

# 裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：莫小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23205

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者： 台中榮民總醫院嘉義分院

發文日期： 中華民國112年01月19日

發文字號： 112 裕字-第000125號

主旨： 本公司銷售嬌生股份有限公司之產品「TRACLEER Film Coated Tablets 62.5mg，"愛可泰隆"全可利 膜衣錠62.5毫克(衛部藥輸字第026173號)」、「TRACLEER Film Coated Tablets 125mg，"愛可泰隆"全可利 膜衣錠125毫克(衛部藥輸字第026174號)」、「TRACLEER FILM COATED TABLETS 62.5MG，"全可利"膜衣錠62.5毫克(衛署罕藥輸字第000012號)」、「TRACLEER FILM COATED TABLETS 125MG，"全可利"膜衣錠125毫克(衛署罕藥輸字第000013號)」中文仿單變更事宜，詳如說明段，請查照。

說明：

- 一、上述四產品經衛生福利部核准中文仿單(v2201)變更，本次變更主要為用法用量資訊變更及依照衛生福利部規定變更仿單格式，其相關變更內容摘要如下表：

包裝內容	目前版號	新版號	內碼 (PCC code)	變更內容
仿單 Tracleer (一般藥)	TRA-1906- 006-2106	Tracleer- TWC-v2201	22010601	依參考仿單(歐盟 Summary of Product Characteristics)最新版(2021年6月版)主要更新以下仿單段落，詳細變更內容請參閱追蹤版仿單： <b>3. 用法與用量：</b> - 兒童(修正使用年齡)： <del>3</del> 歲或 <del>3</del> 歲以上 <del>1</del> 歲以上兒童建議劑量...。 - 老年人：65歲或以上老年人無需調整劑量。 <b>6.3 有生育能力的女性與男性：</b>

				<p>- 使用於具生育能力之婦女：具生育能力之婦女在開始給予 TRACLEER 前必須確認沒有懷孕，給予適當關於可靠避孕方式的建議並進行適當且可靠有效的避孕方式。</p> <p>7. 交互作用 與其他藥品的合併使用：禁止 TRACLEER 與 cyclosporine A 或 glibenclamide 併用，不建議 TRACLEER 與 glibenclamide、fluconazole 及 rifampicin 併用</p>
仿單 Tracleer (單藥)	TRA-1006- 005-2106	Tracleer- Two-v2201	22010600	<p>依參考仿單(歐盟 Summary of Product Characteristics)最新版(2021年6月版)主要更新以下仿單段落，詳細變更內容請參閱追蹤版仿單：</p> <p>3. 用法與用量：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 兒童(修正使用年齡)：3歲至3歲以上至1歲以上兒童建議劑量...</li> <li>- 老年人：65歲或以上老年人無需調整劑量。</li> </ul> <p>6.3 有生育能力的女性與男性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 使用於具生育能力之婦女：具生育能力之婦女在開始給予 TRACLEER 前必須確認沒有懷孕，給予適當關於可靠避孕方式的建議並進行適當且可靠有效的避孕方式。</li> </ul> <p>7. 交互作用 與其他藥品的合併使用：禁止 TRACLEER 與 cyclosporine A 或 glibenclamide 併用(請參閱第 4.34 4.57 節)。不建議 TRACLEER 與 glibenclamide、fluconazole 及 rifampicin 併用</p>

二、 上開變更事宜業已生效，新包裝已陸續開始供貨。

品項	PCC 內碼	批號	上市時間
"愛可泰隆"全可利 <sup>®</sup> 膜衣錠 62.5 毫克	22010601	NP022P0201	已陸續開始供貨
"愛可泰隆"全可利 <sup>®</sup> 膜衣錠 125 毫克	22010601	IP086P0102	已陸續開始供貨
全可利 <sup>®</sup> 膜衣錠 62.5 毫克	22010600	HP073P0101	預計 112 年 3 月
全可利 <sup>®</sup> 膜衣錠 125 毫克	22010600	OP056P0101	預計 112 年 3 月

三、 特此通知貴院，懇請貴院持續支持與愛護，無任感荷。

附件：

1. 原廠公文
2. 衛生福利部核准函
3. 四品項列印版仿單、追蹤版仿單



# "愛可泰隆"全可利®膜衣錠 62.5 及 125 毫克 TRACLEER® Film Coated Tablets 62.5 mg and 125 mg

TRACLEER 62.5mg 衛部藥輸字第 026173 號

TRACLEER 125mg 衛部藥輸字第 026174 號

本藥須由醫師處方使用

服用 TRACLEER® 可能對胎兒造成傷害，因此懷孕時禁止使用，請參閱第 4 節。也有少數肝病變及肝功能衰竭之案例，請參閱第 5.4 節。

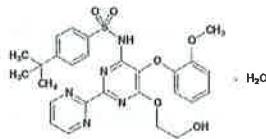
## 1. 性狀

### 1.1 有效成分及含量

每錠含 62.5mg 或 125 mg bosentan (as monohydrate)。

Bosentan monohydrate 化學名為 *benzenesulphonamide, 4-(1,1-dimethylethyl)-N-[6-(2hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-[2,2']-bipyrimidin-4-yl]- monohydrate*。

分子結構如下：



### 1.2 賦形劑

已知作用之賦形劑：本藥品每錠含少於 1 mmol 的鈉 (23 mg)，實際上即為不含鈉。

完整賦形劑清單：

賦形劑：maize starch, pregelatinised starch, sodium starch glycolate (Type A),

povidone, glycerol dibehenate, magnesium stearate

膜衣成份：hypromellose, glycerol triacetate, talc, titanium dioxide (E171), iron oxide

yellow (E172), iron oxide red (E172), ethylcellulose

### 1.3 劑型

膜衣錠。

### 1.4 藥品外觀

62.5 mg：圓型、雙凸橘白色錠劑，浮刻標示 62.5 於一側。

125 mg：橢圓型、雙凸橘白色錠劑，浮刻標示 125 於一側。

## 2. 適應症

治療因先天性心臟病續發 WHO Class III 肺動脈高血壓的病人。

說明：伴隨先天性 Systemic-to-pulmonary shunts 與 Eisenmenger physiology。

## 3. 用法與用量

### 3.1 用法用量

#### 給藥方式

錠劑須於早晚兩次口服各一錠，飯前或飯後皆可。膜衣錠須配水吞服。病人應注意不要吞服白色高密度 PE 瓶中的乾燥劑。

#### 劑量

應在對肺動脈高血壓有治療經驗的醫師監督下才可開始服用 TRACLEER。

#### 成人

TRACLEER 療法初始劑量應為 62.5 mg 每天兩次，給藥 4 週；調整至維持劑量 125 mg 每天兩次。停藥後應以相同的建議方式重新給藥(請參閱第 5.4 節)

在開始 TRACLEER 治療前以及之後治療期間的每一個月，必須監測血清肝臟轉胺酶(AST 與 ALT)濃度(請參閱第 5.4 節)。若觀察到轉胺酶濃度上升，必須以第 5.4 節肝臟功能一節之方式改變監測與治療。

#### 兒童

兒童使用 TRACLEER 的經驗有限，依據現有資料(請參閱第 10 節)，1 歲以上兒童建議劑量為：

體重	起始劑量 (最初 4 週)	維持劑量 (第 5 週開始)
10 kg - 20 kg	31.25 mg 每天一次	31.25 mg 每天兩次
20 kg - 40 kg	31.25 mg 每天兩次	62.5 mg 每天兩次
> 40 kg	62.5 mg 每天兩次	125 mg 每天兩次

兒童藥動學資料顯示，1-15 歲 PAH 兒童病人的 bosentan 血漿濃度一般比成人病人低，亦不會因 TRACLEER 劑量依體重調升至高於 2mg/kg 或因給藥次數從每日 2 次增為 3 次而上升(請參閱第 11 節)。增加劑量或給藥次數可能不會有額外的臨床效益。

#### 肺動脈高血壓臨床惡化時的處置方式

在給予 TRACLEER 至少 8 週 (其中包含維持於標準劑量至少 4 週) 後，若仍發生臨床惡化 (6 分鐘步行距離測試相對於用藥前下降至少 10%)，必須考慮其他替代治療方式。然而，部份

病人雖然在給藥治療 8 週後沒有臨床效果，卻可在後續 4 週至 8 週的持續治療後有良好的效

果

對於 TRACLEER 治療後期發生的臨床惡化(即經過數個月的治療後)，應重新評估治療方式。部份病人在接受 TRACLEER 125 mg 每天兩次的治療時沒有良好的效果，在增加劑量至 250 mg 每天兩次的治療時，可稍微改善運動能力。應謹慎的進行用藥效益-風險評估，並考慮劑量與肝臟毒性的相關性(請參閱第 5.4 及 10 節)。

#### 體重過輕病人劑量之調整

用於低於 40 公斤，但年齡超過 12 歲的病人，建議起始及維持劑量均為 62.5 mg 每天兩次。

#### 停止治療

目前對於使用 TRACLEER 的肺動脈高血壓病人突然停藥之經驗有限，尚無證據顯示突然停藥會導致疾病急性反彈效應。然而，為避免潛在的反彈效應導致臨床惡化的可能性，應考慮逐漸減少藥物劑量(一半的劑量，為期 3-7 天)後再停藥。減少劑量期間建議增加監測頻率。若決定停止使用 TRACLEER，必須在替代治療方式引入的同時逐漸減少劑量。

