KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZEPAHEX 62,5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

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

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet
Açık turuncu renkli, yuvarlak, iki yüzü dışbükey film kaplı tablet, bir yüzünde "62,5" kabartma yapılmış film kaplı 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 yarar/risk 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 konsantrasyonun 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 arttırılmasının 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)

Geriyatrik 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 başlangıç değerleri: aspartat aminotransferaz (AST) ve/veya alanin aminotransferaz (ALT) (bkz. Bölüm 4.4)
- Siklosporin A ile birlikte kullanım (bkz. Bölüm 4.5)
- Gebelik (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 yarar/risk 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 ilişkili karaciğer aminotransferaz (örneğin aspartat aminotransferaz (AST) ve/veya alanin aminotransferaz (ALT)) değerlerinde yükselmeler doza bağlıdır. Tipik olarak, karaciğer enzimlerindeki değişiklikler tedavinin ilk 26 haftasında görülmektedir ancak tedavinin ilerleyen safhalarında da ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu artışlar kısmen hepatositlerden safra tuzları eliminasyonunun kompetitif inhibisyonuna bağlı olarak gerçekleşebilmektedir ve kesin olarak saptanmamış olmakla birlikte, başka mekanizmaların da karaciğer fonksiyon bozukluğu ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. Bosentanın hepatositlerde birikeceği ve olası ciddi karaciğer hasarına ya da immünolojik mekanizmaya varan sitolize neden olacağı hariç tutulmamıştır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu riski aynı zamanda bosentanın, rifampisin, glibenklamid ve siklosporin A gibi safra tuzu atım pompası inhibitörleri olan ilaçlarla birlikte alınması durumunda da artabilir ancak bu konudaki veriler sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

<table>
<tr><td colspan="2">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.</td></tr>
<tr><td colspan="2"><u>ALT/AST yükselmesi durumunda tavsiyeler</u></td></tr>
<tr><td>ALT/AST seviyeleri</td><td>Tedavi ve gözlem tavsiyeleri</td></tr>
<tr><td>> 3 ve ≤ 5 x ULN</td><td>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.</td></tr>
<tr><td>> 5 ve ≤ 8 x ULN</td><td>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.</td></tr>
<tr><td>> 8 x ULN</td><td>Tedavi durdurulmalıdır ve yeniden ZEPAHEX tedavisine başlanması düşünülmemelidir.</td></tr>
<tr><td colspan="2">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.</td></tr>
</table>

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 tedavi, hemoglobin konsantrasyonunda doza bağlı düşüşler ile ilişkilendirilmiştir. (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 ile tedavi süresi boyunca hormonal kontraseptifler tek korunma yöntemi olamaz.
- Gebeliğin 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 veno-okluzif hastalık:

Vazodilatör ilaçlar (özellikle prostasiklin) pulmoner veno-okluzif olan hastalarda kullanıldığında pulmoner ödem vakaları rapor edilmiştir. Sonuç olarak, pulmoner arteriyel hipertansiyonu bulunan hastalarda bosentan 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 1.611 hasta (804 bosentan ve 807 plasebo) ortalama 1,5 yıl boyunca plasebo kontrollü bir çalışma ile tedavi edilmiştir (Çalışma AC-052-301/302 [ENABLE 1&2]). Bu çalışmada bosentan ile tedavide ilk 4-8 hafta boyunca kronik kalp 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 bosentan 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 arttırılması önerilir. Diüretik tedavisi sıvı tutulması bulguları olan hastalarda bosentan tedavisinden önce başlatılmalıdır.

HIV enfeksiyonu ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon hastaları:

Antiretroviral ilaç kullanan HIV enfeksiyonu ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarında bosentan kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda klinik çalışma deneyimi bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.1). Sağlıklı kişiler ile yapılan bosentan ve lopinavir+ritonavir arasındaki etkileşim çalışmasında, bosentanın plazma konsantrasyonunda tedavinin ilk 4 günü boyunca maksimum olmak üzere artış görülmüştür (bkz. Bölüm 4.5). Proteaz inhibitörleri desteği ile birlikte ritonavir tedavisine ihtiyaç duyan hastalarda bosentan tedavisi başlandığında başlangıç safhasında hipotansiyon riski ve karaciğer fonksiyon testleri açısından hastanın bosentana 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:

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).

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. ketokonazol) artırabilir. CYP2C9 inhibitörlerinin bosentan konsantrasyonu üzerinde herhangi bir çalışması mevcut değildir. Kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır.

