

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. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZEPAHEX 62,5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablet 62,5 mg bosentan (64,54 mg bosentan monohidrat şeklinde) içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat.....3.45 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Açık turuncu renkli, yuvarlak, iki yüzü dışbükey film tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Egzersiz kapasitesi ve semptomlarının düzeltilmesi için fonksiyonel kapasitesi NYHA II, III veya IV olan;
 - Primer (idiyopatik ve kalıtsal) pulmoner arteriyel hipertansiyon,
 - Belirgin intersitisyel pulmoner hastalığın eşlik etmediği, sklerodermaya bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon,
 - Ameliyat edilemeyen konjenital sistemik-pulmoner şanta bağlı gelişen pulmoner arteriyel hipertansiyon ile Eisenmenger fizyolojisi.
- ZEPAHEX ayrıca dijital ülseri olan sistemik skleroz hastalarında yeni dijital ülser sayısının azaltılmasında 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. Erişkinlerde ZEPAHEX 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).

PAH klinik tablosundaki bozulmanın yönetimi

En az 8 haftalık ZEPAHEx 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 ZEPAHEx tedavisine cevap vermeyen bazı hastalar ilave 4 ile 8 haftalık ek tedaviye olumlu yanıt verebilmektedir.

ZEPAHEx tedavisine rağmen klinik tabloda gecikmiş bozulma olması durumunda (birkaç aylık tedavi sonrasında), tedavi yeniden değerlendirilmelidir. Günde iki kez 125 mg ZEPAHEx 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 ZEPAHEx 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. ZEPAHEx tedavisinin kesilmesine karar verilmesi halinde alternatif tedaviye başlanırken, ZEPAHEx tedavisine kademeli olarak son verilmelidir.

Süregelen dijital ülserli sistemik skleroz:

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

ZEPAHEx 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. Bosentanın karaciğer toksisitesi göz önünde bulundurularak risk/yarar değerlendirmesi dikkatle yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

18 yaşın altındaki hastalarda güvenlilik ve etkililik ile ilgili veri yoktur. Bu hastalığa sahip genç çocuklarda ZEPAHEx için farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

ZEPAHEx 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).

Pediyatrik popülasyon:

Pulmoner arteriyel hipertansiyon:

Pediyatrik farmakokinetik veriler, bosentan plazma konsantrasyonunun 1 ile 15 yaş arasındaki PAH'lı çocuklarda ortalama olarak yetişkinlerden daha düşük olduğunu ve ZEPAHEx dozunun 2 mg/kg vücut ağırlığının üzerine çıkarılması ya da dozun günde iki defadan üç defaya çıkarılması ile yükselmediğini göstermektedir. Dozun ya da doz sıklığının artırılmasının ek bir klinik yarar getirmesi olası değildir.

Bu farmakokinetik sonuçlara dayanarak, 1 yaş ve üstü PAH'lı çocuklarda kullanıldığında, tavsiye edilen başlangıç ve idame dozu sabah ve akşam 2 mg/kg'dır.

Persistan pulmoner hipertansiyonlu yenidoğanlarda (PPHY) bosentanın standart tedavinin parçası olarak faydası gösterilmemiştir. Pozoloji için tavsiye verilememektedir (bakınız bölüm 5.1 ve 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

ZEPAHEx'in 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).

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

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

ZEPAHEx'in 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 yetmezliği ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Bosentanın hepatositlerde birikeceği ve olası ciddi karaciğer hasarına ya da immünojenik mekanizmaya varan sitolize neden olabileceği göz önüne alınmalıdır. Karaciğer yetmezliği riski aynı zamanda bosentanın, rifampisin, glibenklamid ve siklosporin A gibi safra tuzu atım pompası (BSEP) 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.	
<u>ALT/AST yükselmesi durumunda tavsiyeler</u>	
ALT/AST seviyeleri	Tedavi ve gözlem tavsiyeleri
> 3 ve ≤ 5 x ULN	Sonuç ikinci bir başka karaciğer testi ile doğrulanmalıdır; doğrulanması halinde, ZEPAHEx tedavisine azaltılmış dozda devam edilmesi veya ZEPAHEx 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 ZEPAHEx tedavisine yeniden başlanması değerlendirilmelidir.
> 5 ve ≤ 8 x ULN	Sonuç ikinci bir 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 ZEPAHEx tedavisine devam edilip edilmeyeceği değerlendirilmelidir.
> 8 x ULN	Tedavi durdurulmalıdır ve yeniden ZEPAHEx tedavisine başlanması düşünülmemelidir.
Karaciğer 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 ZEPAHEx tedavisine başlanması düşünülmemelidir.	