#### 3.3 特殊族群用法用量

■ 肝功能不全

TRACLEER 不可用於原先就有中度至重度肝功能不全的病人(Child-Pugh 分級 B 級和 C 級)(請參閱第 4、5.4 及 11 節)。

TRACLEER 用於原先就有輕度肝功能異常的病人(Child-Pugh 分級 A 級)無需調整劑量(請參閱第 11 節)。

■ 腎功能不全

腎功能受損並不需要調整劑量。接受血液透析治療之病人，亦無需調整劑量(請參閱第 11 節)。

■ 老年人

65 歲或以上老年人無需調整劑量。

#### 4. 藥效

- 對 bosentan 或任何列於第 1.2 節賦形劑過敏者；
- 中度或重度肝功能不全(Child-Pugh 分級 B 級或 C 級；請參閱第 11 節)；
- 肝臟轉氨酶濃度最高於三倍正常值上限 (AST 及/或 ALT > 3x ULN；請參閱第 5.4 節)；
- 併用 cyclosporine A (請參閱第 7 節)；
- 已懷孕婦女(請參閱第 5.1 及 6.1 節)；
- 具生殖能力之婦女而未使用可靠之避孕方式(請參閱第 6.3 及 7 節)；

#### 5. 警語及注意事項

##### 5.1 警語/注意事項

TRACLEER 的臨床療效尚未建立於重度肺動脈高血壓病人。當臨床症狀惡化時，必須考慮改換更嚴重病情的建議治療藥物(例如 epoprostenol)。

本品對於 WHO 功能分級第一級之肺動脈高血壓病人的效益-風險評估尚未確立。本品只應給予收縮壓高於 85 mmHg 之病人。

#### 肺動脈高血壓臨床惡化時的處置方式

在給予 TRACLEER 至少 8 週(維持於標準劑量至少 4 週)後，若仍發生臨床惡化(6 分鐘步行距離測試相對於用藥前下降至少 10%)，必須考慮其他替代治療方式。然而，部份病人雖然在給藥治療 8 週後沒有臨床效果，卻可在後續 4 週至 8 週的持續治療後有良好的效果。對於 TRACLEER 治療後期發生的臨床惡化(即經過數個月的治療後)，應重新評估治療方式。部份病人在接受 TRACLEER 125 mg 每天兩次的治療時沒有良好的效果，在增加劑量至 250 mg 每天兩次的治療時，可稍微改善運動能力。應謹慎的進行用藥效益-風險評估，並考慮肝臟毒性與劑量相關(請參閱第 5.4 及 10.3 節)。

#### 5.3 開車與操作機械能力

尚未有探討 TRACLEER 對開車與操作機械能力影響的研究，但 TRACLEER 可能會造成低血壓併發頭暈、視力模糊及昏厥症狀，因此可能影響開車與操作機械能力。

#### 5.4 實驗室檢測

##### 肝臟功能

肝臟轉氨酶(AST 及/或 ALT)濃度的上升和所給予的 bosentan 劑量相關。肝臟藥效之改變通

常發生在療程初始之 26 週內，但也可能發生在治療後期(請參閱第 8 節)。肝臟轉胺酶濃度的上升，可能部份來自藥物對肝臟細胞本身膽鹽排出功能的競爭性抑制，但其他未經證實的機制也可能造成肝臟功能衰退。不排除 bosentan 於肝細胞的累積導致細胞溶解(cytolysis)，可能引起肝臟的嚴重受損，或有其他免疫機制。併用其他膽鹽排出抑制劑時(例如 rifampicin, glibenclamide 及 cyclosporine A(請參閱第 4 及 7 節)) 也可能增加肝臟受損的風險，但是這部份目前資料有限。

在開始服用本品之前及後續持續使用的每個月，必須監測肝臟轉胺酶的濃度。而且在每次劑量調高兩週後，也必須監測肝臟轉胺酶的濃度。

#### 病人的肝臟轉胺酶濃度升高時的建議治療與監測建議

##### 肝臟轉胺酶濃度 治療與監測建議 (ALT/AST)

>3 且 $\leq 5 \times$ ULN	應安排第二次檢查確認結果。若結果確定，應依病人個別情況考慮減量或停藥(請參閱第 3.1 節)，並且安排至少每兩週檢查肝臟轉胺酶濃度。當肝臟轉胺酶濃度回復到開始用藥前的狀態，則可考慮持續給藥或考量依下列情況重新開始給藥。
--------------------------	---

>5 且 $\leq 8 \times$ ULN	應安排第二次檢查確認結果。若結果確定，應停藥並安排至少每兩週檢查肝臟轉胺酶濃度。當肝臟轉胺酶濃度回復到開始用藥前的狀態，則可考慮重新開始給藥。
--------------------------	---

>8 $\times$ ULN	應停藥並不再考慮重新給藥。
-----------------	---------------

若病人有肝臟受損的相關臨床症狀，即嘔心、嘔吐、發燒、腹痛、黃疸、不正常的昏睡或疲倦、類流感症狀(關節痛、肌肉痛、發燒)，則必須停藥並不再考慮重新給藥。

#### 重新開始給藥

惟有當病人接受治療的效益高於潛在風險時，且肝臟轉胺酶的濃度回復到開始用藥前的狀態時，方可考慮重新開始給予 TRACLEER 的治療。建議向肝病專科醫師諮詢。重新開始給藥應遵循第 3.1 節的相關說明。重新給藥的三天內以及兩週後，都必須安排肝臟轉胺酶濃度檢測，然後依照上述的建議進行。

ULN = Upper Limit of Normal 正常範圍上限

#### 血紅素值變化

以 TRACLEER 治療時，會引起與劑量相關之血紅素值下降(請參閱第 8 節)。在安慰劑對照試驗中，與本品相關的血紅素值降低現象並不會持續惡化，療程開始 4-12 週後血紅素值就會穩定。建議在治療開始之前就檢查血紅素值，並於治療期前四個月內每個月檢查，之後則每三個月檢查一次。若觀察到臨床相關之血紅素值下降情形，則必須安排進一步的評估及調查以找出發生的原因，並決定是否需要給予病人特定的處置。產品上市後期間，曾有發生貧血需要輸血之案例。(請參閱第 8 節)

#### 6. 特殊族群注意事項

##### 6.1 懷孕

動物研究顯示本品具生殖毒性(致畸胎性及胚胎毒性，請參閱第 10.3 節)。目前沒有 TRACLEER 使用於孕婦的可靠資料。對人類的潛在風險尚屬未知。懷孕時禁止使用 TRACLEER (請參閱第 4 節)。

##### 6.2 哺乳

Bosentan 是否會被排至乳汁尚未明瞭。服用 TRACLEER 期間不建議哺乳。

##### 6.3 有生育能力的女性與男性

#### 具生育能力之婦女

由於使用 TRACLEER 可能造成賀爾蒙類避孕劑的失效，並考量懷孕將使肺動脈高血壓病症惡化，以及在動物試驗中觀察到的致畸胎性，故：

- 本品不可使用於具生育能力之婦女，除非已使用適當避孕方式且懷孕檢測結果呈陰性反應
- 使用本品治療期間，荷爾蒙避孕劑不可作為唯一之避孕方式。
- 服用 TRACLEER 期間，應每個月進行懷孕檢測，以及早發現懷孕。

詳細資訊請參閱 第 6.3 及 7 節。

#### 使用於具生育能力之婦女

具生育能力之婦女在開始給予 TRACLEER 前必須確認沒有懷孕，給予適當關於可靠避孕方式的建議並進行適當且可靠有效的避孕方式。處方醫師及病人都應了解，由於潛在的藥物動力學交互作用，TRACLEER 可能會造成賀爾蒙類避孕藥的失效(請參閱第 7 節)。所以，具生育能力之婦女不可只用賀爾蒙類避孕藥(包括口服劑、注射劑、穿皮劑或植入式)作為單一避孕方式，而必須外加或使用另外一類可靠避孕方式。若對於應採取之避孕方式有疑問，建議向婦科醫師諮詢。由於 TRACLEER 治療期間可能造成賀爾蒙避孕法的失敗，以及肺高血壓症會因為懷孕

而嚴重惡化，建議接受 TRACLEER 治療期間應每月進行懷孕檢測，以能及早發現懷孕。

#### 生育力

動物試驗中顯示本品對舉丸的影響(請參閱第 10.3 節)。在一項研究 bosentan 對男性肺動脈

高血壓病人舉丸影響的試驗中，受試者在接受 6 個月 bosentan 治療後，24 位受試者之中有 6 位(25%)的精子濃度下降至少 50%。基於這些結果以及臨床前資料，無法排除 bosentan 對男性精子生成造成有毒的影響。男患者接受 bosentan 治療後，無法排除對於其生育力的長期影響。

#### 6.8 其他族群

#### 肺靜脈阻塞性疾病

曾有肺靜脈阻塞性疾病的病人使用血管擴張劑(主要是 prostacyclins)時發生肺水腫的案例報導。因此，當肺動脈高血壓病人服用 TRACLEER 出現肺水腫的症狀時，應考慮併發肺靜脈阻塞性疾病的可能性。在上市後的這段時間，有極少數有關服用 TRACLEER 而發生肺水腫病人被診斷疑似有肺靜脈阻塞性疾病的報導。

#### 伴隨左心室衰竭的肺動脈高血壓病人

過往並無任何具體針對患有伴隨左心室衰竭之肺動脈高血壓病人進行的研究。然而，有一個具安慰劑-對照組試驗，共 1611 位患有嚴重慢性心臟病(CHF)的病人(804 位使用 bosentan 和 807 位使用安慰劑)，平均治療 1.5 年 (AC-052-301/302[試驗 ENABLE1 及 ENABLE2])。該試驗以 bosentan 治療的費初 4-8 週期間，因慢性心臟病而住院的發生率增加，可能是體液滯留的結果。試驗中，體液滯留的徵兆是初期體重上升、血紅素濃度降低及下肢水腫的比例增加。試驗完成時，使用 bosentan 與安慰劑組的病人，因心臟病而住院及死亡之整體比例並無差異。因此，建議監測病人是否出現體液滯留情形(例如：體重上升)，特別是同時患有嚴重心臟收縮功能失調之病人。若發生此現象，建議開始給予利尿劑治療，或是調升既有利尿劑劑量。有體液滯留跡象的病人，在 TRACLEER 療程開始前，應考慮給予利尿劑。