Flukonazol ve CYP2C9 ve CYP3A4'ün diğer inhibitörleri:
Özellikle CYP2C9 ve bir ölçüye kadar CYP3A4 inhibe eden flukonazol ile birlikte kullanımı bosentanın plazma konsantrasyonlarında büyük artışlara neden olabilir. Kombinasyon tavsiye edilmez. Aynı nedenden ötürü, güçlü bir CYP3A4 inhibitörünün (ketokonazol, itrakonazol ya da ritonavir gibi) ve CYP2C9 inhibitörünün (vorikonazol gibi) ZEPAHEX ile birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Siklosporin A:
ZEPAHEX ve siklosporin A'nın (kalsinörin 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:
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 plazma konsantrasyonunun artışına sebep olabilir. ZEPAHEX ile birlikte kullanım, 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. ZEPAHEX ve rifampisinin birlikte kullanılması tavsiye edilmemektedir. Diğer CYP3A4 indükleyicilere (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 bosentanın başlangıçtaki dip plazma konsantrasyonu bosentanın yalnız başına verilmesinden sonra ölçülenlerden 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 klirensinin azalması büyük ölçüde bu etkileşime neden olmaktadır. Lopinavir+ritonavir kombinasyonunun veya diğer ritonavir+destekleyici proteaz inhibitörlerinin birlikte kullanımı sırasında hastaların ZEPAHEX'e karşı toleransı 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 ulaşılamamaktadır ve proteaz inhibitörlerinin daha fazla azalması göz ardı edilemez. HIV tedavisinin uygun bir şekilde izlenmesi tavsiye edilmektedir. Diğer ritonavir- destekleyici proteaz inhibitörleri ile de benzer etkilerin görülmesi beklenir (bkz. Bölüm 4.4).

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

Hormonal kontraseptifler:
7 gün boyunca günde 2 kez 125 mg bosentanın, 1 mg noretisteron ve 35 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 bosentan ile birlikte alımı simvastatin plazma konsantrasyonlarını (CYP3A4 substratı) ve onun aktif β-hidroksi asit metabolitini sırasıyla % 34 ve % 46 oranında azaltmıştır. Bosentan plazma konsantrasyonları simvastatin ile birlikte kullanımdan etkilenmemiştir. Kolesterol seviyelerinin izlenmesi ve buna göre doz ayarlaması yapılması göz önünde tutulmalıdır.

Ketokonazol:
6 gün boyunca günde iki kez 62,5 mg bosentan ile birlikte ketokonazol (güçlü bir CYP3A4 inhibitörü) alımı bosentan plazma konsantrasyonlarını yaklaşık 2 kat artırır. ZEPAHEX 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 daha yüksek büyüklükte olabilecek bosentan plazma konsantrasyonlarında artış riski altında olup, bu durum zararlı advers etkilere neden olmaktadır.

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

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

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

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.

Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda ZEPAHEX tedavisine başlanmadan önce gebelik 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 ya da 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, gebeliğin erken saptanmasına olanak vermek amacıyla, ZEPAHEX tedavisi sırasında her ay gebelik testi yapılması tavsiye edilir.

Gebelik dönemi
Hayvanlar üzerindeki çalışmalarda üretkenlik toksisitesi görülmüştür [teratojenite, embriyotoksisite (bkz. Bölüm 5.3)]. Gebe kadınlarda ZEPAHEX kullanımı ile ilgili güvenilir veri bulunmamaktadır.

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

ZEPAHEX gebelik döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3)

Laktasyon dönemi

Bir vaka raporundan elde edilen veriler, insan sütünde düşük konsantrasyonda bosentan bulunduğunu göstermektedir. Bosentanın emzirilen bebek üzerindeki etkileri hakkında yeterli veri mevcut değildir. Emzirilen bebeğe yönelik bir risk gözardı edilmemelidir. 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 klinik çalışmada, bosentan ile tedavi başlangıcından 6 ay sonrasında 24 hastanın 6'sında (% 25) sperm konsantrasyonunda en az % 50 azalma gösterilmiştir. Bu bulgulara ve preklinik verilere dayanarak, bosentanın erkeklerde spermatogenez üzerinde zararlı etkileri olabileceği göz önüne alınmalıdır. Erkek çocuklarda, bosentan tedavisinin fertilite üzerindeki uzun-dönem etkileri göz ardı edilemez.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Terapötik endikasyon açısından çeşitlilik gösteren 20 plasebo kontrollü çalışmada, toplam 2.486 hasta günlük 100 mg ile 2.000 mg arasında değişen dozlarda bosentan ile tedavi edilirken, 1.838 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).