Tedaviye yeniden başlanması

ZEPAHEX tedavisine yeniden başlanması yalnızca ZEPAHEX 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 bağlı düşüşler ilerleyici değildir, tedavinin ilk 4-12 haftasından sonra stabil hale gelir. Hemoglobin 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. Hemoglobin konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı bir düşüş olursa bunun nedeni ve özel bir tedavi gerekliliği 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:

ZEPAHEX 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 ZEPAHEX tedavisi başlatılmamalıdır.
- ZEPAHEX tedavisi boyunca hormonal kontraseptifler tek korunma yöntemi olmayabilirler.
- Hamileliğin erken saptanmasına olanak vermek amacıyla, ZEPAHEX tedavisi sırasında her ay gebelik testi yapılması tavsiye edilir.

Ayrıntılı bilgi için Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.6

Pulmoner ven tıkanıklığı:

Vazodilatör ilaçlar (özellikle prostasiklin) pulmoner veno-okluzif olan hastalarda kullanıldığında pulmoner ödem vakaları rapor edilmiştir. Sonuç olarak, pulmoner arteriyel hipertansiyonu bulunan hastalarda ZEPAHEX kullanıldığında pulmoner ödem belirtilerinin ortaya çıkması halinde, buna bağlı 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 yetmezliği olan pulmoner arteriyel hipertansiyon hastaları:

Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve aynı zamanda sol ventriküler yetmezliği bulunan

hastalar üzerinde belirli bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bununla beraber, ciddi kronik kalp yetmezliği bulunan 1611 hasta (804 ZEPAHEx 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 ZEPAHEx ile tedavide ilk 4-8 hafta boyunca kronik kalp yetmezliğine bağlı olarak hastaneye yatışta bir artış olmuş ve bunun muhtemel nedeni olarak da sıvı tutulması gösterilmiştir. Bu çalışmada, sıvı tutulması, hızlı kilo alımı, düşen hemoglobin konsantrasyonu ve bacak ödeminde artışla kendini göstermiştir. Bu çalışmanın sonunda, kalp rahatsızlığı ile hastaneye yatan vakalarda ve ölümlerde ZEPAHEx ya da plasebo alan hastalar arasında herhangi bir fark görülmemiştir. Sonuç olarak, hastaların özellikle ciddi düzeyde sistolik yetmezliği 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 ZEPAHEx tedavisinden önce başlatılmalıdır.

HIV enfeksiyonu ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon hastaları:

Antiretroviral ilaç kullanan HIV enfeksiyonu ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında ZEPAHEx 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 ZEPAHEx tedavisi başlandığında başlangıç safhasında hipotansiyon riski ve karaciğer fonksiyon testleri açısından hastanın ZEPAHEx '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 (KOA) bağlı pulmoner hipertansiyon:

Ciddi KOA (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:

ZEPAHEx'in siklosporin A ile birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

ZEPAHEx'in glibenklamid, flukonazol ve rifampisin ile birlikte kullanımı tavsiye edilmez. Ayrıntılı bilgi için Bkz. Bölüm 4.5.