#### 人類免疫不全病毒(HIV)感染病人之用藥

目前對於已接受反轉錄病毒藥物治療人類免疫不全病毒(HIV)感染的肺動脈高血壓病人使用 TRACLEER 治療的臨床試驗經驗有限。在一個 bosentan 與 lopinavir+ritonavir 的藥物交互作用試驗中，健康受試者的 bosentan 血漿濃度上升，最高濃度在療程前四日(請參閱第 7 節)。TRACLEER 併用於接受 ritonavir 增效蛋白酶抑制劑(ritonavir-boosted protease inhibitors)治療的病人時，必須在藥物初期特別小心並密切地監測該病人對 TRACLEER 的耐受性，以注意低血壓或肝功能指數下降的發生。當 bosentan 與抗反轉錄病毒藥物併用時，無法排除肝臟毒性長期風險及血液不良事件的增加。基於 bosentan 對 CYP450 的誘導效

果，相關的潛在交互作用可能影響抗反轉錄病毒藥物的療效，故應謹慎監測這些病人的感染情況。

#### 形式。

#### 慢性阻塞性肺病(COPD)引起之肺動脈高血壓

一項針對慢性肺阻塞引起之肺動脈高血壓病人的探索性臨床試驗，納入 11 名因嚴重慢性肺阻塞(GOLD 分級第 III 級)引起肺動脈高血壓病人，進行為期 12 週無對照組的藥物試驗。研究 bosentan 的安全性及耐受性；試驗結果觀察到分鐘氣量增加(minute ventilation)及氧氣飽和度(oxygen saturation)下降情形；最常發生之不良事件是“呼吸困難”，症狀可在停藥後緩解。

#### 7. 交互作用

#### 與其他藥品的合併使用

TRACLEER 與 cyclosporine A 禁止併用(請參閱第 4 及 7 節)。

不建議 TRACLEER 與 glibenclamide、fluconazole 及 rifampicin 併用。應避免使用 TRACLEER 時同時給予 CYP3A4 抑制劑和 CYP2C9 抑制劑

#### 與其他藥品間的交互作用，以及其他類型的交互作用

Bosentan 為細胞色素 P450 (CYP) 的同功酶 CYP2C9 與 CYP3A4 的誘導劑。體外數據也顯示其具有誘導 CYP2C19 的功能。因此，藉由這些同功酶代謝的藥物，當與 TRACLEER 併用時，其血漿濃度可能會降低。應考量由這些同功酶所代謝的藥物產品，療效可能會有變化。這些產品的劑量，在開始 TRACLEER® 用藥、劑量調整或停用併用時，可能需要進行調整。Bosentan 由 CYP2C9 與 CYP3A4 代謝。抑制這些同功酶可能使 bosentan 的血漿濃度升高(請參閱 ketoconazole 節)。尚未研究 CYP2C9 抑制劑對於 bosentan 濃度的影響。併用時應謹慎。

■ Fluconazole 以及其他 CYP2C9 與 CYP3A4 的共同抑制劑：併用 fluconazole，主要是會抑制 CYP2C9，但也會某種程度抑制 CYP3A4 時，可能導致 bosentan 的血漿濃度大幅增加。並不建議合併使用。基於同樣的理由，強效 CYP3A4 抑制劑(如 ketoconazole、itraconazole 或 ritonavir)以及 CYP2C9 抑制劑(如 voriconazole)不建議兩者同時與 TRACLEER 併用。

■ Cyclosporine A：TRACLEER 和 cyclosporine A (鈣調磷酸酶[calcineurin]抑制劑)為併用

禁忌 (請參閱第 4 節)。併用時，bosentan 的初始最低濃度相較於單獨使用 bosentan 時約高出 30 倍。在穩定狀態時，bosentan 的血漿濃度相較於單獨使用 bosentan 時約高出 3-4 倍。此交互作用的機轉最有可能是因 cyclosporine A 抑制了肝細胞經由轉運蛋白攝入 bosentan 的功能。Cyclosporine A (為 CYP3A4 受質) 的血漿濃度會下降約 50%。最有可能的原因是 bosentan 會誘導 CYP3A4。

■ Tacrolimus、sirolimus：尚未研究過在人體中 tacrolimus 或 sirolimus 併用 TRACLEER 的情形，但 tacrolimus 或 sirolimus 併用 TRACLEER 可能會造成 bosentan 的血漿濃度增加，類似於併用 cyclosporine A 時的情形。併用 TRACLEER 時可能會降低 tacrolimus 及 sirolimus 的血漿濃度。因此，不建議 TRACLEER 與 tacrolimus 或 sirolimus 併用。有併用需要的病人，應接受密切監測，觀察是否有 TRACLEER 相關的不良事件，並觀察 tacrolimus 及 sirolimus 的血漿濃度。

■ Glibenclamide：當併用 bosentan 125 mg 每天兩次，為期 5 日，glibenclamide (為 CYP3A4 的受質) 血漿濃度降低 40%，降血糖作用也可能會顯著降低，而 bosentan 的血漿濃度亦降低 29%。此外，在接受併用療法的病人身上，也觀察到肝臟轉胺酶血液濃度升高的發生率上升。Glibenclamide 和 bosentan 都會抑制膽鹽輸出幫浦的作用，這可解釋肝臟轉胺酶濃度升高的原因。不應採用此併用方法 (請參閱第 4 節)。目前尚無本品與其他磺醯尿素 (sulfonyleureas) 相關的藥物交互作用資料。

■ Rifampicin：9 位健康受試者併用 bosentan 125 mg 每天兩次以及 rifampicin (為 CYP2C9 和 CYP3A4 的強效誘導劑) 為期 7 日，bosentan 的血漿濃度降低 58%，9 位健康受試者併用 bosentan 125 mg 每天兩次以及 rifampicin (為 CYP2C9 和 CYP3A4 的強效誘導劑) 為期 7 日，bosentan 的血漿濃度降低 58%，有個別案例的降幅幾乎可達 90%。因此，bosentan 與 rifampicin 併用時，前者的效果預期會顯著降低。不建議 rifampicin 與 TRACLEER 併用。目前缺乏本品與其他 CYP3A4 誘導劑 (例如 carbamazepine、phenobarbital、phenytoin 及聖約翰草) 併用的資料，但預期會導致 bosentan 的全身暴露程度降低，無法排除會造成臨床顯著的療效降低。

■ Lopinavir + ritonavir (與其他的 ritonavir 增效蛋白酶抑制劑)：健康受試者同時接受 bosentan 125 mg 每天兩次與 lopinavir + ritonavir (400 + 100 mg) 每天兩次，為期 9.5 天，bosentan 的初始最低血漿濃度相較於 bosentan 單獨使用時高出 48 倍。第 9 天時，bosentan 的血漿濃度相較於單獨使用時高出約 5 倍。此一交互作用最可能歸因於 ritonavir 抑制了 CYP3A4 酵素活性以及肝細胞經由轉運蛋白攝入 bosentan 的功能，而降低了 bosentan 的廓清率。因此，當併用 lopinavir + ritonavir 或其他以 ritonavir 增

效之蛋白酶抑制劑時，應監測病人對於 TRACLEER 的耐受力。

與 bosentan 併用 9.5 天後，lopinavir 及 ritonavir 的血漿暴露量降低至不具臨床顯著性的程度 (分別降低約 14% 及 17%)。然而，bosentan 可能尚未達到完整的誘導效果，因此無法排除蛋白酶抑制劑有進一步降低的可能性。建議適當的監測人類免疫缺乏病毒 (HIV) 的療法。預期其他的 ritonavir 增效蛋白酶抑制劑會有類似的效果 (請參閱第 6.8 節)。

■ 其他抗反轉錄病毒藥品：由於缺乏資料，因此無法針對其他現有之抗反轉錄病毒藥品提供明確的建議。由於 nevirapine 具有顯著的肝毒性，可能增加 bosentan 的肝臟毒性，因此不建議併用。

■ 荷爾蒙避孕藥：併用 bosentan 125 mg 每天兩次為期 7 天以及單劑口服避孕藥 (內含 norethisterone 1 mg + ethinyl estradiol 35 mcg)，norethisterone 和 ethinyl estradiol 的曲線下面積 (AUC) 分別降低 14% 和 31%。然而，個別受試者的暴露程度最多分別降低多達 56% 與 66%。因此，不論投藥路徑 (即口服、注射、經皮或植入型)，僅使用荷爾蒙避孕法並不被視為可靠的避孕方法 (請參閱第 6.3 節)。

■ Warfarin：併用 bosentan 500 mg 每天兩次為期 6 天後，S-warfarin (一種 CYP2C9 受質) 與 R-warfarin (一種 CYP3A4 受質) 的血漿濃度分別降低 29% 與 38%。於肺動脈高血壓病人併用 bosentan 和 warfarin 的臨床經驗中，未顯示國際標準化比值 (International Normalized Ratio, INR) 或 warfarin 劑量 (比較基準值與臨床試驗結束時) 會有具臨床相關性的變化。此外，在試驗期間，由於 INR 變化或發生不良事件而調整 warfarin 劑量的頻率，在 bosentan 治療組和安慰劑組之間類似。當開始使用 bosentan 時 warfarin 和類似的口服抗凝劑皆不需調整劑量，但建議密集監測 INR，尤其是在 bosentan 的開始給藥階段及劑量調升期間。

■ Simvastatin：併用 bosentan 125 mg 每天兩次為期 5 日後，simvastatin (為 CYP3A4 受質) 及其 β-羥基酸活性代謝物的血漿濃度，會分別降低 34% 和 46%。Bosentan 的血漿濃度並未因併用 simvastatin 而受到影響。應考慮監測膽固醇濃度以及進行後續的劑量調整。

