla atılır. Uygulanan oral dozun %3'ünden azı idrarda geri kazanılır.

Tek bir 250 mg intravenöz dozdan sonra klerens 8,2 L/saat olmuştur. Terminal eliminasyon yarılanma süresi ($t_{1/2}$) 5,4 saattir.

Özel popülasyonlarda farmakokinetik:

Her bir değişken incelendiğinde, bosentanın farmakokinetik özelliklerinin cinsiyet, vücut ağırlığı, ırk ya da yaş gibi özelliklerden hiçbir şekilde etkilenmesi beklenmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Çocuklar:

Farmakokinetik pediatrik hastalarda 4 klinik çalışmada incelenmiştir (BREATHE-3, FUTURE-1, FUTURE-3 ve FUTURE-4; bkz. Bölüm 5.1). İki yaşın altındaki çocuklarda verilerin sınırlı olması nedeniyle, farmakokinetik bu yaş kategorisinde iyi karakterize edilmemiştir.

Çalışma AC-052-356 (BREATHE-3) bosentanın film kaplı tablet formülasyonunun tekli ve çoklu oral dozlarının farmakokinetik özelliklerini pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan ve vücut ağırlıklarına göre günde 2 kez 2 mg/kg doz ayarlaması yapılan 3 ile 15 yaş arasındaki 19 çocuk üzerinde değerlendirmiştir. Bu çalışmada bosentana maruz kalma

zaman içerisinde bosentanın bilinen oto indüksiyon özelliklerine uyumlu olarak azalmıştır. Günde iki defa 31,25, 62,5 veya 125 mg ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda bosentanın ortalama EAA (%CV) değerleri sırasıyla 3.496 (49), 5.428 (79), 6.124 (27) ng•saat/mL olmuş ve günde 2 kez 125 mg alan yetişkin pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında gözlemlenen 8.149 (47) ng•saat/ml değerinden daha düşük kalmıştır. Kararlı durumda 10-20 kg, 20-40 kg ve >40 kg ağırlığındaki pediyatrik hastalardaki sistemik maruz kalma, yetişkin sistemik maruz kalmanın sırasıyla %43, %67 ve %75'ine karşılık gelmiştir.

İkinci bir farmakokinetik çalışmada (AC-052-36 [FUTURE-1]), 2-11 yaş aralığındaki 36 pediyatrik PAH hastası günde iki defa 2 ve 4 mg/kg bosentan ile tedavi edilmişlerdir. Doz oransallığı gözlenmemiştir. Bosentanın kararlı plazma konsantrasyonu 2 ve 4 mg/kg oral dozlarında benzerdir. EAA değerleri günde iki defa 2 mg/kg için 3.577 ng•saat/ml ve günde iki defa 4 mg/kg için ise 3.371 ng•saat/ml'dir. Pediyatrik hastalarda bosentana ortalama maruziyet günde iki defa 125 mg idame dozunda yetişkin hastaların yarısı kadardır, ancak yetişkinlerde maruziyet ile büyük benzerlikler göstermiştir.

AC-052-373 (FUTURE 3) çalışmasında, dağılabilir tabletler kullanılarak, günde iki kez 2 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda bosentana maruziyet, FUTURE 1 çalışmasındakine benzer olmuştur. Toplam popülasyonda (n = 31), günde iki kez 2 mg/kg, günlük 8.535 ng•saat/mL maruziyet ile sonuçlanmıştır; EAA_T 4.268 ng•saat/mL (CV:% 61) idi. 3 ay ile 2 yaş arasındaki hastalarda günlük maruziyet 7.879 ng•saat/ mL; EAA_T 3.939 ng•saat/ mL (CV:% 72) idi. 3 ay ile 1 yaş arasındaki hastalarda (n = 2) EAA_T 5.914 ng•saat/mL (CV:% 85) idi ve 1 ile 2 yaş arasındaki hastalarda (n = 7) EAA_T 3.507 ng•saat/ mL idi (CV:% 70). 2 yaşın üzerindeki hastalarda (n = 22), günlük maruziyet 8.820 ng•saat/mL idi; EAA_T 4.410 ng•saat/ mL idi (CV:% 58). Günde üç kez verilen bosentan 2 mg/kg dozu, maruz kalmayı arttırmadı; günlük maruziyet 7.275 ng•saat/ mL (CV:% 83, n = 27) idi.