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

ZEPAHEx'in içeriğindeki yardımcı madde olarak sodyum nişasta glikolat, gliserol

dibehenat ve gliserol triasetat bulunmaktadır. Ancak dozları nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Bosentan, sitokrom P450 (CYP) izoenzimleri CYP2C9 ve CYP3A4'ü indükler. Ayrıca *in vitro* veriler CYP2C19'un indüklendiğini gösterir. Buna göre ZEPAHEx ile birlikte kullanıldığında, bu izoenzimler ile metabolize olan ilaçların plazma konsantrasyonları düşecektir. Bu izoenzimler ile metabolize olan tıbbi ürünlerin etkililiğinin değişme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Bu ürünlerin dozajı, birlikte ZEPAHEx 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 (ketakonazol, itrakonazol ve ritonavir gibi) ve CYP2C9 inhibitörünün (vorikonazol gibi) ZEPAHEx ile birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Siklosporin-A:

ZEPAHEx 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:

ZEPAHEx 'in takrolimus veya sirolimus ile birlikte kullanımı insanda denenmemiştir ancak siklosporin-A ile birlikte kullanımda görüldüğü gibi, takrolimus veya sirolimusun ZEPAHEx 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, ZEPAHEx ile ilişkili yan etkiler ile takrolimus ve sirolimus kan konsantrasyonları açısından yakından gözlenmelidir.

Glibenklamid:

5 gün boyunca günde iki kez 125 mg ZEPAHEx 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. Diğer CYP3A4 indükleyicilerine (karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, St. John's Wort) 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 ritonavir-destekleyici proteaz inhibitörleri):

Sağlıklı gönüllülerde 9,5 gün, 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 ZEPAHEx'e karşı duyarlılığı izlenmelidir.

9,5 gün 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 ulaşılammamaktadır 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 hepatotoksitesitesi olduğundan bosentanın karaciğer toksitesitesi 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 mikrogram etinil estradiolün tek dozu ile birlikte verilmesi, noretisteron ve etinil estradiolün EAA değerlerini sırasıyla %14 ve %31 düşürmüştür. Ancak ilaca maruz kalmadaki azalma sırasıyla %56 ve %66 kadardır. Bu nedenle, ZEPAHEx ile beraber kullanıldığında, hormon bazlı kontraseptifler tek başına, verildiği yol ne olursa olsun (ağızdan, enjeksiyon, transdermal, implant formlar) kontrasepsiyon için güvenilir metot olarak düşünülmez (Bkz. Bölüm 4.4, 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 ZEPAHİX 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. ZEPAHİX 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 poprostenol kombinasyonu kullandığı çalışmadan (AC-052-356, BREATHE-3) elde edilen sınırlı veriler hem tek hem çok doz alımın ardından, bosentan C_{maks} ve EAA değerlerinin sürekli poprostenol 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.

Digoksin:

7 gün boyunca günde iki kez 500 mg bosentan ile birlikte kullanım digoksinin EAA, C_{maks} 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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda ZEPAHEx tedavisine başlanmadan önce hamilelik olup olmadığı kontrol edilmeli, güvenilir korunma metotları hakkında tavsiye verilmeli ve güvenilir korunma başlatılmalıdır. Hasta ve hekimler, ZEPAHEx 'in 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. ZEPAHEx tedavisi sırasında hormonal kontraseptiflerin etkisiz kalması ve ayrıca pulmoner arteriyel hipertansiyonun gebelik ile kötüleşmesi risklerinden dolayı, hamileliğin erken saptanmasına olanak vermek amacıyla, ZEPAHEx tedavisi sırasında her ay gebelik testi yapılması tavsiye edilir.

Gebelik dönemi

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

ZEPAHEx gebelik döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3)

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği /Fertilite

Hayvan çalışmaları testiküler etkiler göstermiştir (bakınız bölüm 5.3). Erkek PAH hastalarında bosentanın testiküler fonksiyon üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada, bosentan ile tedavi başlangıcından 3 ya da 6 ay sonrasında 24 hastanın 8'inde sperm konsantrasyonunda en az %42 azalma gösterilmiştir. Bu bulgulara ve prelinik 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

ZEPAHEx 'in araç ve makine kullanımı becerisi üzerindeki etkileri hakkında herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. ZEPAHEx hipotansiyona bağlı baş dönmesi 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 2486 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 %1'inde ve plasebo hastalarında en az %0,5'ten fazla 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 önlemler).

