

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRACLEER® 62.5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablet 62.5 mg bosentan (64.541 mg bosentan monohidrat şeklinde) içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 3.750 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Turuncu-beyaz, yuvarlak, iki yüzlü dışbükey, bir yüzünde “62,5” kabartma yapılmış 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 familyal) 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.
- TRACLEER® ayrıca dijital ülseri olan sistemik skleroz hastalarında yeni dijital ülser sayısının azaltılmasında endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi :

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

Pulmoner arteriyel hipertansiyon:

Tedavi yalnızca pulmoner arteriyel hipertansiyon konusunda deneyimli uzman hekim tarafından başlatılıp, izlenmelidir. Erişkinlerde TRACLEER® tedavisi 4 hafta boyunca günde iki kez 62.5 mg dozdan başlatılmalı ve günde iki kez 125 mg'lık idame dozuna çıkarılmalıdır.

2 yaşında ve daha büyük pediatrik hastalar için optimal idame dozu kontrollü çalışmalarda belirlenmemiştir. Ancak pediatrik farmakokinetik veriler, bosentan plazma konsantrasyonunun ortalama olarak çocuklarda yetişkinlerden daha düşük olduğunu ve TRACLEER® dozunun günde iki defa 2 mg/kg'ın üzerine çıkarılması ile yükselmediğini göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.2). Bu farmakokinetik verilere göre, yüksek dozların daha etkin olmadığı ve dozun artırılmasına bağlı olarak yan etki görülme oranında artışın göz ardı edilemeyeceği ortaya konulmaktadır. Çocuklarda günde iki defa 2 mg/kg'dan 4 mg/kg'a kadar dozda ilacın etkililik/güvenlilik oranının incelendiği klinik çalışma bulunmamaktadır.

2 yaşın altındaki pediatrik hastalarda sınırlı sayıda klinik deneyim bulunmaktadır.

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

TRACLEER® tedavisine rağmen (birkaç aylık tedavi sonrasında) gecikmiş klinik bozulma tablosunun oluşması durumunda, tedavi yeniden değerlendirilmelidir. Günde iki kez 125 mg TRACLEER® 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 risk-fayda değerlendirmesi yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Süregelen dijital ülserli sistemik skleroz:

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

TRACLEER® tedavisi 4 hafta boyunca günde iki kez 62.5 mg dozdan başlatılmalı ve günde iki kez 125 mg'lık idame dozuna çıkarılmalıdır.

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 güvenlik ve etkililik ile ilgili veri yoktur. Bu hastalığa sahip genç çocuklarda TRACLEER® için kinetik veri bulunmamaktadır.

Tedavinin kesilmesi

TRACLEER® 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. TRACLEER® tedavisinin kesilmesine karar verilmesi halinde alternatif tedaviye başlanırken, TRACLEER® tedavisine kademeli olarak son verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

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

TRACLEER®'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).

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

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

TRACLEER®'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 yetmezliği ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Bosentanın hepatositlerde birikeceği ve olası ciddi karaciğer hasarına ya da immunolojik mekanizmaya varan sitolize neden olabileceği gözönüne 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.

ALT/AST yükselmesi durumunda tavsiyeler

ALT/AST seviyeleri

Tedavi ve gözlem tavsiyeleri

> 3 ve ≤ 5 x ULN

Bir başka karaciğer testi ile doğrulanır; doğrulanması halinde, günlük dozu azaltılır ya da tedavi durdurulur (Bkz. Bölüm 4.2) ve en az iki haftada bir aminotransferaz seviyeleri ölçülür. Aminotransferaz seviyelerinin tedavi öncesi değerlere geri dönmesi halinde tedaviye devam edilmesi ya da aşağıda açıklanan şartlar doğrultusunda TRACLEER® tedavisine yeniden başlaması değerlendirilir.

> 5 ve ≤ 8 x ULN

Bir başka karaciğer testi ile doğrulanır, doğrulanması halinde, tedavi durdurulur ve en az iki haftada bir aminotransferaz seviyelerini ölçülür. Aminotransferaz seviyelerinin tedavi öncesi değerlere geri dönmesi halinde aşağıda açıklanan şartlar doğrultusunda TRACLEER® tedavisine devam edilip edilmeyeceği değerlendirilir.

> 8 x ULN

Tedavi durdurulmalıdır ve yeniden TRACLEER® tedavisine başlanması düşünülmemelidir.

Karaciğerin zarar görmesi ile ilgili klinik semptomların oluşması halinde örn. mide bulantısı, kusma, ateş, karın ağrısı, sarılık, sıra dışı letarji ya da yorgunluk, grip benzeri sendromlar (artralji, miyalji, ateş) gibi **tedavi durdurulmalı ve yeniden TRACLEER® tedavisine başlanması düşünülmemelidir.**

Tedaviye yeniden başlanması

TRACLEER® tedavisine yeniden başlanması yalnızca TRACLEER® 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:

Güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulamayan (Bkz. Bölüm 4.5) ve tedavi öncesi gebelik testi negatif çıkmayan kadınlarda (Bkz. Bölüm 4.6) TRACLEER® tedavisi başlatılmamalıdır.

Gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda tedaviye başlamadan önce hamileliğin olmadığı kontrol edilmeli, güvenilir korunma yöntemlerine dair tavsiyede bulunulmalı ve güvenilir bir korunma yöntemi kullanılmaya başlanmalıdır. Hasta ve hekimler, TRACLEER®'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.

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

Pulmoner ven tıkanıklığı:

Vazodilatör ilaçlar (özellikle prostasiklin) pulmoner ven tıkanıklığı olan hastalarda kullanıldığında pulmoner ödem vakaları rapor edilmiştir. Sonuç olarak, pulmoner arteriyel hipertansiyonu bulunan hastalarda TRACLEER® kullanıldığında pulmoner ödem belirtilerinin ortaya çıkması halinde, buna bağlı olarak ven tıkanıklığı hastalığı olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Pazarlama sonrası dönemde, pulmoner ven tıkanıklığı şüphesi olan ve TRACLEER® 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 TRACLEER® 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 TRACLEER® 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 TRACLEER® 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 TRACLEER® tedavisinden önce başlatılmalıdır.

HIV enfeksiyonu ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon hastaları:

Antiretroviral ilaç kullanan HIV enfeksiyonu ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında TRACLEER® 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 TRACLEER® tedavisi başlandığında başlangıç safhasında hipotansiyon riski ve karaciğer fonksiyon testleri açısından hastanın TRACLEER®'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:

Glibenklamid: Karaciğer aminotransferazlarında artış riski nedeniyle TRACLEER® glibenklamidle birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5). Antidiyabetik tedavi gerektiren hastalarda alternatif bir antidiyabetik tıbbi ürün kullanılmalıdır.

Flukonazol: TRACLEER® in flukonazol ile birlikte kullanılması tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5). Her ne kadar bu konuda bir çalışma bulunmasa da bu kombinasyon bosentanın plazma konsantrasyonlarında büyük artışlara neden olabilir.

Rifampisin: TRACLEER®'ın rifampisin ile birlikte kullanımı tavsiye edilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

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

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 TRACLEER® 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 TRACLEER® 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. 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) TRACLEER® ile birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Spesifik etkileşim çalışmaları sonucunda şunlar görülmüştür:

Siklosporin-A:

TRACLEER® 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, bosentanın 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:

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

Glibenklamid:

5 gün boyunca günde iki kez 125 mg TRACLEER® 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.

Hormonal kontraseptifler:

7 gün boyunca günde 2 kez 125 mg TRACLEER®'ın, 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, Tracleer 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, 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 TRACLEER® 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 TRACLEER® ile birlikte ketakonazol (güçlü bir CYP3A4 inhibitörü) alımı bosentan plazma konsantrasyonlarını yaklaşık 2 kat artırır. TRACLEER® 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.

Rifampisin:

7 gün boyunca günde 2 kez 125 mg TRACLEER® ile etkin CYP2C9 ve CYP3A4 inhibitörü 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 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.

Epoprostenol:

10 pediyatrik hastanın TRACLEER® ve epoprostenol kombinasyonu kullandığı çalışmadan (AC-052-356, BREATHE-3) elde edilen sınırlı veriler hem tek hem çok 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 TRACLEER® (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_{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 düşünülmaz.

Antiretroviral ajanlar:

Lopinavir+Ritonavir (ve diğer destekleyici proteaz inhibitörleri):

Sağlıklı gönüllülere 9.5 gün boyunca günde iki defa TRACLEER® 125 mg ve günde iki defa lopinavir+ritonavir 400+100 mg verildiğinde bosentan plazma konsantrasyonu TRACLEER®'ın yalnız başına verilmesinden yaklaşık 48 kat daha yüksek bulunmuştur. 9. günde bosentan plazma konsantrasyonu TRACLEER®'ın 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 TRACLEER®'a karşı duyarlılığı izlenmelidir. 9.5 gün boyunca TRACLEER®'ın birlikte verilmesi lopinavir ve ritonavire plazma maruziyetinin klinik olarak anlamlı olmayan düzeyde azalmasına neden olmaktadır (sırasıyla yaklaşık %14 ve %17). Ancak bosentan ile tamamıyla indüksiyona ulaşamamaktadır 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 hepatotoksisitesi olduğundan bosentanin karaciğer toksisitesi ile birlikte karaciğerde birikeceği düşünülmektedir, bu nedenle bu kombinasyon önerilmez.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

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

Gebelik dönemi

TRACLEER® gebelik döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme Yeteneği/Fertilite