■ Ketoconazole：併用 ketoconazole (強效 CYP3A4 抑制劑) 及 bosentan 62.5 mg 每天兩次為期 6 日後，bosentan 的血漿濃度上升約 2 倍。但並不認為需要調整 TRACLEER 劑量。雖然未經體內試驗證實，在併用其他強效 CYP3A4 抑制劑 (如 itraconazole 或 ritonavir) 時，bosentan 的血液濃度預期會有類似的上升情形。但對於 CYP2C9 代謝較弱的病人併用 CYP3A4 抑制劑時會有 bosentan 血漿濃度大幅增加的風險，而可能造成有害的不良事件。

■ Epoprostenol：一項試驗(AC-052-356 [BREATHE-3])的有限數據資料顯示，10 位接受 bosentan 併用 epoprostenol 的兒童病人，接受單次或多次給藥後，無論是直接受 epoprostenol 連續輸注，其 bosentan 的 C<sub>max</sub> 和 AUC 值都會相似(請參閱第 10.2 節)。

■ Sildenafil：健康志願受試者併用 bosentan 125 mg 每天兩次(穩定狀態下)以及 sildenafil 80 mg 每天三次(穩定狀態下)持續 6 天後，sildenafil 的 AUC 會減少 63%，而 bosentan 的 AUC 會增加 50%，故併用時建議格外謹慎。

■ Tadalafil：在多次給藥且併用的情況下，bosentan (125mg 每天兩次)會減少 tadalafil (40mg 每天一次)42%的全身暴露程度和 27%的 C<sub>max</sub>。Tadalafil 不影響 bosentan 或其代謝物的暴露程度(AUC 和 C<sub>max</sub>)。

■ Digoxin：併用 bosentan 500 mg 每天兩次，持續 7 天後，digoxin 的 AUC、C<sub>max</sub> 和 C<sub>min</sub> 會分別減少 12%、9% 和 23%。此交互作用的機制可能是對於 P-糖蛋白的誘導作用。此交互作用不太可能具有臨床相關性。

目前只在成人中進行過交互作用試驗。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

在 20 項安慰劑對照、針對各種適應症的試驗中，共 2,486 位病人接受 bosentan 治療，每日劑量範圍為 100 mg 至 2000 mg，而其餘 1,838 位病人則接受安慰劑治療。平均治療期間為 45 週。不良反應的定義為，發生在至少 1% 的 bosentan 治療組病人，且發生頻率須高出安慰劑治療組至少 0.5% 的事件。頻率最高的不良反應為頭痛 (11.5%)、水腫/體液滯留 (13.2%)、肝功能測試結果異常 (10.9%) 以及貧血/血紅素下降 (9.9%)。

給予 bosentan 治療會有測量依賴性之肝臟轉胺酶濃度升高以及血紅素濃度下降相關性(請參閱第 5.4 節)。

在 20 項安慰劑對照的試驗中，以及在上市後 bosentan 的使用經驗中所觀察到的不良反應，依照下列慣用頻率排序：極常見 (≥1/10)；常見 (≥1/100 至 <1/10)；少見 (≥1/1,000 至 <1/100)；罕見 (≥1/10,000 至 <1/1,000)；極罕見 (<1/10,000)；未知 (由現有數據無法估

在各個頻率分級中，均以嚴重程度遞減的順序呈現不良反應。在所觀察到的整體數據組中所核准的適應症之間，不良反應並無具臨床相關性的差異。

(詳者)。

系統器官分類	頻率	不良反應
血液及淋巴系統疾病	常見	貧血、血紅素下降(請參閱第 5.4 節)
	未知	需進行紅血球輸血的貧血或血紅素下降 <sup>1</sup>
	少見	血小板減少症 <sup>1</sup>
	少見	嗜中性白血球減少症、白血球減少症 <sup>1</sup>
	常見	過敏反應(包括皮膚炎、搔癢症與皮疹) <sup>2</sup>
	罕見	全身過敏和/或血管性水腫 <sup>1</sup>
神經系統疾病	極常見	頭痛 <sup>3</sup>
	常見	昏厥 <sup>1,4</sup>
眼瞶疾病	未知	視力模糊 <sup>1</sup>
	常見	心悸 <sup>1,4</sup>
心臟疾病	常見	潮紅
	常見	低血壓 <sup>1,4</sup>
呼吸、胸腔及縱膈疾病	常見	鼻塞 <sup>1</sup>
	常見	胃腸道逆流疾病、腹瀉
肝臟疾病	極常見	肝功能檢測結果異常(請參閱第 5.4 節)
	少見	肝炎(包括潛在肝炎的惡化)和/或黃疸造成的肝臟轉胺酶濃度升高 <sup>1</sup> (請參閱第 5.4 節)
皮膚與皮下組織	罕見	肝硬化的、肝功能衰竭 <sup>1</sup>
	常見	紅斑
	極常見	水腫、體液滯留 <sup>5</sup>

1 上市後使用歐所得的數據，與單用安慰劑對照臨床試驗數據的統計模型。

2 9.9%接受 bosentan 治療的病人以及 9.1%接受安慰劑治療的病人有通報過敏反應。

3 11.5%接受 bosentan 治療的病人以及 9.8%接受安慰劑治療的病人有通報頭痛情形。

4 這些類型的反應也可能和潛在的疾病有關。

5 13.2%接受 bosentan 治療的病人以及 10.9%接受安慰劑治療的病人有通報水腫或體液滯留。

8.2 臨床試驗經驗

## 兒童族群

### ■ 兒童病人的無對照臨床試驗：

在第一項採用膜衣錠進行的兒童無對照試驗中(BREATHE-3 : n = 19、年齡中位數為 10 歲[範圍為 3 - 15 歲]、開放標示、bosentan 劑量 2 mg/kg 體重每天兩次；治療期間 12 週)，其安全性類似肺動脈高血壓成人病人於樞紐試驗中所觀察到的結果。在 BREATHE-3 試驗中，頻率最高的不良反應為潮紅(21%)、頭痛以及肝功能檢測結果異常(各為 16%)。

針對兒童肺動脈高血壓病人，使用 bosentan 32 mg 可溶錠劑型的無對照試驗(FUTURE 1/2、FUTURE 3/延長試驗)所進行的綜合分析中，共 100 位接受 bosentan 治療的兒童，使用劑量為 2 mg/kg 體重每天兩次(n = 33)、2 mg/kg 體重每天三次(n = 31)或 4 mg/kg 體重每天兩次(n = 36)。在納入時，有六位病人的年齡在 3 個月至 1 歲之間、15 位兒童為 1 歲至未滿 2 歲，而 79 位在 2 至 12 歲之間。治療期間中位數為 71.8 週(範圍為 0.4 - 258 週)。

此項綜合分析所得出的安全性，類似於肺動脈高血壓成人病人於樞紐試驗中所觀察到的結果，但感染事件除外，感染事件較成人試驗中通報頻率為高(69.0%相較於 41.3%)。感染頻率的差異，可能部分起因於兒童組的中位治療期(中位數為 71.8 週)相較於成人組(中位數為 17.4 週)較長。頻率最高的不良事件為上呼吸道感染(25%)、肺(動脈)高血壓(20%)、鼻咽炎(17%)、發熱(15%)、嘔吐(13%)、支氣管炎(10%)、腹痛(10%)和腹瀉(10%)。在年齡 2 歲以上或以下的病人之間，不良事件的頻率並無重要差異。不過此結論的依據僅為 21 位未滿 2 歲的兒童，其中包含 6 位年齡在 3 個月至 1 歲之間的病人。另外，分別有 9%和 5%的病人發生肝功能異常和貧血/血紅素下降的不良事件。

在一項隨機分配、安慰劑對照、針對 PPHN (Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn)病人的試驗(FUTURE-4)中，共有 13 位新生兒接受 bosentan 可溶錠劑型治療，劑量為 2 mg/kg 體重每天兩次(另有 8 位病人接受安慰劑治療)。Bosentan 和安慰劑的治療期中位數分別為 4.5 天(範圍為 0.5 - 10.0 天)以及 4.0 天(範圍為 2.5 - 6.5 天)。Bosentan 和安慰劑治療的病人，其頻率最高的不良事件分別為貧血或血紅素下降(7 和 2 位病人)、全身水腫(3 和 0 位病人)以及嘔吐(2 和 0 位病人)。

### 檢驗數值異常

#### ■ 肝功能檢測結果異常

在臨床計畫中，劑量依賴性之肝臟轉胺酶濃度升高情形一般發生於治療的前 26 週，常是逐漸產生且多半無症狀。上市後期間，曾接獲肝硬化及肝衰竭之罕見案例的通報。

此不良反應的機制尚不明確。持續以 TRACLEER 的維持劑量治療或降低劑量後，肝臟轉胺酶濃度的升高情形可能會自行回復，但也可能需要中斷或停止治療(請參閱第 5.4 節)。

在整合 20 項安慰劑對照試驗之綜合分析中，觀察到接受 bosentan 治療病人有 11.2% 發生肝臟轉胺酶的升高至  $\geq 3$  倍正常值上限(ULN)的情形，而安慰劑治療病人則為 2.4%；接受 bosentan 治療的病人有 3.6% 發生肝臟轉胺酶升高至  $\geq 8$  倍正常值上限(ULN) 的情形，而接受安慰劑治療的病人則為 0.4%；接受 bosentan 治療的病人有 0.2% (5 位病人)同時有肝臟轉胺酶升高和膽紅素升高( $\geq 2$  倍 ULN)，但無膽道阻塞的證據，接受安慰劑治療的病人則為 0.3% (6 位病人)。

針對 100 位肺動脈高血壓兒童病人無對照組之兒童族群試驗 FUTURE 1/2 以及 FUTURE 3/延長試驗的綜合分析中，有 2%的病人觀察到肝臟轉胺酶 $\geq 3$  倍正常值上限(ULN)。

