



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **11674**

BUENOS AIRES, **09** ABR 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001254-10-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TRACLEER / BOSENTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BOSENTAN 62,5mg – BOSENTAN 125mg, aprobada por Certificado N° 55.028.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 135 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

10' 674

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TRACLEER / BOSENTAN, aprobada por Certificado N° 55.028 y Disposición N° 2798/09, propiedad de la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 22 a 126.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2798/09 los prospectos autorizados por las fojas 22 a 56, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.028 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº 1674

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.028 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001254-10-7

DISPOSICION Nº

js

1674

**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 1874 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.028 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TRACLEER / BOSENTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BOSENTAN 62,5mg -- BOSENTAN 125mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2798/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003915-08-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 6492/09.-	Prospectos de fs. 22 a 126, corresponde desglosar de fs. 22 a 56.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.028 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... de 2010

09 ABR 2010

Expediente N° 1-0047-0000-001254-10-7

DISPOSICIÓN N°

js

1674


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

PROYECTO DE PROSPECTO
TRACLEER BOSENTAN
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/VIA ORAL

Industria Alemana/Canadiense

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Bosentan monohidrato equivalente a.....62,5 mg.

Bosentan monohidrato equivalente a.....125 mg.

EXCIPIENTES (Comunes):

Núcleo del comprimido:

Almidón de maíz..... 6,959 mg

Almidón pre gelatinizado 3,125 mg

Glicolato sódico de almidón..... 3,750 mg

Povidona..... 0,825 mg

Dibehenato de glicerilo..... 2,475 mg

Estearato de magnesio..... 0,825 mg.

Cubierta pelicular:

Hipromelosa.....1,560 mg.

Triacetato de glicerol..... 0,200 mg

Talco..... 0,720 mg

Dióxido de titanio (E171)..... 0,991 mg

Oxido de hierro amarillo (E172)..... 0,007 mg

Oxido de hierro rojo (E172)..... 0,002 mg

Etilcelulosa..... 0,520 mg

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes de clase funcional III de la OMS

BIOTOSCANA FARMA S.A
M. NICA MARIA BUSTOZ
FARMACEUTICA
DIRECCION LOCAL APURIMACA
M N 15.259

Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

1674



Se ha demostrado eficacia en:

- La hipertensión arterial pulmonar primaria (Idiopática y familiar)
- La hipertensión arterial pulmonar secundaria a la esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa
- La hipertensión arterial pulmonar asociada a shunts sistémicos-pulmonares congénitos y fisiología de Eisenmenger

Se han observado también mejorías en pacientes con hipertensión arterial pulmonar clase funcional II de la OMS. Tracleer está indicado también para reducir el número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica y enfermedad de úlcera digital activa.

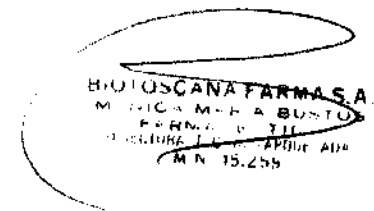
PROPIEDADES_FARMACODINAMICAS_Clase fármaco terapéutica: otros agentes para la hipertensión, código ATC: C02KX01

Mecanismo de acción:

Bosentan es un antagonista dual de los receptores de la endotelina (ERA) con afinidad por los dos receptores de endotelina A y B (ET_A y ET_B). Bosentan disminuye las resistencias vasculares tanto pulmonares como sistémicas, dando lugar a un aumento del gasto cardíaco sin aumento de la frecuencia cardíaca.

La endotelina -1 (ET-1), una neurohormona, es uno de los vasoconstrictores más potentes conocidos, también induce fibrosis, proliferación celular, hipertrofia cardíaca y remodelación,

siendo además pro inflamatoria. Estos efectos están mediados por la unión de la endotelina a los receptores ET_A y ET_B situados en la célula del músculo liso vascular y el endotelio. Las concentraciones de ET-1 en tejidos y plasma aumentan en distintos trastornos cardiovasculares y enfermedades del tejido conectivo, tales como la hipertensión arterial pulmonar, escleroderma, la insuficiencia cardíaca aguda y crónica, isquemia miocárdica, hipertensión arterial sistémica y aterosclerosis, sugiriendo un papel patogénico de la ET-1 en estas enfermedades. En la hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia cardíaca, en ausencia de un antagonista de los receptores de endotelina, las concentraciones elevadas de ET-1 están en estrecha correlación con la gravedad y el pronóstico de estas enfermedades.



Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

11 6



Bosentan compite con la unión de la ET-1 y otros péptidos ET, a ambos receptores ET_A y ET_B, con una afinidad ligeramente superior por los receptores ET_A (K_i=4,1-43 nM) que por los receptores ET_B (K_i=38-730 nM) Bosentan es un antagonista específico de los receptores ET y no se une a otros receptores.

Eficacia

Modelos Animales

En modelos animales de hipertensión pulmonar, la administración oral crónica de Bosentan prolongó la supervivencia, redujo la resistencia vascular pulmonar e invirtió la hipertrofia vascular pulmonar y la hipertrofia ventricular derecha. En los modelos animales de fibrosis pulmonar, Bosentan redujo el depósito de colágeno en los pulmones.

Eficacia en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar

Se han realizado dos ensayos multicéntricos, aleatorios, doble ciego, controlados con placebo en 32 (estudios AC-052-351) y 213 (estudio AC-052-352 EBREATHE-1) pacientes adultos en clase funcional III y IV de la OMS para la hipertensión arterial pulmonar (hipertensión pulmonar primaria o hipertensión pulmonar secundaria principalmente a esclerodermia). Después de 4 semanas de tratamiento con 62,5 de Tracleer 2 veces al día, las dosis de mantenimiento estudiadas en estos ensayos fueron de 125 mg 2 veces al día en AC-052-351 y 125 mg 2 veces al día o 250 mg 2 veces al día en AC-052-352.

Tracleer fue añadido al tratamiento que en ese momento estuviesen recibiendo el paciente y que incluía una combinación de anticoagulantes, vasos dilatadores (p.ej; bloqueantes de los canales del calcio), diuréticos, oxígeno y digoxina, pero no epoprostenol. Como control se empleo placebo además del tratamiento del paciente en ese momento.

El criterio principal de cada estudio fue el cambio con la distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos a las 12 semanas para el primer estudio, y a las 16 semanas para el segundo estudio.

En ambos estudios el tratamiento con Tracleer mostró aumentos significativos de la capacidad de ejercicio. El aumento, ajustado por placebo, en la distancia recorrida comparada con los valores basales fue de 76 metros (p=0,02; prueba t) y 44 metros (p=0,0002; prueba U de Mann -WHITNEY) respectivamente. Las diferencias entre los

BIOTOSCANA FARMA S.A.
M. VICIA MARIA BUSTOS
FARMACÉUTICA
INDUSTRIA LÍQUIDA - APURÓQUEADA
M N 15.259



Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

grupos a los que se administro 125mg dos veces al día ó 250 mg dos veces al día no fueron estadísticamente significativos, pero se observo una tendencia hacia una mejoría de la capacidad de ejercicio tratado con los 250 mg dos veces al día.

La mejoría con la distancia recorrida con Tracleer se observó a las 4 semanas de tratamiento, fue claramente evidente a las 8 semanas de tratamiento, y se mantuvo durante un total de 28 semanas de tratamiento doble ciego en un subconjunto de pacientes. En un análisis retrospectivo de la repuesta al tratamiento, basado en el cambio en la distancia recorrida, la clase funcional OMS y la disnea de los 95 pacientes aleatorizados a recibir Tracleer 125 mg dos veces al día en los ensayos controlados con placebo, se evidencio que la 8va semana, 66 pacientes habían mejorado, 22 estables y 7 habían empeorado. De los 22 pacientes estables en la semana 8, 6 mejoraron en la semana 12/16 y 4 presentaron un deterioro en comparación con los parámetros basales. De los 7 pacientes que habían empeorado en la semana 8, 3 mejoraron en la semana 12/16 y 4 empeoraron respecto a la situación basal

Sólo se evaluaron parámetros hemodinámicas invasivos en el primer estudio. El tratamiento con Tracleer provocó un aumento significativo del índice cardiaco asociado con una reducción significativa de la presión arterial pulmonar, la resistencia vascular pulmonar y la presión auricular derecha media.