Bkz. Bölüm 5.3.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TRACLEER®'in araç ve makine kullanımı becerisi üzerindeki etkileri hakkında herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. TRACLEER® baş dönmesine neden olabileceğinden bu durum araç ve makine kullanımını etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlar

Plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilen bulgular:

Altı tanesi pulmoner arteriyel hipertansiyon dışındaki endikasyonlara ait olan sekiz plasebo kontrollü çalışmada, toplam 677 hasta günlük 100 mg ile 2000 mg arasında değişen dozlarda bosentan ile tedavi edilirken, 288 hasta da plasebo almıştır. Tedavinin öngörülen süresi 2 hafta ile 6 ay arasında değişmektedir. Plaseboya oranla bosentanda daha sık görülen advers reaksiyonlar ($\geq$ %2'lik farkla $\geq$ %3 bosentan hastasında) arasında baş ağrısı (%15.8'e karşı %12.8), yüzde kızarma (%6.6'ya karşı %1.7), anormal karaciğer fonksiyonu (%5.9'a karşı %2.1), bacak ödemi (%4.7'ye karşı %1.4) ve anemi (%3.4'e karşı %1.0) görülmüş olup, bunların tümü doza bağlıdır.

Advers reaksiyonlar/İstenmeyen etkiler 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).

Görülme sıklıkları değişen çalışma süreleri, önceden varolan durumlar ve hastanın başlangıçtaki durumu gibi diğer faktörleri kapsamamaktadır. İstenmeyen etkiler her bir görülme sıklığı grubunda, azalan ciddiyet sırasına göre verilmiştir.

Primer (idiyopatik/familyal) PAH ve bağ dokusu hastalıklarına bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyonda plasebo kontrollü çalışmalar:

Aşağıdaki tablo, pulmoner arteriyel hipertansiyonda faz 3 plasebo kontrollü çalışmalarda TRACLEER® ile (günde iki kez 125 ve 250 mg) tedavi edilen hastaların $\geq$ %3'ünde sık görülen advers reaksiyonları göstermektedir (bosentan n=258, plasebo n=172).

Sistem organ sınıfları	Görülme sıklığı	Advers reaksiyon
Enfeksiyon ve infestasyon	Yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonu Nazofarenjit Solunum yolu enfeksiyonu Sinüzit
Kan ve lenf sistemi bozuklukları	Yaygın	Anemi
Sinir sistemi bozuklukları	Çok yaygın Yaygın	Baş ağrısı ¹ Senkop
Kalp rahatsızlıkları	Yaygın	Kalp çarpıntısı
Vasküler bozukluklar	Yaygın	Yüzde kızarma, Hipotansiyon
Hepato-biliyer hastalıklar	Çok yaygın	Karaciğer fonksiyon testi anormallikleri
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	Yaygın	Artralji
Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın Yaygın	Ödem ² , sıvı tutulumu Göğüs ağrısı

¹Baş ağrısı, bosentan alan hastaların %15,1'inde ve plasebo alanların %14,5'inde görülmüştür.

²Ödem veya sıvı tutulumu, bosentan alan hastaların %11,6'sında ve plasebo alanların %9,9'unda görülmüştür.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında günde iki kez 125 ve 250 mg dozlar halinde bosentan kullanılan klinik çalışmalarda, yan etkilere bağlı olarak tedavinin kesilmesi, TRACLEER® tedavisi gören hastalar ile plasebo alan hastalarda benzer oranda gözlenmiştir (%5.8).

Konjenital kalp hastalığına bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında plasebo kontrollü çalışmalar (BREATHE-5):

TRACLEER® 'ın bu gruptaki güvenilirlik profili, pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarındaki deneysel çalışmalarda görülenle benzer durumdadır. 4 hafta boyunca günde 2 kez 62.5 mg ve devamında günde 2 kez 125 mg TRACLEER® tedavisi alan hastalarda (n=37) plaseboya göre (n=17) büyük oranda görülen advers etkiler: periferik ödem(%18.9'a karşın %5.9), baş ağrısı (%13.5'e karşı %11.8), çarpıntı (10.8'e karşı %0), baş dönmesi (%8.1'e karşı %5.9) ve göğüs ağrısı (%8.1'e karşı %0). 4 hasta yan etki nedeniyle tedaviyi bırakmıştır (2 hasta bosentan, %5.4, ve 2 hasta plasebo grubu, %11.8 olmak üzere)

HIV enfeksiyonu ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında kontrolsüz çalışma (BREATHE-4):

Dört hafta boyunca günde iki defa 62.5 mg ve devamında günde iki defa 125 mg TRACLEER® alan bu popülasyondaki (n=16) güvenilirlik profili PAH hastalarındaki pivot çalışmalar ile alınan sonuçlar ile benzerlik göstermektedir. En sık görülen yan etkiler periferik ödem (%31), baş ağrısı (%19), anormal karaciğer fonksiyonu (%13), kas krampları (%13), sıvı tutulumu (%13) ve kusma (%13)'dır. Bazı hastalarda hematolojik anormallikler (anemi ve nötrofil sayısında azalma) gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik hastalarda kontrolsüz çalışmalar (BREATHE-3, FUTURE1):