在 FUTURE-4 試驗中，共納入 13 位患有 PPHN 的新生兒受試者，接受 bosentan 2 mg/kg 體重每天兩次的治療不超過 10 天(範圍為 0.5 - 10.0 天)，治療期間沒有肝臟轉胺酶濃度升高至  $\geq 3$  倍正常值上限的案例，但有 1 位於治療結束的三天後發生肝炎。

#### ■ 血紅素

在成人的安慰劑對照試驗中，有 8.0%接受 bosentan 以及 3.9%接受安慰劑治療的病人，其血紅素濃度自基準值下降至低於 10 g/dL (請參閱第 5.4 節)。

在 100 位肺動脈高血壓兒童病人無對照組之兒童族群試驗 FUTURE 1/2 及 FUTURE 3/延長試驗綜合分析中，發現 10.0% 的病人其血紅素濃度從基準值下降至 10 g/dL 以下，並無降低到 8 g/dL 以下的案例。

在 FUTURE-4 試驗的治療期間內，13 位接受 bosentan 治療的 PPHN 新生兒中，有 6 位病人的血紅素值從仍在正常範圍內的基準值下降至正常範圍以下。

### 8.3 上市後經驗

本品上市後期間，在患有各種共發疾病及接受多重藥物治療的病人中，長期使用 TRACLEER 治療後，曾有不明原因肝硬化的罕見案例通報。亦曾有肝衰竭的罕見案例通報。這些案例再次加強說明在 TRACLEER 治療期間，嚴格遵守每月肝功能監測的重要性(請參閱第 5.4 節)。

### 通報疑似不良反應

藥品核准上市後疑似不良反應的通報相當重要。得以持續監測藥品的效益/風險均衡性。任何疑似不良反應，醫療專業人員請通報：嬌生股份有限公司 0800-211-688。

### 9. 過量

曾給予健康受試者 bosentan 單一劑量高達 2,400 mg，和持續二個月給予非肺動脈高血壓之病人 2000 mg/day 劑量，最常見的副作用是輕度至中度頭痛。



過量使用大劑量造成顯著的低血壓，而需要接受積極的心血管支持性療法。產品上市後期間，只有一位青春期男性病人服用 bosentan 10,000 mg 過量個案，出現噁心、嘔吐、低血壓、暈眩、冒汗、及視力模糊等症狀，在給予血壓維持療法後，24 小時內即完全復原。注意：血液析無法清除 Bosentan。

## 10. 藥理特性

### 10.1 作用機轉

Bosentan 為一種雙重內皮素受體拮抗劑(ERA)，對於內皮素 A 和 B (ETA 和 ETB)受體均具有親和性。Bosentan 可降低肺和全身的血管阻力，在不增加心跳速率的情況下使心臟輸出增加。

### 10.2 藥效藥理特性

藥物分類：其他抗高血壓藥，ATC 代碼：C02KX01。

神經內分泌素內皮素-1 (ET-1)是已知最強效的血管收縮劑之一，也可促進纖維化、細胞增殖、心肥大和重塑，並具有促發炎性質。這些作用是藉由內皮素結合至位於內皮和血管平滑肌細胞的 ETA 和 ETB 受體而發生。在數種心血管疾病(包含肺動脈高血壓、硬皮病、急性上升、顯示 ET-1 在這些疾病中具有致病角色。在肺動脈高血壓和心臟衰竭中，在缺乏內皮素受體拮抗作用下，ET-1 濃度的升高和這些疾病的嚴重度以及預後具高度相關。

Bosentan 會與 ET-1 和其他 ET 肽競爭結合至 ETA 和 ETB 受體，且對於 ETA 受體的親和力 (Ki = 4.1 - 43 奈莫耳)略高於 ETB 受體 (Ki = 38 - 730 奈莫耳)。Bosentan 會導一性拮抗 ET 受體，不會結合至其他受體。

## 療效

### ■ 動物模型

在肺動脈高血壓的動物模型中，長期口服投予 bosentan 可降低肺血管阻力，並逆轉肺血管及右心室的肥大。在肺纖維化的動物模型中，bosentan 可减少肺部的膠原蛋白沉積。

### ■ 在肺動脈高血壓成人病人中的療效

兩項隨機分配、雙盲、多中心、安慰劑對照的試驗，分別對 32 位(試驗 AC-052-351)以及 213 位(試驗 AC-052-352 [BREATHE-1]) WHO 功能分級為 III - IV 級的肺動脈高血壓(原發性肺動脈高血壓或是硬皮症續發性肺動脈高血壓)成人病人進行試驗。在 bosentan 62.5 mg 每天兩次治療 4 週後，試驗中所研究的維持劑量在 AC-052-351 中為 125 mg 每天兩次，而在 AC-052-352 中為 125 mg 每天兩次以及 250 mg 每天兩次。

試驗中將 bosentan 新增至病人現有的治療中，現有治療可能由以下組成：抗凝劑、血管舒張劑(如鈣離子通道阻斷劑)、利尿劑、氧氣以及毛地黃等，但不包含 epoprostenol。對照組則以安慰劑併用現有治療藥物。

試驗的主要評估指標為 6 分鐘步行距離的變化，第一項試驗在第 12 週測量，第二項試驗在第 16 週測量。在兩項試驗中，bosentan 治療都使得運動能力顯著提升。主要評估指標測量後，經安慰劑校正的步行距離增加值，相較於基準值分別為 76 公尺(p = 0.02; t-test)以及 44 公尺 (p = 0.0002; Mann-Whitney U test)。雖然使用 125 mg 每天兩次與使用 250 mg 每天兩次兩組之間的差異並不具有統計顯著意義，然而 250 mg 每天兩次的治療組具有傾向運動能力改善的趨勢。

步行距離在治療 4 週後明顯改善，而在治療 8 週後則顯而易見，並且在雙盲治療的病人族群中，可維持至多 28 週。一項針對具備效反應者之回溯性分析中發現，在一項針對步行距離變化、WHO 功能分級以及呼吸困難症狀的對照試驗中，95 位接受 bosentan 125 mg 每天兩次治療的病人，在第 8 週有 66 位病人已有改善，22 位狀況穩定，而 7 位有惡化情形。在第 8 週 22 位狀況穩定的病人中，有 6 位於第 12 或 16 週改善，而 4 位相較於基準值有惡化情形。在第 8 週 7 位惡化的病人中，於第 12/16 週有 3 位改善，而 4 位相較於基準值有惡化情形。僅第一項試驗有評估侵入性的血液動力學參數。Bosentan 治療使心臟指數顯著升高，並使肺動脈血壓、肺血管阻力與平均右心室壓力顯著降低。

在 bosentan 治療組中觀察到肺動脈高血壓的症狀有減少情形。步行距離測試期間的“呼吸困難”量測值顯示，接受 bosentan 治療的病人病情改善。在試驗 AC-052-352 中，213 位病人中有 92% 的基準值屬於 WHO 功能分級第 III 級，8% 屬於第 IV 級。Bosentan 治療使 42.4% 的病人 WHO 功能分級改善(安慰劑組 30.4%)。在兩項試驗期間，接受 bosentan 治療的病人相較於接受安慰劑的病人，WHO 功能分級的整體變化都顯著較佳。在第 28 週，bosentan 治療相較於安慰劑，臨床惡化比率顯著降低(分別為 10.7% 和 37.1%；p = 0.0015)。

在一項隨機分配、雙盲、多中心、安慰劑對照試驗(AC-052-364 [EARLY])中，共 185 位

WHO 功能分級第 II 級之肺動脈高血壓病人(平均基準值 6 分鐘步行距離為 435 公尺)，接受 bosentan 62.5 mg 每天兩次治療 4 週，繼以 125 mg 每天兩次治療(n = 93)，或安慰劑治療(n = 92) 6 個月。受試者為先前未曾接受過肺動脈高血壓特走治療(n = 156)、或接受 sildenafil 穩定劑量治療的病人(n = 29)。共同的主要評估指標為肺血管阻力(PVR)以及 6 分鐘步行距離自基準值至第 6 個月的變化。下表可說明此試驗預設的分析方法。

	PVR (dyn.sec/cm <sup>5</sup> )		6 分鐘步行距離(m)	
	安慰劑 (n = 88)	Bosentan (n = 80)	安慰劑 (n = 91)	Bosentan (n = 86)
基準值(BL)；平均(SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
自基準值的變化；平均(SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
治療效果	-22.6%		19	
95%信賴程度(CL)	-34, -10		-4, 42	
p 值	<0.0001		0.0758	

CL = 信賴程度；PVR = 肺血管阻力；SD = 標準差。

相較於安慰劑組，接受 bosentan 治療後，臨床惡化比率降低（風險降低比率為 77%，95% 信賴區間[CI]：20% - 94%，p = 0.0114）；“臨床惡化”定義為綜合症狀惡化、因肺動脈高血壓而住院以及死亡。治療的效果主要是藉由改善症狀惡化而達成。因肺動脈高血壓惡化而住院的案例，在 bosentan 組內有一例，而在安慰劑組內有三例。在 6 個月的雙盲試驗期間，兩治療組中各有一死亡案例，因此無法針對存活率做出結論。

長期數據源自於 EARLY 研究的全體 173 位病人，病人在對照期內接受 bosentan 治療，和/或在開放性延伸試驗期間由安慰劑組轉換至 bosentan 組。Bosentan 治療的平均暴露時間為 3.6 ± 1.8 年(最多為 6.1 年)，其中 73% 的病人接受至少 3 年的治療，而 62% 的病人接受至少 4 年的治療。在開放性延伸試驗期間，病人如有需求，可接受額外的肺動脈高血壓治療。多數病人經診斷為原發性或遺傳性肺動脈高血壓(61%)。整體而言，有 78% 的病人維持在 WHO 功能分級第 II 級內。以 Kaplan-Meier 存活率分析估計，在治療開始 3 年和 4 年後，存活率分別為 90% 和 85%。同時，分別有 88% 和 79% 的病人維持在無肺動脈高血壓疾病惡化狀態(定義為各種原因所導致死亡、肺臟移植、心房中膈造口術或開始接受 prostanoid 藥物的靜脈或皮下治療)。雙盲試驗期的安慰劑治療，以及開放性延伸試驗期內開始使用其他藥物的相對影響程度仍屬未知。