Bosentan ile yapılan 20 plasebo kontrollü çalışmada gözlenen advers reaksiyonlar ve bosentan ile pazarlama sonrası deneyim görülme sıklığına göre aşağıdaki gibi sıralanmıştır:
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

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

Sistem organ sınıfları	**Görülme sıklığı**	**Advers reaksiyon**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın	Anemi, hemoglobin düzeyi azalması (bkz. Bölüm 4.4)
	Yaygın olmayan	Trombositopeni[1] Nötropeni, lökopeni[1]
	Bilinmiyor	Kırmızı kan hücresi transfüzyonu gerektiren anemi veya hemoglobin düşüşü[1]
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın	Aşırı duyarlılık reaksiyonları[2] (dermatit, kaşıntı ve kızarıklık gibi)
	Seyrek	Anafilaksi ve/veya anjiyoödem[1]
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Baş ağrısı[3]
	Yaygın	Senkop[1,4]
Göz hastalıkları	Bilinmiyor	Bulanık görme[1]
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Kalp çarpıntısı[1,4]
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Yüzde kızarma, Hipotansiyon[1,4]
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Nazal konjesyon
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Gastroözofajeal reflü hastalığı Diyare
Hepato-biliyer hastalıklar	Çok yaygın	Karaciğer fonksiyon testi anormallikleri (bkz. Bölüm 4.4)
	Yaygın olmayan	Hepatit (hepatitin altında yatan olası alevlenme dahil) ve/veya sarılığa bağlı aminotransferaz yükselmesi[1] (bkz. Bölüm 4.4)

	Seyrek	Karaciğer sirozu, karaciğer yetmezliği[1]
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Yaygın	Eritem
Genel bozukluklar ve uygulama 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 % 9,9'unda , plasebo alanların % 9,1'inde görülmüştür.
[3] Baş ağrısı, bosentan alan hastaların % 11,5'inde ve plasebo alanların % 9,8'inde görülmüştür.
[4] Bu tip reaksiyonlar altta yatan hastalıkla da ilgili olabilir.
[5]Ödem veya sıvı tutulumu, bosentan alan hastaların % 13,2'sinde ve plasebo alanların % 10,9'unda görülmüştür.
Pazarlama sonrası dönemde çoklu morbiditenin eşlik ettiği ve farklı ilaç 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 güvenlilik 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 pediyatrik çalışmaların (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Uzatma) dahil edildiği birleştirilmiş bir analiz yapılmıştır. Kayıt sırasında, 3 ay ve 1 yaş arasında 6, 1 yaş ve 2 yaş altı arasında 15, 2 yaş ve 12 yaş arasında 79 çocuk hasta bulunmakta idi. Medyan tedavi süresi 71,8 hafta idi (0,4-258 hafta).

Kontrolsüz pediyatrik çalışmaların birleştirilmiş analizinin güvenlilik 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 17,4 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 % 9 ve % 5 hastada görülmüştür.

Randomize plasebo-kontrollü bir çalışmada (FUTURE-4), toplam 13 yenidoğan PPHY hastası günde 2 kez 2 mg/kg dozunda bosentan ile tedavi edilmiştir (8 hasta plasebo almaktaydı). Medyan bosentan ve plasebo tedavi süresi sırasıyla 4,5 gün (0,5-10 gün) ve 4 gündür (2,5-6,5 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 ZEPAHEX idame 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 x ULN 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 (≥2xULN) ile ilişkilendirilmiştir.

100 çocuk PAH hastasının FUTURE 1/2 ve FUTURE 3/uzatma kontrolsüz pediyatrik çalışmalarından elde edilen birleştirilmiş analizde, 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 (0,5-10 gün) süreyle tedavi edilen PPHY'li 13 yenidoğanda tedavi sırasında karaciğer aminotransferazların ≥ 3xULN yükseldiği vaka olmamakla birlikte, bosentan tedavisinin bitiminde 3 gün sonra hepatitin görüldüğü bir vaka olmuştur.