Bu popülasyonda gözlenen güvenilirlik profili yetişkin PAH hastaları ile yapılan pivot çalışmalar ile benzerlik göstermektedir (BREATHE-3: n=19, günde 2 defa TRACLEER® 2 mg/kg tedavi süresi 12 hafta; FUTURE 1: n=36, 4 hafta boyunca günde iki defa TRACLEER® 2 mg/kg devamında günde iki defa 4 mg/kg; tedavi süresi 12 hafta). BREATHE-3 çalışmasında sıklıkla gözlenen yan etkiler yüzde kızarma (%21), baş ağrısı (%16), anormal karaciğer fonksiyonudur (%16). FUTURE 1 çalışmasında en sık görülen yan etkiler ise enfeksiyonlar (%33) ve karın ağrısı/abdominal rahatsızlıktır (%19). FUTURE-1 çalışmasında karaciğer enzim düzeylerinde yükselme gözlenmemiştir.

Dijital ülser ile ilgili plasebo kontrollü çalışmalar:

Aşağıdaki tabloda bosentanın (günde iki defa 125 mg) kullanıldığı dijital ülser ile ilgili iki pivotal plasebo kontrollü çalışmada $\geq$ %3 ve daha yüksek sıklıkta ortaya çıkan yan etkiler gösterilmektedir (bosentan n = 175, plasebo n = 133).

Sistem organ sınıfları	Görülme sıklığı	Advers reaksiyon
Enfeksiyon ve infestasyon	Yaygın	Enfekte deri ülseri, Üriner sistem enfeksiyonu
Kan ve lenf sistemi bozuklukları	Yaygın	Anemi, Hemoglobin düzeyi azalması
Vasküler bozukluklar	Yaygın	Yüzde kızarma
Gastrointestinal bozukluklar	Yaygın	Gastroözofajeal reflü hastalığı, Diyare, Abdominal ağrı, Konstipasyon
Hepato-biliyer hastalıklar	Çok yaygın	Karaciğer fonksiyon testi anormallikleri
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Yaygın	Eritem
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	Yaygın	Ekstremitelerde ağrı, Sırt ağrısı
Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Ödem, Sıvı tutulumu

Laboratuvar anormallikleri:

Karaciğer testi anormallikleri:

Bosentan, karaciğer aminotransferazlarında (aspartat ve alanin aminotransferazları) doza bağlı yükselmelere neden olmaktadır. Karaciğer enzim değişiklikleri genel olarak tedavinin ilk 26 haftasında görülmekte ve çoğunlukla kademeli gelişmekte olup, asemptomatik özellik taşımaktadır. Klinik uygulama esnasında tüm vakalarda birkaç gün ile 9 hafta arasında tedavinin aniden ya da doz azaltılarak kesilmesi ile sekel bırakmadan tedavi öncesi seviyelere dönmüştür. Pazarlama sonrası dönemde nadiren karaciğer sirozu ve karaciğer yetmezliği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8'in sonu).

Bu yan etkinin mekanizması belirgin değildir. Aminotransferazlardaki bu yükselmeler TRACLEER® devam dozu ile tedavi sürerken ya da doz azalmasından sonra birdenbire tersine dönebilir ancak tedavinin kesilmesi ya da bırakılması da gerekli olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Altı tanesi pulmoner arteriyel hipertansiyon dışındaki endikasyonlara ait olan sekiz plasebo kontrollü çalışmada, karaciğer aminotransferazlarında normalin üst limitinin 3 katına kadar olan yükselmeler bosentan ile tedavi gören hastaların %11.2'sinde görülürken, plasebo alanlarda bu oran %1.8'dir. Bosentan ile tedavi gören 658 hastadan (%0.3) 2'sinde görülen bilirubin artışı (>3 x ULN'ye kadar) aminotransferaz artışı (>3 x ULN) ile ilişkilidir. Bosentan tedavisi gören ve karaciğer aminotransferazlarında artış görülen (>3 x ULN) 74 hastanın 9'unda aynı zamanda karın ağrısı, bulantı/kusma ve ateş görülmüştür.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda, yükselen karaciğer aminotransferazları ($>3 \times \text{ULN}$) bosentan tedavisi gören hastalarda %12.8 oranında iken ($n=257$) günde iki kez 125 mg bosentan alan hastalarda %12.3 ve günde iki kez 250 mg ile tedavi edilenlerde de %14.3'tür. Günde iki kez 125 mg alan pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının %3.7'sinde ve günde iki kez 250 mg bosentan alan pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının %7.1'inde sekiz kat artış görülmüştür.