在一項前瞻性、多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照的試驗(AC-052-405 [BREATHE-5])中，WHO 功能分級第 III 級且具有先天性心臟疾病相關艾森曼格 (Eisenmenger) 生理的肺動脈高血壓病人，接受 bosentan 62.5 mg 每天兩次，持續 4 週；隨後再接受 125 mg 每天兩次，持續 12 週 (n = 37，其中 31 位具有主要為右至左的心臟雙向分流)。試驗主要目的為證實

bosentan 不會使低血氧症惡化。在 16 週後，bosentan 組相較於安慰劑組(n = 17 位病人)，平均氧飽和增加 1.0% (95% CI：-0.7% ~ 2.8%)，證實 bosentan 不會使低血氧症惡化。Bosentan 組的平均肺血管阻力顯著降低(在心臟雙向分流病人之子群組觀察到的效果特別顯著)，在 16 週後，安慰劑修正後的 6 分鐘步行距離平均增加量為 53 m (p = 0.0079)，反映出運動能力已改善。在 BREATHE-5 試驗的 24 週開放性延長試驗 (AC-052-409)內，有 26 位病人繼續接受 bosentan 治療(平均治療期間 = 24.4 ± 2.0 週)，且療效大致能夠維持。目前尚無研究可證實 TRACLEER 治療對於存活率之效益。不過，在兩項安慰劑對照的樞紐試驗(AC-052-351 和 AC-052-352)和/或其兩項未對照的開放性延長試驗中，有記錄全體 235 位 bosentan 治療病人的長期生命狀態。Bosentan 的平均暴露期間為 1.9 年 ± 0.7 年(最短 0.1 年，最長 3.3 年)，而觀察病人的平均時間為 2.0 ± 0.6 年。多數病人經診斷為原發性肺高血壓(72%)，且為 WHO 功能分級為第 III 級(84%)。在此整體族群中，以 Kaplan-Meier 存活率分析估計，在 bosentan 治療開始 1 和 2 年後，存活率分別為 93% 和 84%。在全身性硬化症引起的續發性肺動脈高血壓病人族群中，存活率估計值較低，這些估計值可能受到 43/235 位病人開始 epoprostenol 治療的影響。

#### ■ 針對肺動脈高血壓兒童病人的試驗

##### BREATHE-3 (AC-052-356)

於開放性無對照試驗中，針對 19 位年齡 3 至 15 歲的肺動脈高血壓兒童病人，對 bosentan 膜衣錠進行評估。本試驗主要設計為藥動學的試驗(請參閱第 11 節)。在基準值時，10 位病人具有原發性肺動脈高血壓與 9 位先天性心臟疾病續發的肺動脈高血壓，且為 WHO 功能分級第 II 級(n = 15 位病人，79%)或第 III 級(n = 4 位病人，21%)。病人分入三個體重組，並接受每天兩次約 2 mg/kg 體重的 bosentan 12 週。各組有一半病人已正在接受 epoprostenol 靜脈注射治療，且 epoprostenol 的劑量於試驗期間內維持不變。

測量 17 位病人的血液動力學。心輸出量指數自基準值起的平均增加量為 0.5L/min/m<sup>2</sup>，平均肺動脈壓力的平均減少量為 8 mmHg，而 PVR 的平均減少量為 389 dyn·sec/cm<sup>5</sup>。無論是否併用 epoprostenol，血液動力學自基準值起的改善情形皆類似。第 12 週時，運動能力自基準值起的變化量極大，惟不具有意義。

##### 與 epoprostenol 併用

已在 2 項試驗中評估 bosentan 及 epoprostenol 的合併療法：AC-052-355 (BREATHE-2)及 AC-052-356 (BREATHE-3)。AC-052-355 為一項多中心、隨機分配、雙盲、平行分組的臨床試驗，以評估 bosentan 相較於安慰劑，在 33 位併用 epoprostenol 治療之重度肺動脈高血



壓病人情形。AC-052-356 為開放標示、無對照試驗，在 19 位兒童病人中，有 10 位在 12 週的試驗期間內併用 bosentan 和 epoprostenol 治療。併用與單獨用藥所預期的安全性並無差異，在兒童與成人中的耐受性均佳。此併用方式的臨床效益益處尚未被證實。

10.3 臨床前安全性資料

一項為期 2 年的小鼠致癌性試驗顯示，在血液濃度約為人類治療劑量所達血液濃度的 2 至 4 倍時，雌性(雌性則無)的肝細胞腺瘤和肝細胞癌的合併發生率會上升。對於大鼠投予 2 年的口服 bosentan 後，在血液濃度約為人類治療劑量所達血液濃度的 9 至 14 倍時，雌性(雌性則無)的甲狀腺濾泡細胞腺瘤和甲狀腺濾泡細胞癌的合併發生率會小幅但顯著地上升。Bosentan 的基因毒性測試結果為陰性。在大鼠中發現 bosentan 會引起輕度甲狀腺荷爾蒙失衡。不過目前並無證據顯示 bosentan 會影響人類的甲狀腺(甲狀腺素，TSH)功能。

Bosentan 對於粒線體的影響仍屬未知。

在大鼠中，當在血液濃度高於人類治療劑量所達血液濃度的 1.5 倍時，已證實 bosentan 有效畸胎性。致畸性(包含引起頭部、臉部以及大血管的畸形)和劑量相關。此致畸性的表現形式相似於給予其他內皮素受體拮抗劑以及內皮素基因剔除的小鼠中觀察到的畸形形式。顯示其為類別反應(class effect)。具生育能力婦女用藥時，務必採取適當的預防措施(請參閱第 6.1、6.3 及 11 節)。

在靈齒動物中，發生率九小管萎縮與生殖力受損的情形和長期投予內皮素受體拮抗劑有關。雄性和雌性大鼠的生殖力試驗中，分別在暴露量高出人類治療劑量之預期暴露量的 21 和 43 倍時，未觀察到精子數量、精子活動力和精子存活率，或者交配能力或生育力受到影響；對於提早著床或者床胚胎的發育亦無任何不良影響。

在持續 2 年口服投予 125 mg/kg/day (約為 4 倍人類最大建議劑量 [MRHD])，及最低劑量試驗之 bosentan 的大鼠中觀察到率九小管萎縮的發生率些微升高，但在持續 6 個月投予 1500 mg/kg/day (約 50 倍 MRHD) 之高劑量的大鼠中則無此情況。在幼年大鼠的毒性試驗中，大鼠自產後第 4 天至成年期間接受藥物，在斷乳後觀察到率九和劑量的絕對重量減輕，同時劑量的精子數量減少。NOAEL 分別高出人類治療劑量的 21 倍(產後第 21 天)和 2.3 倍(產後第 69 天)。

然而，在產後第 21 天，在人類治療劑量的 7 倍(雄性和 19 倍(雌性)下，並未偵測到任何對於整體發育、生長、感覺、認知能力和生殖能力的影響。在成年年齡(產後第 69 天)時，在 PAH 兒童治療劑量的 1.3 倍(雄性和 2.6 倍(雌性)下，並未偵測到 bosentan 的任何影響。

## 11. 藥物動力學特性

Bosentan 的藥動力學資料主要來自健康受試者。有限的病人資料顯示，肺動脈高血壓成人病人對 bosentan 的暴露程度較健康成人受試者約高 2 倍。

在健康受試者中，bosentan 表現出劑量及時間依賴性的藥動力學。廓清率及分布體積隨靜脈注射劑量及時間的增加而降低。口服投藥後，在 500 mg 的範圍內，全身暴露程度均與劑量呈比例。口服劑量較高時， $C_{max}$  和 AUC 的增加低於劑量增加的比例。

吸收

在健康受試者中，bosentan 的絕對生體可用率(bioavailability)約為 50%，且不受食物影響。3 - 5 小時內可達到最大的血液濃度。

## 分佈

Bosentan 與血漿蛋白的結合度高 (> 98%)，主要與白蛋白結合。Bosentan 不會滲透進入紅血球中。

在給予 250 mg 的靜脈注射劑量後，測得約 18 公升的分布體積( $V_{ss}$ )。

## 生物轉化和排除

在給予單劑 250 mg 的靜脈注射劑量後，廓清率為 8.2 L/h。最終消除半衰期( $t_{1/2}$ )為 5.4 小時。多量給藥時，bosentan 的血液濃度逐漸降低到投予單劑藥物後的 50% 至 65%。可能是代謝性肝臟藥物的自體誘導作用造成此降低情形。在 3 至 5 天內即會達到穩定狀態。

Bosentan 在肝臟由細胞色素 P450 的同功酶(CYP2C9 與 CYP3A4)代謝後，經由膽道排泄作用排除。在尿液中回收少於 3% 的口服投予劑量。

Bosentan 會形成三種代謝物，而只有其中一種具有藥理活性。此代謝物主要由膽汁以原型排泄。在成人病人中，相較於健康的受試者，對於活性代謝物的暴露量較高。在確診有膽汁鬱積的病人中，此活性代謝物的暴露程度可能會變高。

Bosentan 為 CYP2C9 與 CYP3A4 (可能還包括 CYP2C19 以及 P-糖蛋白)的誘導劑。在體外肝細胞培養中，bosentan 會抑制膽鹽輸出泵的活性。

體外數據證實，bosentan 對於所測試的 CYP 同功酶(CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6、2E1、3A4)無相關的抑制作用。因此，並不預期 bosentan 會使由這些同功酶代謝之藥物產品的血液濃度升高。