Hemoglobin:

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

100 çocuk PAH hastasının FUTURE 1/2 ve FUTURE-3/uzatma kontrolsüz pediyatrik 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 içerisinden 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 2.400 mg'a kadar tek doz olarak ve pulmoner arteriyel hipertansiyon dışında bir başka rahatsızlığı olan hastalarda da 2 ay boyunca günde 2.000 mg'a kadar uygulanmıştır. En yaygın görülen advers reaksiyon hafiften orta şiddete kadar olan baş ağrısı olmuştur.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

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

Etki mekanizması:

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

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

Bosentan, ET-1 ve diğer ET peptidler ile ET_A ve ET_B reseptörleri düzeyinde yarışır, ancak ET_A reseptörlerine karşı (K_i= 4,1-43 nanomolar) ET_B'ye kıyasla (K_i=38-730 nanomolar) 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 AC-052-352 [BREATIIE-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 antikoagülan, vazodilatör (kalsiyum kanal blokerleri), diüretik, oksijen ve digoksin tedavilerine (epoprostenol içermeyen) eklenmiştir. Kontrol, plasebo artı mevcut tedaviydi.

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 mg bosentana randomize edilmiştir. 8. haftada 66'sında iyileşme, 22'sinin stabil olduğu ve 7'sinin kötüleştiği görülmüştür. Stabil olan 22 hastanın 6'sı 12/16. haftalarda iyileşirken, 4'ü tedavi öncesine göre kötüleşmiştir. 8.haftada kötüleşen 7 hastadan 3'ü 12/16. haftalarda iyileşmiş, 4'ü ilk zamanlara göre kötüleşmiştir.

Hemodinamik parametreler ilk çalışmada değerlendirilmiştir. Bosentan kardiyak indekste belirgin artış sağlamış ve buna bağlı olarak pulmoner arter basıncı, PVD ve ortalama sağ atriyum basıncında belirgin azalma görülmüştür.

Bosentan tedavisinde PAH semptomlarında azalma gözlenmiştir. Yürüme testleri esnasında dispne ölçümleri bosentan alan hastalarda iyileşme göstermiştir. AC-052-352 çalışmasında 213 hastanın % 92'si tedavi öncesinde 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 kötüleşme oranında belirgin bir azalma sağlamıştır (% 37,1 vs % 10,7; p=0,0015).

Randomize, çift-kör, çok merkezli, plasebo kontrollü çalışmada (AC 052-364 [EARLY]) tedavi öncesi 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	Bosentan	Plasebo	Bosentan
	(n=88)	(n=80)	(n=91)	(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 GA	-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 güven aralığı (GA) % 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 sağkalım 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 ± 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. Kaplan-Meier sağkalım tahminleri 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'da 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 2x62,5mg sonra 12 hafta boyunca 2x125 mg bosentan (n=37, 31'inin ağırlıklı olarak sağdan sola olan iki yönlü şantı vardı) tedavisi görmüştür. Primer sonlanım, bosentanın hipoksemiyi kötüleştirmediğini göstermekti. Plaseboya kıyasla (n=17 hasta), 16 hafta sonra ortalama oksijen saturasyonu bosentan grubunda % 1 (% 95GA--0,7; % 2,8) artmıştır, bu da bosentanın hipoksemiyi kötüleştirmediğini göstermektedir. Ortalama PVD bosentan grubunda anlamlı derecede düşmüştür (çift yönlü intrakardiyak şantı 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 ± 2 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 2x62,5 mg sonraki 12 hafta 2x125 mg bosentan almıştır. 16 haftalık tedavi ardından egzersiz kapasitesinde başlangıca göre anlamlı artış gözlenmiştir: 6DYM'de ortalama artış: 91,4 metredir (başlangıç 332,6 metre; p< 0,001). Bosentanın antiretroviral ilaçların etkinliği üzerindeki etkisi ile ilgili kesin bir sonuca varılamamaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

Bosentanın sağkalım üzerine etkisini araştıran bir çalışma yoktur. Ancak, iki plasebo kontrollü çalışmada (AC-052-351 ve AC-052-352) ve/veya bunların AEU fazlarında bosentan alan toplam 235 hastanın sağkalım verileri kaydedilmiştir. Ortalama maruziyet süresi 1,9±0,7 yıldır (0,1 – 3,3 yıl) ve hastalar ortalama 2±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'Ilı (9 hasta) ve tedavi öncesinde WHO fonksiyonel sınıf II (n=l5 hasta, % 79) veya sınıf III (n=4 hasta % 21) idi.). Hastalar vücut ağırlıklarına göre 3 gruba ayrılmış ve ilk 12 hafta günde 2 kez yaklaşık olarak 2 mg/kg bosentan alacak şekilde doz ayarlanmıştır. Her gruptaki hastaların yarısı daha önce iv. epoprostenol tedavisi görmüş ve epoprostenol dozu çalışma süresince sabit tutulmuştur.