Dijital ülser hastalarında yapılan iki çalışmada karaciğer aminotransferaz yükselme ($>3 \times \text{ULN}$) insidansı bosentan ile tedavi edilen hastalarda %11.3 ($n=168$) iken plasebo alan hastalarda %0.8'dir ($n=129$). $>8 \times \text{ULN}$ değerlerine yükselme bosentan ile tedavi gören dijital ülser hastalarının %2.4'ünde görülmüştür.

Hemoglobin:

Hemoglobin konsantrasyonunda tedavi öncesinden çalışma bitimine dek olan ortalama düşüş, bosentan tedavisi görenlerde 0.9 g/dl iken plasebo alan hastalarda 0.1 g/dl değerindedir.

Sekiz plasebo kontrollü çalışmada bosentan tedavisi gören hastaların %5.6'sına karşılık plasebo alan hastaların %2.6'sında ($<11 \text{ g/dl}$ değerler ile sonuçlanan başlangıca göre %15'den büyük azalma) hemoglobin seviyesinde klinik olarak anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir. Günde iki kez 125 ve 250 mg dozları ile tedavi gören pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında klinik olarak anlamlı düzeyde hemoglobin düşüşü, bosentan ve plasebo alanlarda sırasıyla %3.0 ve %1.3 olarak tespit edilmiştir.

Dijital ülser hastalarında yapılan iki çalışmada bosentan ile tedavi edilen hastaların ($n=167$) %4.2'sinde, plasebo alan hastaların ($n=129$) ise %3.1'inde hemoglobin düzeyinin klinik olarak anlamlı düzeyde azaldığı (hemoglobin düzeyinin başlangıca göre azalması ve $<10 \text{ g/dL}$ düzeyinde olması) görülmüştür.

Pazarlama sonrası dönemde kırmızı kan hücresi transfüzyonu gerektiren anemi vakaları görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.8).

Pazarlama sonrası deneyim:

Pazarlama sonrası bildirilen advers etkilerin çoğu klinik çalışmalarda bildirilenlerle benzerdir.

İstenmeyen etkiler, aşağıdaki şekilde ve görülme sıklığı başlığı altında verilmiştir;
Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($> 1/100$ ile $<1/10$); yaygın olmayan ($> 1/1000$, $\leq 1/100$);
seyrek ($>1/10.000$, $\leq 1/1000$), çok seyrek ($\leq 1/10.000$).

Sindirim sistemi bozuklukları:

Yaygın: Bulantı

Yaygın olmayan: Kusma, karın ağrısı, diyare

Karaciğer -safra bozuklukları:

Yaygın olmayan: Hepatit ve/veya sarılığa bağlı aminotransferaz yükselmesi

Seyrek: Karaciğer sirozu, karaciğer yetmezliği

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları:

Yaygın olmayan: Dermatit, kaşıntı ve kızarıklık gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Bağışıklık sistemi:

Seyrek: Anaflaksi ve/veya anjiyoödem

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Bazen kırmızı kan hücresi transfüzyonu gerektiren anemi veya hemoglobin düşüşü (Bkz. Bölüm 4.4)

Yaygın olmayan: Trombositopeni

Seyrek: Nötropeni, lökopeni

Pazarlama sonrası dönemde, çok sayıda hastalığı olan ve birden fazla ilaç tedavisi alan hastalarda uzun süreli TRACLEER® tedavisi sonrasında ve nadiren, açıklanamayan hepatik siroz bildirilmiştir. Ayrıca nadiren karaciğer yetmezliği bildirilmiştir. Bu vakalar TRACLEER® tedavisi boyunca aylık olarak ve düzenli karaciğer fonksiyon testleri yapılmasının önemini işaret etmektedir (Bkz. Bölüm 4.4.).

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 vazokonstriktörlerden bir tanesi olup aynı zamanda fibroz, hücre üremesi, kalp hipertrofisini ilerletir ve

proinflamatuvardır. Bu etkiler endotelyum ve vasküler düz kas hücreleri içerisinde 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 hastalıklarda patojenik rol oynadığına işaret eder. Pulmoner arteriyel hipertansiyon 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 peptidlerin ET_A ve ET_B reseptörlerine bağlanmaları için yarışır, ancak ET_A reseptörlerine karşı ET_B reseptörlerinden biraz daha fazla afiniteye sahiptir. Bosentan özellikle ET reseptörlerini antagonize eder, diğer reseptörlere bağlanmaz.

Etkililik:

Hayvan modelleri:

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hayvan modellerinde, bosentanın kronik oral alımı pulmoner vasküler direnci azaltır ve pulmoner vasküler ve sağ ventriküler hipertrofiyi tersine çevirir. Pulmoner fibroz hayvan modellerinde, bosentan akciğerlerdeki kollajen birikimini azaltır.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu yetişkin hastalarda etkililiği:

İki randomize, çift-kör, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışma WHO fonksiyonel sınıf III-IV pulmoner arteriyel hipertansiyonu bulunan 32 (Çalışma AC-052-351) ve 213 (Çalışma AC-052-352, BREATHE-1) yetişkin hasta üzerinde gerçekleştirildi. Günde iki kez 62.5 mg TRACLEER® alınan 4 haftadan sonra, bu çalışmalarda idame doz olarak AC-052-351'de günde iki kez 125 mg ve AC-052-352'de ise günde iki kez 250 mg kullanılmıştır.

