

## ▼ Bosentan İçeren Film Tabletler Reçete Eden Hekime Yönelik Kılavuz

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0312 218 30 00, 0 800 314 00 08; faks; 0 312 218 35 99) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmeniz gerekmektedir.

## **Giriş**

Bu broşürde, Bosentan içeren Film Tabletler konusunda bilmeniz gereken tüm önemli güvenilirlik bilgileri özetlenmektedir. Bosentan içeren Film Tabletleri reçete eden hekimler **hepatotoksisite riski** ve **teratojenisite** dahil olmak üzere tedavi ile ilişkili risklerin farkında olmalıdır.

Bosentan içeren Film Tabletler'i reçete etmeden önce, kısa ürün bilgisi ve bu eğitim kılavuzunun içeriği hakkında bilgi sahibi olmalısınız (bkz ek: Kısa Ürün Bilgisi)

**İlk defa Bosentan içeren Film Tabletler reçete edeceğiniz her hastaya veya bir kopyasını isteyen hastalarınıza iletişim bilgileri bölümünü doldurduktan sonra hasta uyarı kartı ve hasta kılavuzunu vermeniz ve hasta kartını her zaman yanlarında taşımaları konusunda uyarmanız büyük önem taşımaktadır.**

## **Endikasyon:**

Bosentan içeren Film Tabletler 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 fizyolojisinde endikedir.

Bosentan içeren Film Tabletler ayrıca dijital ülseri olan sistemik skleroz hastalarında yeni dijital ülser sayısının azaltılmasında endikedir.

## **Bosentan içeren Film Tabletler reçete etme planı:**

1) Hastanıza Bosentan içeren Film Tabletler hakkında bilgilendirin

Başlangıç karaciğer fonksiyonu, kan ve gebelik testi sonuçlarını isteyin ve inceleyin. Hastanıza hasta uyarı kartını ve hasta kılavuzunu verin.

2) Bosentan içeren Film Tabletleri reçete edin.  
Eczane Sipariş Formunu doldurun.

3) Karaciğer fonksiyonu, kan ve gebelik testi sonuçlarını düzenli olarak takip edin.

## Güvenlilik Profili – Gebelik

Hayvanlar ile yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi (teratojenisite, embriyotoksisite) görülmüştür. Bosentan içeren Film Tabletler **gebelikte kontrendikedir**.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda Bosentan içeren Film Tabletler ile tedaviye başlamadan önce:

- \* **Gebeliğin olmadığından emin olunmalıdır**
- \* **Güvenilir bir kontrasepsiyona başlanmalıdır.**

Hastalar ve reçete eden hekimler potansiyel farmakokinetik etkileşimler nedeniyle Bosentan içeren Film Tabletler hormonal kontraseptifleri etkisiz hale getirebileceğinin farkında olmalıdır. Bu nedenle, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tek kontrasepsiyon yönetmi olarak hormonal kontraseptifleri (oral, enjekte edilebilir, transdermal ve implante edilebilir formları içeren) kullanmamalıdır; **hastalar ilave veya alternatif bir güvenilir kontrasepsiyon yöntemi- kondom, diyafram veya vajinal spanç gibi bariyer yöntemiyle doğum kontrolü kullanmalıdır.** Hangi korunma yönteminin kullanılacağına dair çinkeler varsa, bir jinekoloğa danışılması tavsiye edilmelidir.

**“Gebeliğin erken tespit edilmesi için bosentan ile tedavi boyunca aylık olarak gebelik testi yapılması önerilmektedir”**

## Güvenlilik Profili - Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu

Bosentan içeren Film Tabletler hepatotoksiktir ve Child-Pugh Sınıf B veya C, yani orta seviyeli ile şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu durumunda kontrendikedir.

Bosentan ile ilişkili karaciğer aminotransferaz yani aspartat ve alanin aminotransferaz artışları (AST ve/veya ALT) doza bağlıdır. Karaciğer enzim değişiklikleri tipik olarak tedavinin ilk 26 haftasında görülmektedir ancak daha sonraları da görülebilmektedir.

Karaciğer aminotransferaz düzeyleri ölçülmelidir:

- \* **Tedaviye başlamadan önce**
- \* **Bosentan içeren Film Tabletler ile tedavi süresince aylık aralıklarla**
- \* **Her doz artışından 2 hafta sonra**

## ALT/AST artışları durumunda öneriler:

Eğer düzeyler normal üst sınırın (NÜS) 3 katından fazla ise yakın takip ve doz ayarlaması gereklidir.