## 特殊族群的藥動力學

根據研究各變數的結果，成人族群中性別、體重、人體或年齡對 bosentan 的藥動力學並不預期會造成任何相關的影響。

## 兒童

曾於 4 項兒童病人的臨床試驗中探討藥動學 (BREATHE-3、FUTURE-1、FUTURE-3 以及 FUTURE-4，請參閱 第 11 節)。對於 2 歲以下兒童的數據有限，因此藥動學在此年齡分組中仍無法詳盡描述。

- 試驗 AC-052-356 [BREATHE-3] 評估 bosentan 膜衣錠劑型在單劑和多劑口服劑量下的藥動學，對象為 19 位年齡 3 至 15 歲、患有肺動脈高血壓的兒童，依據體重給予 2 mg/kg 體重每天兩次的劑量。在此試驗中，bosentan 的暴露量隨時間降低，此情況與已知的 bosentan 自體誘導特性相符。接受每天兩次 31.25mg、62.5mg 或 125 mg 劑量治療之兒童病人，其 bosentan 的平均 AUC (CV %) 分別為 3,496 (49%)、5,428 (79%) 和 6,124 (27%) ng·h/mL，數值低於接受 125 mg 每天兩次劑量之成人肺動脈高血壓病人中觀察到的數值 8,149 (47%) ng·h/mL。穩定狀態下，體重為 10 - 20 kg、20 - 40 kg 和 > 40 kg 的兒童病人，其全身暴露量分別為成人全身暴露量的 43%、67% 和 75%。
- 在試驗 AC-052-365 [FUTURE-1] 中，給予 36 位年齡 2 至 11 歲的肺動脈高血壓兒童 bosentan 可溶錠，在 2 mg/kg 體重和 4 mg/kg 體重的口服劑量下，穩定狀態的 bosentan 血漿濃度與 AUC 都相似 (2 mg/kg 體重每天兩次以及 4 mg/kg 體重每天兩次的 AUC<sub>τ</sub> 分別為 3,577 ng·h/mL 和 3,371 ng·h/mL)，並未觀察到劑量比例性。這些兒童病人的 bosentan 平均暴露量約為成人病人維持劑量 125 mg 每天兩次之暴露量的一半，但和成人暴露量的重疊範圍很大。
- 在試驗 AC-052-373 [FUTURE-3] 中，採用可溶錠，接受 2 mg/kg 體重每天兩次 bosentan 的病人，其暴露量和 FUTURE-1 試驗中病人的暴露量相似。在整體族群中 (n = 31)，2 mg/kg 體重每天兩次的劑量造成的每日暴露量為 8,535 ng·h/mL；而 AUC<sub>τ</sub> 為 4,268 ng·h/mL (CV : 61%)。在年齡 3 個月大至 2 歲的病人中，每日暴露量為 7,879 ng·h/mL；而 AUC<sub>τ</sub> 為 3,939 ng·h/mL (CV : 72%)。在年齡 3 個月大至 1 歲的病人中 (n = 2)，AUC<sub>τ</sub> 為 5,914 ng·h/mL (CV : 85%)，而在年齡 1 至 2 歲的病人中 (n = 7)，AUC<sub>τ</sub> 為 3,507 ng·h/mL (CV : 70%)。在年齡超過 2 歲的病人中 (n = 22)，每日暴露量為 8,820 ng·h/mL，而 AUC<sub>τ</sub> 為 4,410 ng·h/mL (CV : 58%)。Bosentan 2 mg/kg 體重每天三次的給藥方式，並未增加暴露量；每日暴露量為 7,275 ng·h/mL (CV : 83%，n = 27)。
- 根據 BREATHE-3、FUTURE-1 和 FUTURE-3 試驗的結果，bosentan 在兒童病人中的暴露量相較於成人病人，似乎在較低劑量下即達到高原狀態；同時，給予高於 2 mg/kg 體重每天兩次的劑量 (4 mg/kg 體重每天兩次或 2 mg/kg 體重每天三次) 並不會在兒童病人中造成更高的 bosentan 暴露量。

- 在針對新生兒所進行的 AC-052-391 [FUTURE-4] 試驗中，bosentan 血漿濃度在第一次用藥期間緩慢而持續地增加，達到較低的暴露量 (全血 AUC<sub>0-12</sub> : 164 ng·h/mL，n = 11)。在穩定狀態下，AUC<sub>τ</sub> 為 6,165 ng·h/mL (CV : 133%，n = 7)，此結果類似在接受 125 mg 每天兩次的成人病人所觀察到的暴露量，且有考羅血液/血漿分布比率 0.6。
- 這些結果對於肝毒性的後續影響仍屬未知。性別和併用 epoprostenol 靜脈注射的情形，對於 bosentan 的藥動學沒有顯著的影響。

### 肝功能不全

在輕度肝功能不全的病人 (Child-Pugh 分級 A 級)，未觀察到藥動學變化。在輕度肝功能不全的病人中，bosentan 穩定狀態下的 AUC 較健康志願者高 9%，而活性代謝物 Ro 48-5033 的 AUC 則高出 33%。

一項試驗納入 5 位患有肝門靜脈高壓發肺高壓、Child-Pugh 分級 B 級的肝功能不全病人，另納入 3 位有其他原因所致肺動脈高血壓、但肝功能正常的病人，探討中度肝功能不全 (Child-Pugh 分級 B 級) 對於 bosentan 藥動學以及其主要代謝物 Ro 48-5033 的影響。在 Child-Pugh 分級 B 級的肝功能不全病人中，在穩定狀態下 bosentan 的平均 (95% CI) AUC 為 360 (212 - 613) ng·h/mL，即高出肝功能正常病人 4.7 倍。而活性代謝物 Ro 48-5033 的平均 (95% CI) AUC 為 106 (58.4 - 192) ng·h/mL，即高出肝功能正常病人 12.4 倍 (bosentan : 平均 [95% CI] AUC : 76.1 [9.07 - 638] ng·h/mL ; Ro 48-5033 : 平均 [95% CI] AUC : 8.57 [1.28 - 57.2] ng·h/mL)。雖然所納入的病人人數有限且變異極大，但這些數據指出，在中度肝功能不全 (Child-Pugh 分級 B 級) 病人中，bosentan 以及其主要代謝物 Ro 48-5033 的暴露量顯著增加。

目前尚未研究在 Child-Pugh 分級 C 級的肝功能不全病人中的 bosentan 藥動學。TRACLEER 禁用於中至重度肝功能不全的病人 (即 Child-Pugh 分級 B 或 C 級) (請參閱第 4 節)。

### 腎功能不全

在重度腎功能不全 (肌酸酐廓清率為 15 - 30 mL/min) 的病人中，bosentan 的血漿濃度會降低約 10%。在這些病人中的 bosentan 代謝物血漿濃度會增加至腎功能正常受試者的 2 倍左右。腎功能不全病人無需進行劑量調整。目前尚無針對接受透析治療病人的臨床使用經驗。根據其物理化學性質和高度蛋白質結合率，並不預期透析對於從循環系統移除 bosentan 可達任何顯著的程度 (請參閱第 3.3 節)。

# "愛可泰隆"全可利®膜衣錠 62.5 及 125 毫克 TRACLEER® Film Coated Tablets 62.5 mg and 125 mg

TRACLEER 62.5mg 衛部藥輸字第 026173 號  
TRACLEER 125mg 衛部藥輸字第 026174 號

本藥須由醫師處方使用

## 用藥指南 Tracleer (tra-KLEER) (bosentan)錠劑

在您開始服用藥物前及每次領藥時，請閱讀 Tracleer 的「用藥指南」。用藥指南「無法取代您與醫師討論您的醫療情況或您的治療。

關於 Tracleer，我應該要知道的重要資訊如何？

Tracleer 可能導致嚴重的副作用，包括：

肝損傷。

肝損傷在一開始可能不會造成症狀。只有血液檢查才能瞭解您是否有早期的肝損傷。在您

開始服用 Tracleer 前以及之後每個月，您將必須接受血液檢測，以檢測您的肝功能。您的

醫師將會安排這些檢查。當血液檢查很嚴重，因為它們將可幫助您的醫師在您受到永久

性傷害前調整或停止您的治療。

若您曾發生肝臟問題(包括使用其他藥物時發生的肝臟問題)，請告訴您的醫師。若您在服用

Tracleer 期間出現下列任何肝臟問題的症狀，請立即聯絡您的醫師：

- 噁心
- 不尋常的疲累
- 嘔吐
- 胃部(腹部)疼痛
- 發燒
- 皮膚或您的眼白變黃(黃疸)

嚴重先天缺陷。

在懷孕期間服用 Tracleer 可能導致嚴重的先天缺陷。在您開始服用 Tracleer 時或在

Tracleer 治療期間，您不可以懷孕。Tracleer 造成的嚴重先天缺陷可能發生於懷孕早期。

具有生育能力的女性在開始 Tracleer 治療前和治療期間每個月以及在停止治療後一個月的

懷孕檢測結果必須為陰性。

○ 請將您的月經週期告訴您的醫師。您的醫師會決定何時進行懷孕檢測並依照您的月經

週期進行懷孕檢測。

## 12. 臨床試驗資料

請參閱第 10.2 節。

### 13. 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

4 ~ 1000 錠瓶裝；每瓶含 60 錠。

白色高密度 PE 瓶包裝及白色 PP 致全蓋。

#### 13.2 效期

5 年。白色高密度 PE 瓶在首次打開後 30 天內使用完畢。

#### 13.3 儲存條件

儲存溫度不得超過 30°C。

白色高密度 PE 瓶：該藥品不需要任何特殊的儲存條件。

#### 13.4 儲存時的特別注意事項

有關該藥品首次開瓶後的儲存條件，請參閱第 13.2 及 13.3 節。

## 製造廠

製造廠：PATHEON INC.