TRACLEER®, hastaların antikoagülan kombinasyonları, vazodilatör (kalsiyum kanal blokerleri), diüretikler, oksijen ve digoksin içeren ancak epoprostenol içermeyen mevcut tedavilerine ilave edilmiştir. Kontrol grubu, plaseboya ilaveten mevcut tedavi uygulanan gruptur.

Her çalışmanın primer sonlanım noktası ilk çalışma için 12 haftada ve ikinci çalışma için 16 haftada 6 dakika yürüme mesafesindeki değişikliklerdir. Her iki çalışmada da, TRACLEER® ile tedavi egzersiz kapasitesinde anlamlı artışla sonuçlanmıştır. Yürüme mesafesinde plasebo ile doğrulanan artışlar tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında sırasıyla her çalışma için 76 metre (p=0.02; t-testi) ve 44 metre (p=0.0002; Mann-Whitney U testi) olmuştur. Günde iki kez 125 mg ve 250 mg alan iki grup arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ancak günde iki kez 250 mg ile tedavi gören grupta egzersiz kapasitesinde artış eğilimi görülmüştür.

Yürüme mesafesindeki gelişme tedavinin ilk 4 haftasından sonra belirgindir ve 8 haftalık tedaviden sonra da oldukça açıktır ve hasta popülasyonunun alt grubundaki çift-kör tedavinin 28. haftasına kadar da devam etmeyi sürdürmüştür.

Yürüme mesafesi, WHO fonksiyonel sınıf ve dispnedeki değişiklikleri baz alan retrospektif tedaviye cevap analizinde, plasebo kontrollü çalışmalarda 95 hasta günde 2 kez 125 m TRACLEER® tedavisine randomize edilmiştir. 8. haftada 66 hastada iyileşme, 22'sinin stabil olduğu ve 7 tanesinin de kötüleştiği görülmüştür. 8. haftada stabil olan 22 hastanın altısı 12/16. haftalarda iyileşirken, 4 tanesi tedavi öncesine göre kötüleşmiştir. 8.haftada kötüleşen 7 hastadan 3 tanesi hafta 12/16. haftalarda iyileşmiş ve 4'ü ilk zamanlara göre kötüleşmiştir.

İnvaziv hemodinamik parametreler yalnızca ilk çalışmada değerlendirilmiştir. TRACLEER® tedavisi kardiyak indeksde belirgin bir artış sağlamış ve buna bağlı olarak pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler direnç ve ortalama arteriyel basınçta belirgin azalma görülmüştür.

TRACLEER® tedavisinde pulmoner arteriyel hipertansiyon semptomlarında azalma gözlemlenmiştir. Yürüme testleri esnasında dispne ölçümleri TRACLEER® ile tedavi gören hastalarda iyileşme olduğunu göstermiştir. AC-052-352 çalışmasında 213 hastanın %92'si tedavi öncesinde WHO fonksiyonel sınıf III ve %8'i de sınıf IV olarak sınıflandırılmıştır. TRACLEER® ile tedavi, hastaların %42.4'ünde WHO fonksiyonel sınıfta iyileşme sağlamıştır (plasebo %30.4). Her iki çalışmada da, plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında, TRACLEER® ile tedavi edilen hastalarda WHO fonksiyonel sınıfta genel değişiklik çok daha iyi olmuştur. TRACLEER® ile tedavi 28 haftada plasebo ile karşılaştırıldığında klinik kötüleşme oranında belirgin bir azalmaya neden olmuştur (sırasıyla %10.7'ye karşılık %37.1; p=0.0015).

Randomize, çift-kör, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmada (AC 052-364 EARLY) tedavi öncesi WHO fonksiyonel sınıf II, 6 dakika yürüme testi ortalaması 435 m olan 185 pulmoner arteriyel hipertansiyon hastası, 4 hafta boyunca günde 2 kez 62.5 mg ve sonrasında 6 ay boyunca günde 2 kez 125 mg bosentan (n=93) tedavisi görmüş veya plasebo (n=92) almıştır. Çalışmaya alınanlar daha önce pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi görmemiştir (n=156) veya sildenafilin sabit dozunu almışlardır (n=29). Çalışmanın primer sonlanım noktaları plaseboyla karşılaştırıldığında ve tedavi öncesine göre PVR (pulmoner vasküler direnç)'deki % değişiklik ve 6 dakika yürüme testinde 6 ay sonraki değişiktir. Aşağıdaki tablo daha önceden belirlenmiş protokol analizlerini göstermektedir;