BREATHE-3 ve FUTURE 1 ve FUTURE 3 çalışmalarının bulgularına göre pediyatrik hastalarda bosentana maruziyet yetişkinlere göre daha düşük dozlarda plato seviyesine ulaşmaktadır ve günde iki defa 2 mg/kg'dan daha yüksek dozlar (günde iki kez 4 mg/kg ya da günde üç kez 2 mg/kg) pediyatrik hastalarda bosentana daha yüksek oranda maruz kalma ile sonuçlanmaz.

Yeni doğanlarda yürütülen AC-052-391 (FUTURE 4) çalışmasında, bosentan konsantrasyonları ilk doz aralığının üzerinde yavaş ve sürekli olarak artmış ve düşük maruziyete neden olmuştur (tam kanda EAA₀₋₁₂: 164 ng•saat/ mL, n = 11). Kararlı durumda, EAA_T 6.165 ng•saat/ mL (CV: 133 %, n=7) idi ve bu 0,6 kan/ plazma dağılım oranını dikkate alındığında günde iki kez 125 mg alan erişkin PAH hastalarında gözlemlenen maruziyete benzerdir.

Bu bulgulara ait sonuçların hepatotoksisite ile olan ilgisi bilinmemektedir. Cinsiyet ve aynı anda deri altından epoprostenol alımının bosentanın farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Hafif düzeyde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh sınıf A),

farmakokinetikte herhangi bir belirgin değişiklik gözlemlenmemiştir. Sağlıklı deneklere göre hafif düzeyde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kararlı durumdaki bosentanın EAA değeri %9 daha yüksek aktif metabolit olan RO 48- 5033'ün EAA değeri ise %33 daha yüksektir.

Orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğunun (Child-Pugh sınıf B) bosentan ve onun primer metaboliti RO 48-5033'ün farmakokinetiğine etkisi Child-Pugh sınıf B karaciğer fonksiyon bozukluğu olan, portal hipertansiyona bağlı pulmoner hipertansiyonlu 5 hasta ve karaciğer fonksiyonu normal, diğer sebeplere bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan 3 hastanın dahil edildiği bir çalışma ile araştırılmıştır. Child-Pugh sınıf B karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kararlı-durumdaki bosentanın ortalama (%95 CI) EAA değeri 360 (212-613) ng.h/mL, (normal karaciğer fonksiyonu olanlarda, ortalama [%95 CI] EAA : 76,1 [9,07-638] ng.h/mL'ye göre 4,7 kat daha yüksek) ve aktif metabolit RO 48-5033'ün ortalama (%95 CI) EAA değeri 106 (58,4-192) ng.h/ml idi ((normal karaciğer fonksiyonu olanlarda ortalama [%95 CI] EAA 8,57 [1,28-57,2] ng.h/mL'ye göre 12,4 kat daha yüksek). (Dahil edilen hastaların sınırlı sayıda olması ve yüksek değişkenlik göstermesine rağmen, bu veriler orta derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child- Pugh sınıf B) olan hastalarda bosentan ve primer metaboliti olan RO 48-5033'e maruziyetin belirgin olarak arttığını göstermiştir.

Bosentanın farmakokinetiği Child-Pugh sınıf C karaciğer bozukluğu olan hastalarda incelenmemiştir. Bosentan orta dereceden şiddetliye karaciğer fonksiyon bozukluğu olan (örn.Child-Pugh sınıf B ya da C) hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Böbrek yetmezliği:

İleri düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 15-30 mL/dak), bosentan plazma konsantrasyonları yaklaşık %10 oranında azalmaktadır. Bu hastalarda bosentan metabolitlerinin plazma konsantrasyonları normal böbrek fonksiyonuna sahip deneklerle karşılaştırıldığında 2 kat daha artmaktadır. Böbrek bozukluğu olan hastalar için özel bir doz ayarlamasına gerek bulunmamaktadır. Diyaliz hastalarıyla ilgili olarak herhangi bir klinik deneyim yoktur. Fizikokimyasal özellikleri ve yüksek derecede proteine bağlanma özelliği göz önüne alındığında, bosentanın dolaşımdan önemli oranda diyaliz yoluyla atılması beklenmez (Bkz. Bölüm 4.2).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fareler üzerinde yapılan 2 yıllık karsinojenite çalışmaları erkeklerde (dişilerde değil), insandaki tedavi dozu ile elde edilen plazma konsantrasyonlarından 2-4 katı plazma konsantrasyonlarında, karaciğer hücrelerinde adenom ve karsinom oluşumunda artış olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda, 2 yıl boyunca oral bosentan alımı erkeklerde (dişilerde değil), insandaki tedavi dozu ile elde edilen plazma konsantrasyonlarından 9-14 katı plazma konsantrasyonlarında, tiroid foliküler hücre adenom ve karsinomunda küçük ama belirgin artış göstermiştir. Bosentan genotoksisite testlerinde negatif sonuç vermiştir. Sıçanlarda bosentan ile tetiklenen hafif düzeyde tiroid hormonal dengesizlik bulgularına rastlanmıştır. Bununla birlikte, bosentanın insanlarda tiroid fonksiyonunu (tiroksin, TSH) etkilediğine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

Bosentanın mitokondriyal fonksiyon üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Bosentan insanlarda terapötik dozda elde edilen plazma konsantrasyonlarının 1,5 kat daha fazla plazma seviyelerinde sıçanlarda teratojenik etki göstermiştir. Baş, yüz ve ana

damarlarda malformasyon da dahil olmak üzere teratojenik etkiler doza bağılı olarak ortaya çıkmaktadır. Malformasyon oluşumundaki benzerlikler diğer ET reseptör antagonistleri ile ve ET geni silinmiş farelerde de gözlemlenmiştir ve bu sonuç sınıf etkisi olduğunu işaret eder. Hamile kalma olasılığı bulunan kadınlarda gerekli önlemler alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.6).

Kemirgenlerde testiküler tübüler atrofi ve fertilitenin bozulması endotelin reseptör antagonistlerinin kronik kullanımıyla bağlantılıdır.

İnsanlarda beklenen terapötik düzeyin sırasıyla 21 ve 43 katı maruziyetlerde erkek ve dişi sıçanlar üzerinde yapılan fertilité çalışmalarında sperm sayısı, motilitesi ve yaşayabilirliği ya da fertilité üzerinde herhangi bir etkisi gözlemlenmediği gibi, ön implantasyon embriyo ya da implantasyon gelişimi üzerinde de herhangi bir advers etkisine rastlanmamıştır.

Ağızdan 2 yıl 125 mg/kg/gün (insanlarda tavsiye edilen maksimum dozun (İTMD) yaklaşık 4 katı ve test edilen en düşük dozlar) kadar düşük dozlarda bosentan verilen sıçanlarda testiküler tübüler atrofi insidansının hafif arttığı gözlemlenirken 6 ay için 1500 mg/kg/gün (İTMD'nin yaklaşık 50 katı) kadar yüksek dozlarda bu bulguya rastlanmamıştır. Sıçanların doğum sonrası 4. günden erişkinliğe kadar tedavi edildikleri ergenlik sıçan toksisite çalışmasında testis ve epididimis mutlak ağırlığında azalma ve epididimis sperm sayısında düşme gözlemlenmiştir. NOAEL insan terapötik maruziyetinin sırasıyla 21 (doğum sonrası 21. günde) ve 2,3 katlarında (doğum sonrası 69. günde) idi.

Ancak doğum sonrası 21. günde insan terapötik maruziyetinin 7 (erkek) ve 19 (kadın) katında genel gelişim, büyüme, duyuşal, kognitif fonksiyon ve üreme performansında hiçbir etki gözlemlenmemiştir. Yetişkin yaşta (doğum sonrası 69. gün) PAH'lı çocuklarda terapötik maruziyetin 1,3 (erkek) ve 2,6 (kadın) katlarında bosentanın etkisi saptanmamıştır.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz PH102
Dibazik kalsiyum fosfat anhidrus
Kroskarmelloz sodyum
Kolloidal silikon dioksit
Tartarik asit
Tutti frutti
Aspartam (E 951)
Asesulfam potasyum
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Bölünmüş dağılıbilir tabletin geri kalan kısımları oda sıcaklığında saklanabilir ve 7 gün içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Aluminyum folyo ve ALU/ALU'dan oluşan blister, 56 dağılabilir tablet içeren karton kutularda.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği"ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Humanis Sağlık A.Ş.
Maslak/Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/19

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.02.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