次級包裝廠：裕利股份有限公司

桃園市大園區和平里 1 鄰

開和路 91 號

Ontario, L5N 7K9, Canada

## 藥商

嬌生股份有限公司

臺北市中山區民生東路二段 2 號 10 樓及 11 樓

電話：0800-211-688

## 參考仿單

EU Summary of Product Characteristics Annex I (20210610update)

Tracleer-Pi-TwC\_v2201

○ 有生育能力的女性是指：

- 已進入青春期中，即使月經週期尚未開始，且
- 有子宮，且
- 尚未停經。停經是指您因自然原因至少有 12 個月無月經來潮，或您已經摘除兩個卵巢。

○ 無生育能力的女性是指：

- 尚未進入青春期中，或
- 沒有子宮，或
- 已停經。停經是指您因自然原因至少有 12 個月無月經來潮，或您已經摘除兩個卵巢，或
- 因其他醫療原因已無生育能力且此不孕為永久性且不可逆。

● 有生育能力的女性應在 Tracleer 治療期間及 Tracleer 停藥後一個月內(因藥物有可能仍存留體內)採用兩種可靠的避孕方式。

- 若您曾接受輸卵管結紮或置入子宮內避孕器(IUD)，這些方式可單獨使用且無需合併其他避孕方式。
- 請和您的醫師或婦科醫師(女性生殖專科醫師)討論，以了解您在 Tracleer 治療期間可採用哪些可靠之避孕選項以避免懷孕。
- 若您決定變更您使用的避孕方式，請和您的醫師或婦科醫師討論，以確保另一種避孕方式是可靠的。

下表為 Tracleer 治療期間可靠的避孕選項。

- 請勿進行無防護的性行為。若您發生無防護的性行為或您認為避孕可能無效，應立刻告訴您的醫師或藥師。您的醫師或藥師可能會要求您採取緊急避孕措施。
- 若您的月經延遲或您認為您可能懷孕時，請立刻告訴您的醫師。

若您為尚未進入青春期中女孩的家長或照護者，您在孩子開始服用 Tracleer 之後，應定期確認您的孩子是否出現青春期的發育表徵。若您注意到孩子的乳房開始發育或出現任何陰毛，應立刻告訴您的醫師。您的醫師會確認您的孩子是否已經進入青春期中。您的孩子有可能在初經來潮前就已進入青春期中。

### 可靠的避孕選擇

選項 1	或	選項 2	或	選項 3	或	選項 4
下列方法的其中之一		下列方法的其中之一：		下列方法的其中之一：		下列方法的其中之一：
<ul style="list-style-type: none"> <li>標準的子宮內避孕器(T 型銅 380A IUD)</li> <li>子宮內投藥系統(LNg 20 IUS；黃體素 IUS)</li> <li>輸卵管結紮</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>雌激素和黃體素口服避孕藥(「避孕丸」)</li> <li>雌激素和黃體素經皮貼片</li> <li>陰道環</li> <li>黃體素注射劑</li> <li>黃體素植入劑</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>子宮帽併用殺精劑</li> <li>子宮頸帽併用殺精劑</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>伴侶接受輸精管結紮</li> </ul>
		加上		加上		加上
		下列方法的其中之一：		下列方法的其中之一：		下列方法的其中之一：
		<ul style="list-style-type: none"> <li>男性保險套</li> <li>子宮帽併用殺精劑</li> <li>子宮頸帽併用殺精劑</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>男性保險套</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>男性保險套</li> <li>子宮帽併用殺精劑</li> <li>子宮頸帽併用殺精劑</li> <li>雌激素和黃體素口服避孕藥(「避孕丸」)</li> <li>雌激素和黃體素經皮貼片</li> <li>陰道環</li> <li>黃體素注射劑</li> <li>黃體素植入劑</li> </ul>

請參閱「Tracleer 有哪些可能的副作用？」以了解更多有關副作用的資訊。

### Tracleer 是什麼？

Tracleer 是一種處方藥，用於治療某些肺動脈高血壓(PAH)分類的病人，PAH 為肺部血管血壓過高的疾病。

Tracleer 可改善您的運動能力，並可減緩您體能狀況與症狀的惡化情形。Tracleer 可降低您肺部過高的血壓，使您的心臟泵血更有效率。



Tracleer 僅可由醫師處方使用。

藥物可能會有不只一種商品名。若您不確定您的藥物是否為上列藥物之一，請詢問您的醫師。了解您所使用的藥物。列一張所使用的藥物清單，並在您取得新藥物時向您的醫師或藥師出示。

哪些人不應服用 Tracleer？

若您有以下情況，請勿服用 Tracleer：

- 已懷孕、計畫懷孕，或在 Tracleer 治療期間懷孕。Tracleer 可能導致嚴重的先天缺陷。所有女性均應閱讀過「關於 Tracleer，我應該要知道的最重要資訊為何？」中的嚴重先天缺陷一節。
- 使用下列任一種藥物：
  - 環孢素 A (Cyclosporine A)：用於治療牛皮癬與類風濕性關節炎，以及預防對心臟、肝臟或腎臟移植物的排斥
  - Glyburide：用於治療糖尿病
- 您對於 Tracleer 的任何成份過敏。請參閱本用藥指南最後的 Tracleer 成份列表。若您在使用 Tracleer 後發生皮疹、荨麻疹或陽莖腫脹，即可能是過敏的徵兆。您應停用 Tracleer 並與您的醫師討論。

使用 Tracleer 前，有什麼我應該告訴醫師的？

Tracleer 可能並不適合您。將您所有的病情告訴您的醫師，包括若您：

- 有肝臟問題。
- 正在授乳或計畫要授乳。目前並不瞭解 Tracleer 是否會進入到您的乳汁中。您與您的醫師應決定您是要服用 Tracleer 或授乳。您不應同時選擇兩者。

告訴您的醫師您所使用的所有藥物，包括處方藥與非處方藥、維生素及草藥補充劑。Tracleer 與其他藥物可能會相互影響彼此的作用而引起副作用。特別是若您使用下列藥物，必須告訴您的醫師：

- 以荷爾蒙為主的避孕方法，例如避孕藥、針劑、貼片與植入型避孕劑。這些避孕方法與 Tracleer 同時使用時效果可能會變差。
- Simvastatin 或其他「statin 類藥物」：用於降低膽固醇
- Rifampin：用於治療結核病
- Ketoconazole、fluconazole、itraconazole 或 voriconazole：用於治療黴菌感染
- Warfarin sodium：用於預防血栓
- Ritonavir：用於治療 HIV

我應如何服用 Tracleer？

您的醫師將會為您詳細說明。

- 請完全依照處方服用 Tracleer。
- 您的醫師將會告訴您應服用的 Tracleer 數量以及服藥時間。
- 在大部分的情況中，您將會在早晚各服用 1 錠。
- 您可在餐前或餐後服用 Tracleer。
- 若您服用的 Tracleer 劑量超過開立劑量，請立即聯絡您的醫師。
- 若您漏服一劑 Tracleer，請在您想起時立刻服用。但不要一次服用 2 劑藥物。如果已經快要到您服用下一劑藥物的時間，則跳過這劑漏服的藥物，在您固定的服藥時間服用下一劑藥物即可。
- 除非您的醫師指示，否則請勿停用 Tracleer。突然停止治療可能會導致您的症狀惡化。若您需要停用 Tracleer，請與您的醫師討論停止治療的正確方式。

Tracleer 有哪些可能的副作用？

Tracleer 可能導致嚴重的副作用，包括：

- 請參閱「關於 Tracleer，我應該要知道的最重要資訊為何？」
- 體液滯留及腳踝和腿部腫脹。Tracleer 會使體內保留過多水分，因而導致您的腳踝和腿部腫脹。若您腳踝和腿部腫脹，不論是否伴隨體重增加，或若您的呼吸比平時更為困難，請告訴您的醫師。您的醫師將會找出此狀況之病因而。
- 精蟲數降低。有些男性服用 Tracleer 可能會減少精蟲數。這有可能影響您伴侶的受孕機率。若您擔心受孕問題，請將此疑慮告訴您的醫師。
- 紅血球濃度低下(貧血)。您的醫師會在 Tracleer 治療期間進行血液檢查，以檢測您的紅血球數。

最常見的 Tracleer 副作用為：

- 呼吸道感染
- 頭痛
- 昏厥 (暈倒)
- 潮紅
- 低血壓
- 鼻道發炎 (鼻竇炎)

- 關節痛
- 心率不正常

若您有任何造成困擾或持續不退的副作用，請告訴您的醫師。這些並非 Tracleer 所有可能發生的副作用。若您想要更多資訊，請詢問您的醫師或藥師。

聯絡您的醫師，以獲得關於副作用的醫療指示。

#### 我應該如何儲存 Tracleer？

- 儲存溫度不得超過 30°C。

將 Tracleer 與所有藥物置於兒童無法觸及之處。

#### 關於 Tracleer 的一般性資訊

有時藥物開立目的，會與「用藥指南」中的說明不同。請勿將 Tracleer 用於處方指示以外的疾病。請勿將 Tracleer 給予他人，即使他們的症狀與您相同。他們可能會因而受傷。

「用藥指南」彙整關於 Tracleer 最重要的資訊。若您想要更多資訊，請聯絡您的醫師。

#### Tracleer 的成份為何？

活性成份：bosentan

無活性成份：玉米澱粉、預糊化澱粉、甘醇酸澱粉鈉、聚維酮、甘油山萹酸酯、硬脂酸鎂、羥丙基甲基纖維素、三醋酸甘油酯、滑石、二氧化鈦、氧化鐵黃、氧化鐵紅與乙基纖維素。

製造廠：PATHEON INC.

2100 Syntex Court, Mississauga,  
Ontario, L5N 7K9, Canada

次級包裝廠：裕利股份有限公司

桃園市大園區和平里 1 鄰  
開和路 91 號

藥商：

嬌生股份有限公司

臺北市中山區民生東路三段 2 號 10 樓及 11 樓

電話：0800-211-688

參考版本: USPI ACT20190508

Tracleer-PI-TWc\_v2201