	PVR (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 ile tedavi, plaseboyla karşılaştırıldığında, semptomatik iyileşme, hastaneye yatış ve ölüm bileşimi olarak tanımlanan klinik kötüleşme oranında azalmayla ilişkilendirilir (oransal risk azalması %77, %95 CI %20-%94, p=0.0114). Tedavi

etkisi, yukarıdaki bileşimin semptomatik iyileşme unsurundaki gelişmeden kaynaklanmaktadır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon kötüleşmesine bağlı olarak, bosentan grubunda 1, plasebo grubunda 3 hasta hastaneye yatırılmıştır. Altı aylık çift-kör çalışma sırasında her iki tedavi grubunda sadece 1 ölüm olmuştur, bu nedenle sürvi üzerine bir sonuç çıkarılamamaktadır.

Prospektif, çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma olan BREATHE-5'te, WHO fonksiyonel sınıfı III ve konjenital kalp hastalığına bağlı Eisenmenger fizyolojisi olan pulmoner arteriyel hipertansiyonlu hastalar önce 4 hafta boyunca günde 2 kez 62.5mg sonra 12 hafta boyunca günde 2 kez 125 mg bosentan (n=37) tedavisi görmüş ya da plasebo (n=17) almıştır. Ana hedef, TRACLEER®'ın hipoksemiye kötüleştirmediğini göstermekti. Plaseboyla karşılaştırıldığında, 16 hafta sonra hipoksemi bosentan grubunda %1 (%95CI-0.7; %2.8) oranında artmıştır, bu da bosentanın hipoksemiye kötüleştirmediğini göstermektedir. Ortalama pulmoner vasküler direnç bosentan grubunda belirgin derecede düşmüştür (çift yönlü intrakardiyak şanti olan hasta alt grubunda var olan etki ile) 16 hafta sonra, plasebo verileri dikkate alınarak hesaplamada, 6 dakika yürüme testinde 53 m (p=0.0079) artış gözlenmiştir, bu da egzersiz kapasitesinin arttığını gösterir.

16 HIV enfeksiyonu ile ilişkili PAH WHO fonksiyonel sınıf III hastasında açık etiketli, karşılaştırmaz (AC-052-362;BREATHE-4) bir çalışma yapılmıştır. Hastalar 4 hafta boyunca günde 2 defa 62.5 mg devamında ise 12 hafta boyunca günde iki defa 125 mg TRACLEER® ile tedavi edilmişlerdir. Toplam 16 haftalık tedavi ardından egzersiz kapasitesinde başlangıca göre anlamlı düzeyde gelişme gözlenmiştir: 6 dakika yürüme testinde ortalama yükselme: ortalama başlangıç değeri olan 332.6 metreden 91.4 metre fazladır (p<0.001). Bosentanın antiretroviral ilaçların etkinliği üzerindeki etkisi ile ilgili kesin bir sonuca varılamamaktadır (Bkz. Bölüm 4.4).

TRACLEER® ile tedavinin sağkalım üzerindeki yararlı etkilerini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak, esas iki plasebo kontrollü çalışmada (AC-052-351 ve AC-052-352) ve/veya bunların uzantısı olan iki kontrolsüz, açık etiketli çalışmada bosentan ile tedavi edilen toplam 235 hastanın uzun süreli hayati durumları kayıt altına alınmıştır. Ortalama bosentana maruziyet süresi 1.9±0.7 yıldır ; [min:0.1;maks:3.3 yıl] ve hastalar ortalama 2.0±0.6 yıl boyunca izlenmiştir. Hastaların büyük çoğunluğu Primer Pulmoner Hipertansiyon (PPH) (%72) olarak tanı almıştır ve WHO fonksiyonel sınıf III' e (%84) dahildirler. Bu toplam popülasyonda, Kaplan-Meier ile hesaplanan sağkalım, TRACLEER® ile tedaviye başlanmasıyla sırasıyla 1 ve 2 yıl ardından %93 ve %84' dür. Hesaplanan sağ kalım sistemik skleroza bağlı gelişen PAH hastalarında daha düşük olmuştur. Bu hesaplamalar 235 hastanın 43'ünde epoprostenol tedavisinin başlatılmasından etkilenmiş olabilir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu çocuk hastalar üzerindeki çalışmalar:

Pulmoner arteriyel hipertansiyonlu çocuklar üzerinde yalnızca bir çalışma gerçekleştirilmiştir. TRACLEER® , pulmoner arteriyel hipertansiyonu bulunan 19 pediyatrik hasta üzerinde açık-etiketli, kontrolsüz bir çalışmada değerlendirilmiştir (AC-052-356, BREATHE-3 primer pulmoner arteriyel hipertansiyonlu 10 hasta ve konjenital kalp hastalığı ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyonlu 9 hasta). Bu çalışma öncelikle farmakokinetik bir çalışma olarak tasarlanmıştır (Bkz. Bölüm 5.2). Hastalar, ilk 12 hafta vücut ağırlıklarına göre 3 gruba ayrılmış ve buna göre doz

ayarlaması yapılmıştır. Her gruptaki hastaların yarısı daha önceden damar içi epoprostenol tedavisi görmüş ve epoprostenol dozu çalışma süresince sabit tutulmuştur. Yaş aralıkları 3-15 arasındadır. Hastaların, tedavi öncesinde WHO fonksiyonel sınıfları II (n=15 hasta %79) ya da III'dür (n=4 hasta, %21).