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 onaylı endikasyonlar arasında advers reaksiyonlar 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)
	Bilinmiyor	Kırmızı kan hücresi transfüzyonu gerektiren anemi veya hemoglobin düşüşü ¹
	Yaygın olmayan	Trombositopeni ¹ Nötropeni, lökopeni ¹
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın	Aşırı duyarlılık reaksiyonları (dermatit, kaşıntı ve kızarıklık gibi)
	Seyrek	Anafilaksi ve/veya anjiyoödem ¹
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı ³
	Yaygın	Senkop ^{1,4}
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Kalp çarpıntısı ^{1,4}
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Yüzde kızarma
	Yaygın	Hipotansiyon ^{1,4}
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Nazal konjesyon
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Gastroözofageal reflü hastalığı Diyare
Hepato-biliyer hastalıklar	Çok yaygın	Karaciğer fonksiyon testi anormallikleri (Bkz. Bölüm 4.4)
	Yaygın olmayan	Hepatit 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 yerine 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 %9,1'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 tedavilerini gören hastalarda, uzun dönem bosentan tedavisi sonrası açıklanamayan hepatik siroz vakaları seyrek olarak görülmüştür. Ayrıca seyrek olarak karaciğer yetmezliği de rapor edilmiştir. Bu vakalar bosentan tedavisi süresince karaciğer fonksiyonunun aylık programlarla izlenmesinin önemini desteklemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda kontrolsüz klinik çalışmalar:

Pediyatrik hastalarda yapılan ilk kontrolsüz çalışmada gözlenen güvenilirlik profili, yetişkin PAH hastaları ile yapılan pivot çalışmalarla benzerlik göstermektedir (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 pediatrik 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 pediatrik çalışmaların birleştirilmiş analizinin güvenilirlik 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 4.0 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 ZEPAHX 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. ≥ 8 x 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 (≥ 2 xULN) ile ilişkilendirilmiştir.

100 çocuk PAH hastasının FUTURE ½ ve FUTURE/uzatma kontrolsüz pediatrik çalışmalarından elde edilen birleştirilmiş analizinde, karaciğer aminotransferazların ≥ 3 x 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 ≥ 3 x 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 %8,0 iken plasebo alan hastalarda %3,9 olarak bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

100 çocuk PAH hastasının FUTURE ½ 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 bildirilmesi 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 yan etki 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 görülmüş, 24 saat içinde kan basıncı desteğiyle hasta tamamen iyileşmiştir. Bosentan diyalizle temizlenmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Diğer antihipertansifler
ATC kodu : C02KX01

Etki mekanizması:

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

Nörohormon endotelin-1 (ET-1) bilinen en etkili vazokonstrüktörlerden bir tanesi olup aynı zamanda fibrozis, hücre proliferasyonu, kalp hipertrofisi ve yeniden biçimlenmeyi ilerletir ve proinflamatuvarıdır. Bu etkileri endotelium ve vasküler düz kas hücrelerinde bulunan ET_A ve ET_B reseptörlerine bağlanan ET-1 aracılığı ile oluşur. Doku ve plazmalarda bulunan ET-1 konsantrasyonları pulmoner arteriyel hipertansiyon, skleroderma, akut ve kronik kalp yetmezliği, miyokardiyal iskemi, sistemik hipertansiyon ve ateroskleroz da dahil olmak üzere pek çok kardiyovasküler rahatsızlıklar ve bağ dokusu hastalıklarında artmaktadır 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 peptidleri ET_A ve ET_B reseptörleri düzeyinde yarışır, ancak ET_A reseptörlerine karşı ET_B reseptörlerinden biraz daha fazla afiniteye sahiptir. Bosentan seçici olarak ET reseptörlerini antagonize eder, diğer reseptörlere bağlanmaz.

Etkililik:

Hayvan modelleri:

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

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu yetişkin hastalarda etkililiği:

İki randomize, çift-kör, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışma (AC-052-351) ve AC452-352 [BREATHE-1]) WHO 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 antikoagülanı, vazodilatör (kalsiyum kanal blokerleri), diüretik, oksijen ve diğoksin 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 günde 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 gruptaki çift-kör tedavinin 28. haftasına kadar da devam etmiştir.

