

▼ 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; e-posta: 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) Hastanızı 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 ≤ 8 NÜS

Başka bir karaciğer tesisi 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 - Hemoglobin Konsantrasyonunda Azalma

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

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

Aşağıdaki durumlarda, hemoglobin konsantrasyonunun kontrol edilmesi önerilmektedir:

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

Hemoglobin 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; e-posta: 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.