17 hasta üzerinde hemodinamik ölçümler yapılmıştır. Kardiyak indekste temel değerden ortalama artış 0.5 l/dak/m^2 , ortalama pulmoner arteriyel basınçtaki ortalama düşüş 8 mmHg ve pulmoner vasküler dirençteki ortalama düşüş de $389 \text{ dyn}\cdot\text{sn}\cdot\text{cm}^{-5}$ dir. Tedavi öncesine göre bu hemodinamik gelişmeler epoprostenol ile birlikte kullanılsın ya da kullanılsın birbirine benzer özellik taşımaktadır. Tedavi öncesine göre egzersiz test parametrelerindeki 12 haftadaki değişiklik oldukça değişkendir ve bunlardan hiçbirisi belirgin değildir.

Epoprostenol ile kombinasyon:

TRACLEER® ve epoprostenol kombinasyonu iki çalışmada araştırılmıştır: AC-052-355 (BREATHE-2) ve AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 çok merkezli, randomize, çift-kör, paralel grup çalışmasıdır ve aynı anda epoprostenol tedavisi gören ciddi pulmoner arteriyel hipertansiyonu bulunan 33 hastada plaseboya karşılık TRACLEER® denemesidir. AC-052-356, açık etiketli, kontrolsüz bir çalışmadır; 19 pediatrik hastadan 10 tanesi aynı anda 12 haftalık çalışmada hem TRACLEER® hem epoprostenol tedavisi almıştır. Kombinasyonun güvenlik profili her bir komponent için beklenenden daha farklı olmamıştır ve kombinasyon tedavisi çocuklar ve yetişkinlerde iyi derecede tolere edilmiştir. Kombinasyonun klinik faydaları gösterilmemiştir.

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 olan yaklaşık 18 litre intravenöz verilen 250 mg dozun ardından belirlenmiştir.

Biyotransformasyon ve 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.

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

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. 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.

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 kinetik veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Çocuklar:

Tekli ve çoklu oral dozların farmakokinetik özellikleri pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan ve vücut ağırlıklarına göre doz ayarlaması yapılan pediatrik hastalar üzerinde incelenmiştir (Bkz. Bölüm 5.1 BREATHE-3). 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 pediatrik hastalarda bosentanın ortalama EAA (%CV) değerleri sırasıyla 3496 (49), 5428 (79), 6124 (27) ng•saat/ml olmuş ve günde 2 kez 125 mg alan yetişkin pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında gözlemlenen 8149 (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 (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 diğer bulgulara yetişkinler ile benzerlik 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 yetmezliği:

Hafif düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh sınıf A), farmakokinetikte herhangi bir belirgin değişiklik gözlemlenmemiştir. Sağlıklı deneklere göre hafif düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda kararlı durumdaki bosentanın EAA değeri %9 daha yüksek ve aktif metabolit olan RO 48-5033'ün EAA değeri ise %33 daha yüksektir. Bosentanın farmakokinetiği Child-Pugh sınıf B ya da C olan karaciğer bozukluğu olan hastalarda incelenmemiştir ve TRACLEER® bu hasta popülasyonunda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Böbrek yetmezliği:

İleri düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensı 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 güvenlik verileri

Fareler üzerinde yapılan 2 yıllık karsinogenite 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).

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

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası
Pre-jelatinize nişasta
Sodyum nişasta glikolat
Povidon
Gliserol dibehenat
Magnezyum stearat

Film kaplama maddeleri:

Hipromelloz
Triasetin
Talk
Titan dioksit (E 171)
Sarı demir oksit (E 172)
Kırmızı demir oksit (E 172)
Etilselüloz

6.2.Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3.Raf ömrü

48 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altında oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

İç ambalaj: PVC/PE/PVDC/Alüminyum blister ambalajda
1 Blisterde 14 film tablet içeren 56 film tabletlik karton kutu

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Actelion İlaç Tic. Ltd. Şti.

Kuruçeşme Cad., Kırbaç Sok. No:17/4, 34345 Kuruçeşme, İstanbul

Tel: 0212 362 10 00

Faks: 0212 257 02 67

8. RUHSAT NUMARASI

117/58

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 03.05.2005

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