6DYM, WHO FS ve dispnedeki değişiklikleri baz alan retrospektif analizde, plasebo kontrollü çalışmalardan 95 hasta 2x125 m bosentana randomize edilmiştir. 8. haftada 66'sında iyileşme, 22'sinin stabil durum ve 7'sinde kötüleşme 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 ve 4'ü ilk zamanlara göre kötüleşmiştir.

Hemodinamik parametreler ilk çalışmada değerlendirilmiştir. Bosentan kardiyak indekste 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 ile tedavi gören hastalarda iyileşme göstermiştir. AC-052-352 çalışmasında 213 hastanın %92'si tedavi öncesinde WHO FS III ve %8'i FS IV'tür. Bosentan, hastaların %42,4'ünde FS'de iyileşme sağlamıştır (plasebo %30,4). Her iki çalışmada da, plaseboya kıyasla, bosentan kolunda WHO FS'de genel değişiklik çok daha iyi olmuştur. Bosentan 28 haftada plaseboya kıyasla klinik kötüleşmede belirgin bir azalma sağlamıştır (sırasıyla %37,1 vs %10,7; p=0,0015).

Randomize, çift-kör, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmada (AC 052-364 [EARLY]) tedavi öncesi WHO FS II, ortalama 6DYM 435 m olan 185 PAH hastası, ilk 4 hafta 2x62,5 mg ve sonrasında 6 ay boyunca 2x125 mg bosentan (n=93) tedavisi veya plasebo (n=92) almıştır. Hastalar daha önce PAH tedavisi görmemiştir (n=156) veya sabit dozda sildenafil almışlardır (n=29). Primer sonlanımı plaseboya kıyasla ve tedavi öncesine göre PVD 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, plaseboya kıyasla, 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 grubunda 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 fazına gerektiğinde ek PAH tedavisi alabilmekteydi. Hastaların çoğuna idiyopatik veya kalıtsal PAH (%61) tanısı konmuştu. Toplamda, hastaların %78'i WHO 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 başlanması) görülmedi. Çift-kör fazdaki plasebo ve AEU süresince başlanan diğer tedavilere ait etkiler bilinmemektedir.

Prospektif, çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan (AC-052-405 [BREATHE-5])'te, WHO 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 olan iki yönlü şanti vardı) tedavisi görmüştür Primer sonlanım, bosentanın hipoksemiye kötüleştirmediğini göstermekti. Plaseboya kıyasla (n=17), 16 hafta sonra hipoksemi bosentan grubunda %1 (%95CI-0,7; %2,8) artmıştır, bu da bosentanın hipoksemiye kötüleştirmediğini 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.

WHO FS III olan 16 HIV enfeksiyonu ile ilişkili PAH hastasında açık etiketli, karşılaştırmasız (AC-052-362;[BREATHE-4]) bir çalışma yapılmıştır. Hastalar 4 hafta $2 \times 62,5$ mg sonraki 12 hafta 2×125 mg bosentan almıştır. 16 haftalık tedavi ardından egzersiz kapasitesinde başlangıca göre anlamlı artış gözlemiştir: 6DYM'de ortalama artış:

91,4 metredir (başlangıç 332; $p<0,001$). Bosentanın antiretroviral ilaçların etkinliği üzerindeki etkisi ile ilgili kesin bir sonuca varılamamaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

Bosentanın sağkalım üzerine yararlı 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 $1,9\pm 0,7$ yıldır (0,1 – 3,3 yıl) ve hastalar ortalama $2,0\pm 0,6$ yıl boyunca izlenmiştir. Hastaların çoğu PPH (%72) ve WHO FS III'tür (%84). Bosentan alan bu popülasyonda, Kaplan-Meier ile hesaplanan sağkalım, 1. ve 2. yıl için sırasıyla %93 ve %84'tür. 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 pediyatrik PAH hastasında açık-etiketli, kontrolsüz bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışma öncelikle farmakokinetik bir çalışma olarak tasarlanmıştır (bakınız bölüm 5.2). Hastalar primer PAH'lı (10 hasta) veya KKH-PAH'lı (9 hasta) ve tedavi öncesinde WHO 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 olacak 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/da/m² 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 dozundabosentanın verildiği açık-etiket, kontrolsüz bir çalışmaydı. Bu çalışma öncelikle farmakokinetik bir çalışma olarak tasarlanmıştır (bakınız bölüm 5.2). Başlangıçta hastalar idiyopatik (31 hasta [%86] veya ailesel (5 hasta [%14]) PAH ve WHO 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 5 yıl). 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 sağkalım 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 tasarlanmıştır (bakınız bölüm 5.2) ve etkinlik 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 WHO 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 pediyatrik spesifik olmayan WHO fonksiyonel sınıf değerlendirilmesi (%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 hipertansiyonu yenidoğanlarda (YPPH) yapılan çalışma