> 3 ve ≤5 NÜS\*

**Başka bir karaciğer testi ile doğrulayın;** doğrulanması durumunda muhtemelen daha düşük bir dozda Bosentan içeren Film Tabletler ile devam edilmesine veya Bosentan içeren Film Tabletler tedavisinin sonlandırılmasına **bireysel olarak** karar verilmelidir. En az iki haftada bir aminotransferazı takip etmeye devam edin. Aminotransferaz düzeyleri tedaviden önceki değerlere dönerse, Bosentan içeren Film Tabletler'e devam edilmesi ya da aşağıda açıklanan şartlar doğrultusunda tedaviye yeniden başlanması değerlendirilmelidir

>5 ve  $\leq$  8 NÜS

**Başka bir karaciğer testi ile doğrulayın:** doğrulanması durumunda tedaviyi sonlandırın ve en az iki haftada bir aminotransferaz düzeyini takip edin. Aminotransferaz düzeyleri tedaviden önceki değerlere dönerse, aşağıda açıklanan şartlar doğrultusunda tedaviye devam edilip edilmeyeceği değerlendirilmelidir.

>8 NÜS

**Tedavi sonlandırılmalıdır** ve Bosentan içeren Film Tabletler 'e yeniden başlanması düşünülmemelidir.

Bulantı, kusma, ateş, karın ağrısı, sarılık, olağandışı letarji veya yorgunluk ve grip benzeri sendrom (atralji, miyalji, ateş) gibi **karaciğer hasarı ile ilgili klinik semptomların görülmesi halinde tedavi sonlandırılmalı ve Bosentan içeren Film Tabletler'e yeniden başlanması düşünülmemelidir.**

\*NÜS= Normalin Üst Sınırı

### **Tedaviye yeniden başlanması**

Bosentan tedavisine yeniden başlanması yalnızca bosentan tedavisinin olası faydalarının olası risklerinden çok daha fazla olması ve karaciğer aminotransferaz seviyelerinin tedavi öncesi değerler içerisinde olması halinde düşünülmelidir. Hepatoloji uzmanının görüşleri alınmalıdır. Yeniden tedavi, KÜB'de pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi başlığı altında 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.**

### **Güvenlilik Profili - Hemoglobın Konsantrasyonunda Azalma**

Bosentan içeren Film Tabletlerle tedavide **doza bağlı olarak** hemoglobın konsantrasyonunda azalma olabilir.

Plasebo kontrollü çalışmalarda, hemoglobın konsantrasyonlarında bosentana bağlı azalmalar ilerleme göstermemiş ve tedavinin ilk 4-12 haftasından sonra stabilize olmuştur.

Aşağıdaki durumlarda, hemoglobın konsantrasyonunun kontrol edilmesi önerilmektedir:

- \* **Tedaviye başlamadan önce**
- \* **İlk 4 ay boyunca her ay**
- \* **Sonrasında 3 aylık periyodlarla**

Hemoglobın konsantrasyonlarında klinik olarak anlamlı bir düşüş olursa, bunun nedeni ve özel bir tedavi gerekliliği değerlendirilmeli ve araştırılmalıdır.

### **Güvenlilik Profili - Önemli Etkileşim**

Bosentan sitokrom P450 (CYP) izoenzimleri olan CYP2C9 ve CYP3A4 indükleyicisidir. Bu nedenle bu izoenzimler tarafından metabolize edilen maddelerin plazma konsantrasyonları Bosentan içeren Film Tabletler ile birlikte uygulama durumunda azalacaktır.

Bosentan CYP2C) ve CYP3A4 tarafından metabolize edilmektedir. Bu izoenzimlerin inhibisyonu bosentan plazma konsantrasyonunu arttırabilir.

**\*Bosentan içeren Film Tabletler ve siklosporin A'nın(kalsinörin inhibitörü) birlikte uygulanması kontrendikedir.**

**\*Bosentan içeren Film Tabletler potansiyel farmakokinetik etkileşimler nedeniyle, hormonal kontraseptifleri etkisiz hale getirebilir.**

### **Güvenlilik Profili - Sperm Sayısında Azalma**

Hayvan çalışmaları testiküler etkiler göstermiştir. Erkek PAH hastalarında bosentanın testiküler fonksiyon üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada, bosentan ile tedavi başlangıcından 3 ya da 6 ay sonrasında 24 hastanın 8'inde sperm konsantrasyonunda en az %42 azalma gösterilmiştir. Bu bulgulara ve prelinik verilere dayanarak, bosentanın erkeklerde spermatogenez üzerinde zararlı etkileri olabileceği göz önüne alınmalıdır. Erkek çocuklarda, bosentan tedavisinin fertilité üzerindeki uzun-dönem etkileri gözardı edilemez.

### **Advers Reaksiyonların Bildirimi**

Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları raporlamaları beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0312 218 30 00, 0 800 314 00 08; faks; 0 312 218 35 99) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmeniz gerekmektedir.