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

FUTURE 1/2 (AC-052-365/AC-052-367)
FUTURE l, 2 ile 11 yaş arasında 36 hastaya günde 2 kez 4 mg/kg idame dozunda bosentanın verildiği açık-etiket, kontrolsüz bir çalışmaydı. Bu çalışma öncelikle farmakokinetik bir çalışma olarak tasarlanmıştı (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 l çalışmasında tedaviye ortalama maruziyet 13.1 haftaydı (aralık: 8,4 ile 21,1 yıl). Bu hastaların 33'üne günde iki kez 4 mg / kg dozda bosentan dağılabilir tabletlerle FUTURE 2 kontrolsüz uzatma fazında 2,3 yıllık medyan tedavi süresinde (aralık: 0,2 ila 5 yıl) tedaviye devam edildi. Başlangıçta FUTURE 1'de, 9 hasta epoprostenol almaktaydı. 9 hasta tedavi sırasında PAH-spesifik tedavi almaya yeni başlamıştı. PAH'ın kötüleşmesine dair (ölüm, akciğer nakli veya PAH kötüleşmesi sebebiyle hastanede yatış) olay yaşanmayan hasta oranı 2 yılda % 78,9 idi. Toplamda 2 yılda Kaplan Meier sağkalım tahmini % 91,2 idi.

FUTURE 3 (AC-052-373)

Bosentan (32 mg dağılabilir tablet formülasyonu) ile yapılan bu açık-etiketli randomize çalışmada, 3 ile l l yaş arasında stabil PAH'lı 64 çocuk, 24 hafta boyunca, günde 2 kez 2 mg/kg (n=33) ya da günde 3 kez 2 mg/kg (n=31) dozunda bosentan tedavisine randomize edilmiştir. 43'ü (% 67,2) ≥2 ile 11 yaş, 15'i (% 23,4) 1 ile 2 yaş arasında ve 6'sı da (% 9,4) 3 ay ile 1 yaş arasında idi. Çalışma öncelikle farmakokinetik çalışma olarak tasarlanmıştı (bakınız bölüm 5.2) ve etkililik sonlanım noktaları sadece araştırma amaçlıydı. Dana Point sınıflamasına göre, PAH etiyolojisi 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 değerlendirmesi (% 97 günde 2 kez, % 100 günde 3 kez) ve hekimlerin global klinik izlenimlerine (% 94 günde 2 kez, % 93 günde 3 kez) dayanarak, hastaların büyük çoğunluğunun en azından stabil kaldığını göstermiştir (örn. kötüleşme olmadan). 24. haftada PAH'ın kötüleşmesine (ölüm, akciğer nakli veya PAH kötüleşmesi sebebiyle hastanede yatış) dair olay yaşanmayan hasta oranı, günde 2 kez ve günde 3 kez tedavi alan gruplar için sırasıyla % 96,9 ve % 96,7 idi.

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

Persistan pulmoner hipertansiyonu yenidoğanlarda (PPHY) 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 (N=8) ile nazogastrik 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 l4 gün için tedavi edilmişlerdir.

Bosentan grubunda çalışma tedavisine medyan maruziyet 4,5 (0,5-10) gün ve plasebo grubunda ise 4 (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 güvenlilik profili her bir komponent için beklenenle aynıdır ve kombinasyon tedavisi çocuklar ve yetişkinlerde iyi tolere edilmiştir. Kombinasyonun klinik faydaları gösterilmemiştir.

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

Çalışmadan 1 ay öncesi ve çift-kör çalışma süresince tedavilerin sabit kalması şartıyla, önceki SSc ve DÜ tedavilerine izin verilmiştir.

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

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

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

Sağlıklı deneklerde, bosentan doza ve süreye bağlı farmakokinetik özellikler gösterir. Klirensi 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 metobolize 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. Kolestaz bulgusu olan hastalarda, aktif metabolite maruz kalma oranı daha da artabilir.