FUTURE 4 (AC-052-391)

PPHY'li erken ya da miyadında 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 sonra 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 derecede 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-U]) ve 190 (AC-052-331 [RAPIDS-2]) yetişkin hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. AC-052-331'de, hastalarda erken başlayan en az bir DÜ olması gerekiyordu 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-052401'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 sonlanımları 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_{maks} 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 olan 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 deneklere oranla daha yüksektir. Kolestat 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:

250 mg tek doz intravenöz uygulamasının ardından klerens değeri 8,2 L/saattir. Son eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) ise 5,4 saattir.

Bosentan karaciğerde sitokrom P450 izoenzimleri, CYP2C9 ve CYP3A4 ile elimine olur. Alınan oral dozun %3'ünden daha azı idrar ile atılır.

Özel popülasyonlarda farmakokinetik:

Her bir değişken incelendiğinde, bosentanın farmakokinetik özelliklerinin cinsiyet, vücut ağırlığı, ırk ya da yaş gibi özelliklerden hiçbir şekilde etkilenmesi beklenmez. 2 yaşın altındaki çocuklarla ilgili olarak farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Çocuklar:

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 PAH hastalarında gözlemlenen

8,149 (47) ng·saat/mL değerinden daha düşük kalmıştır. Kararlı durumda 10-20 kg, 20-40 kg ve >40 kg ağırlığındaki pediatrik hastalardaki sistemik maruz kalma, yetişkin sistemik maruz kalmanın sırasıyla %43, %67 ve %75'ine karşılık gelmiştir.

İkinci bir farmakokinetik çalışmada (AC-052-365 [FUTURE-1]), 2-11 yaş aralığındaki 36 pediatrik 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 3577 ng·saat/ml ve günde iki defa 4 mg/kg için ise 3371 ng·saat/ml'dir. Pediatrik hastalarda bosentana ortalama maruziyet günde iki defa 125 mg idame dozunda yetişkin hastaların yarısı kadardır, ancak yetişkinlerde maruziyet ile büyük benzerlikler göstermiştir. BREATHE-3 ve FUTURE 1 çalışmalarının bulgularına göre pediatrik hastalarda bosentana maruziyet yetişkinlere göre daha düşük dozlarda plato seviyesine ulaşmaktadır ve günde iki defa 2 mg/kg'dan daha yüksek dozlar pediatrik hastalarda bosentana daha yüksek oranda maruz kalma ile sonuçlanmaz.

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 ve 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, diler 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 48-503'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 olan karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda incelenmemiştir. ZEPAHEx 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 bağlı 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 plazma konsantrasyonuna sahip erkek ve dişi sıçanlar üzerinde yapılan fertilitite çalışmalarında sperm sayısı, motilitesi ve yaşayabilirliği ya da fertilitite 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 (iTMD) 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 (iTMD'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 ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası
Pre-jelatinize nişasta
Sodyum nişasta glikolat
Povidon (K-30)
Gliserol dibehenat
Magnezyum stearat

Film Kaplama Maddeleri
Polivinil alkol
Polietilen glikol
Talk
Sarı demir oksit (E172)
Kırmızı demir oksit (E172)
Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

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

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Opak PVC/PE/PVDC/Al Blister

Blisterde 56 ve 112 film tabletlik karton kutu

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

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Zentiva Sağlık Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Büyükdere Caddesi No:193
Levent 34394 İstanbul
Tel : (0212) 339 10 00
Faks: (0212) 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI

14.04.2013 - 249 / 91

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 14.04.2013

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