**Bosentan içeren Film Tabletler'e ilişkin tam reçeteleme bilgisi için Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.**

FİRMA ADI	İLAÇ İSMİ	ECZANE SİPARİŞ FORMU Sıra No	
<b>Sayın Eczacı,</b> <b>Bu formu ürünü temin edeceğiniz ecza deposuna fakslayınız.</b> <b>(Lütfen ecza deposunun adını/şubesini belirtiniz:.....)</b>			
▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenilirlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonlarını bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne ( <a href="http://www.titck.gov.tr">www.titck.gov.tr</a> ; e-posta: <a href="mailto:tufam@titck.gov.tr">tufam@titck.gov.tr</a> ; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) ve/veya .....Güvenliliği Departmanı'na doğrudan (e-posta:.....; tel:.....) bildirmeniz gerekmektedir.			
Hasta Bilgileri	Baş harfler ..... Doğum tarihi ..... Kurumu..... Cinsiyet <input type="checkbox"/> Erkek <input type="checkbox"/> Kadın		
TANI	<b>Lütfen hasta için uygun tanının yanında yer alan kutucuğu /kutucukları işaretleyiniz.</b> Egzersiz kapasitesi ve semptomlarının düzeltilmesi için fonksiyonel kapasitesi NYHA II, III veya IV olan; <input type="checkbox"/> 1-Primer (idiyopatik ve familyal) pulmoner arteriyel hipertansiyon <input type="checkbox"/> 2-Belirgin intersitsiyel pulmoner hastalığın eşlik etmediği, sklerodermaya bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon <input type="checkbox"/> 3-Ameliyat edilemeyen konjenital sistemik-pulmoner şanta bağlı gelişen pulmoner arteriyel hipertansiyon ile Eisenmenger fizyolojisi <input type="checkbox"/> 4-Dijital ülseri olan sistemik skleroz hastalarında yeni dijital ülser sayısının azaltılması <input type="checkbox"/> 5-Diğer* (lütfen belirtiniz)..... * "Diğer" seçeneği için zorunlu bilgi: T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Endikasyon Dışı İlaç Kullanım Onay Tarihi: ...../...../..... Onay İşlem Takip No: .....		
Tedavi Uygulaması	<input type="checkbox"/> İlk Tedavi <input type="checkbox"/> Devam tedavisi	Kombinasyon tedavisi: <input type="checkbox"/> İlk Tedavi <input type="checkbox"/> Devam tedavisi	
Sipariş Edilen Kutu Sayısı	Doz 62,5 mg.....kutu 125 mg.....kutu <input type="checkbox"/> 2x62,5 mg <input type="checkbox"/> 2x125 mg <input type="checkbox"/> Diğer .....kez x .....mg		
Tetkikler yapıldı mı?	Evet Hayır 1.Karaciğer fonksiyon testi <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 2.Gebelik testi <input type="checkbox"/> * <input type="checkbox"/> ** (Doğurganlık çağındaki kadın) * Gebelik testi <input type="checkbox"/> Pozitif <input type="checkbox"/> Negatif 3.Hemogloblin testi <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Tedavinin başlangıcında karaciğer fonksiyon, gebelik ve hemogloblin testlerinin yaptırılması ve daha sonra karaciğer fonksiyon ve gebelik testlerinin <b>her ay</b> , hemogloblin testinin ise ilk 4 ay boyunca aylık, ardından 3 aylık aralıklarla tekrarlanması gerekmektedir. **Lütfen gerekçe belirtiniz:.....	Klinik/Laboratuvar Değerlendirmesi (HER 3 AY SONUNDA DOLDURULACAKTIR) °Hemodinamik parametreler <input type="checkbox"/> Daha iyi <input type="checkbox"/> Değişmedi <input type="checkbox"/> Daha kötü (invaziv/non-invaziv) Δ °Klinik durum (Efor testi, <input type="checkbox"/> Daha iyi <input type="checkbox"/> Değişmedi <input type="checkbox"/> Daha kötü 6 dakika yürüme testi) Karaciğer fonksiyon testleri <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Yüksek Sonucu Hemogloblin testi sonucu <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Düşük °Dijital ülseri olan sistemik skleroz hastalarında yeni dijital ülser sayısının azaltılması endikasyonunda doldurulmasına gerek yoktur. Δ Bedensel veya mental engeli nedeniyle efor testi veya 6 dakika yürüme testini yapamayanlarda doldurulmasına gerek yoktur . Lütfen gerekçe belirtiniz:.....	
T.C. Sağlık Bakanlığı'nın ..... no'lu kararıyla onaylanmış .....'in Güvenli Kullanımına Yönelik İzlem Programı çerçevesinde bu formun eksiksiz doldurulması, reçete ve sağlık raporuyla birlikte eczaneye iletilmesi gerekmektedir. Doktor Adı Soyadı:..... Kurumu:..... Ünitesi:..... Doktor Kaşe ve İmzası:..... Tel:..... Tarih:.....			
Siparişi veren Eczane Kaşesi	Sorumlu Eczacının E-posta adresi: TC Kimlik no:	Tarih	Sorumlu Eczacının İmzası
Sayın Ecza Deposu Yetkilisi, lütfen bu formu onay almak üzere .....(sözleşmeli kuruluş firma ismini yazınız)' ne faksla veya e-posta ile gönderiniz. <b>Bu forma onay alınmadan ilaç çıkışı yapılmamalıdır.</b> Tel:..... Faks:..... e-posta: .....			