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

İn 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 klirens 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. Film kaplı tabletlerde 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 pediyatrik 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 pediyatrik PAH hastası günde iki defa 2 ve 4 mg/kg bosentan ile tedavi edilmişlerdir. Doz oransallığı gözlenmemiştir. Bosentanın kararlı plazma konsantrasyonu 2 ve 4 mg/kg oral dozlarında benzerdir. EAA değerleri günde iki defa 2 mg/kg için 3,577 ng•saat/mL ve günde iki defa 4 mg/kg için ise 3,371 ng•saat/mL'dir. Pediyatrik hastalarda bosentana ortalama maruziyet günde iki defa 125 mg idame dozunda yetişkin hastaların yarısı kadardır, ancak yetişkinlerde maruziyet ile büyük benzerlikler göstermiştir.

AC-052-373 (FUTURE 3) çalışmasında, dağılabilir tabletler kullanılarak, günde iki kez 2 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda bosentana maruziyet, FUTURE 1 çalışmasındakine benzer olmuştur. Toplam popülasyonda (n = 31), günde iki kez 2 mg/kg, günlük 8,535 ng•saat/mL maruziyet ile sonuçlanmıştır; EAAτ 4,268 ng•saat/mL (CV:% 61) idi. 3 ay ile 2 yaş arasındaki hastalarda günlük maruziyet 7,879 ng•saat/ mL; EAAτ 3,939 ng•saat/ mL (CV:% 72) idi. 3 ay ile 1 yaş arasındaki hastalarda (n = 2) EAAτ 5,914 ng•saat/mL (CV:% 85) idi ve 1 ile 2 yaş arasındaki hastalarda (n = 7) EAAτ 3,507 ng•saat/ mL idi (CV:% 70). 2 yaşın üzerindeki hastalarda (n = 22), günlük maruziyet 8,820 ng•saat/mL idi; EAAτ 4,410 ng•saat/ mL idi (CV:% 58). Günde üç kez verilen bosentan 2 mg/kg dozu, maruz kalmayı arttırmadı; günlük maruziyet 7,275 ng•saat/ mL (CV:% 83, n = 27) idi.

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

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

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

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:
Hafif düzeyde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh sınıf A), farmakokinetikte herhangi bir belirgin değişiklik gözlemlenmemiştir. Sağlıklı deneklere göre hafif düzeyde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kararlı durumdaki

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

Bosentanın farmakokinetiği Child-Pugh sınıf C karaciğer 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 klirensi 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. Gebe kalma olasılığı bulunan kadınlarda gerekli önlemler alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.6).

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

İnsanlarda beklenen terapötik düzeyin sırasıyla 21 ve 43 katı maruziyetlerde erkek ve dişi sıçanlar üzerinde yapılan 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 etkiye rastlanmamıştır.

Ağızdan 2 yıl 125 mg/kg/gün (insanlarda tavsiye edilen maksimum dozun (İTMD) yaklaşık 4 katı ve test edilen en düşük dozlar) kadar düşük dozlarda bosentan verilen sıçanlarda testiküler tübüler atrofi insidansının hafif arttığı gözlemlenirken 6 ay için 1500 mg/kg/gün (İTMD'nin yaklaşık 50 katı) kadar yüksek dozlarda bu bulguya rastlanmamıştır. Sıçanların doğum sonrası 4. günden erişkinliğe kadar tedavi edildikleri ergenlik sıçan toksisite çalışmasında testis ve epididimis mutlak ağırlığında azalma ve epididimis sperm sayısında düşme gözlemlenmiştir. NOAEL insan terapötik maruziyetinin sırasıyla 21 (doğum sonrası 21. günde) ve 2.3 katlarında (doğum sonrası 69. günde) idi.

Ancak doğum sonrası 21. günde insan terapötik maruziyetinin 7 (erkek) ve 19 (kadın) katında genel gelişim, büyüme, duyusal, kognitif fonksiyon ve üreme performansında hiçbir etki gözlemlenmemiştir. Yetişkin yaşta (doğum sonrası 69. gün) PAH'lı çocuklarda terapötik mazuriyetin 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

Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altında oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

İç ambalaj: PVC/PE/PVDC/Al Blister ambalajda

1 Blisterde 14 film kaplı tablet içeren 56 ve 112 film kaplı 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Sanofi İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Şişli- İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
14.04.2013 - 249 / 91

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi : 14.04.2013
Ruhsat yenileme tarihi : 02.10.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