Se observó una reducción de los síntomas de hipertensión arterial pulmonar con el tratamiento con Tracleer. La valoración de la disnea durante la prueba de la caminata mostró una mejoría en los pacientes tratados con Tracleer. En el estudio clínico AC-052-352, el 92% de los 213 pacientes fueron clasificados en fases basales como clase funcional III de la OMS y el 8% como clase IV. El tratamiento con Tracleer produjo una mejoría de la clase funcional de la OMS en el 42,4% de los pacientes (30,4% en los tratados con placebos). El cambio global en la clase funcional de la OMS durante ambos estudios fue significativamente superior entre los pacientes tratados con Tracleer comparado con los pacientes tratados con placebos. El tratamiento con Tracleer se asoció a una reducción significativa en la tasa de deterioro clínico a las 28 semanas, comparado con los tratados con placebo (10,7 % comparado con 37,1%, respectivamente: $p=0,0015$).

En un estudio multicéntricos, randomizado, doble ciego, controlado con placebo (AC-052-364; EARLY) 185 pacientes con HAP en clase funcional II de la OMS (con estado basal de

BIOTOSCANA FARMA S.A
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APULILANA
M.R. 15.259



Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

un distancia de marcha de 6 minutos de 435 metros) recibieron 62,5 mg de Bosentan dos veces al día durante 4 semanas seguido de 125 mg dos veces al día (n=93), o placebo (n=92) durante 6 meses. Los pacientes reclutados no habían recibido anteriormente tratamiento para la HAP (n=156) o recibieron una dosis estable de sildenafil (n=29). Los criterios de valoración co-primarios fueron el porcentaje de cambio respecto al valor basal en la PVR y el cambio respecto al valor basal de la distancia recorrida de 6 minutos al sexto mes vs placebo. La tabla a continuación ilustra los análisis pre-especificados del protocolo.

	PVR (din, seg/cm ⁵)		Distancia de marcha de 6 minutos (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=88)	placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Basal (BL); MEDIA (sd)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Cambio de BL media o (SD)	128 (465)	-69 (475)(475)	-8 (79)	11 (74)
Efecto del tratamiento	-22,60%		19	
CL 95 %	- 34 ; - 10		- 4, 42	
Valor p	<0, 0001		0, 0758	

El tratamiento con Bosentan se asoció con una reducción del índice de empeoramiento clínico, definido como una variable compuesta de progresión sintomática, hospitalización por HAP y muerte, comparado con placebo (reducción proporcional del riesgo 77%, IC 95% 20%-94%, p=0,0114). El efecto del tratamiento fue observado a través de la mejoría en el componente de progresión sintomática. Hubo una hospitalización relacionada con el empeoramiento de la HAP en el grupo Bosentan y 3 hospitalizaciones en el grupo de placebo. Solamente hubo un fallecimiento en cada grupo del tratamiento durante el periodo de estudio doble ciego de 6 meses, por lo tanto no se puede sacar conclusión alguna sobre la supervivencia.

En un estudio prospectivo, multicéntricos, randomizado, doble ciego, controlado con placebo (BREATHE-5), los pacientes con HAP de clase funcional III de la OMS, y fisiología de Eisenmenger asociada con cardiopatía congénita fueron tratados con 62,5 mg de Tracleer dos veces a día durante 4 semanas, luego 125 mg dos veces al día durante 12

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MÓNICA MARÍA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECCION DE REG. Y APODERADA
M.N. 15.259

1674



Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

semanas más (n=37) o placebo (n=17). El objetivo principal fue demostrar que Tracleer no empeora la hipoxemia. Al cabo de 16 semanas, la saturación media de oxígeno aumentó en el grupo tratado con Bosentan en un 1,0% (IC 95%-0,7;2,8%) comparado con el grupo tratado con placebo, demostrando que Bosentan no empeora la hipoxemia. La resistencia vascular pulmonar media se redujo significativamente en el grupo con Bosentan (con efecto predominante observado en el sub-grupo de pacientes con shunt intracardiaco bidireccional). Al cabo de 16 semanas, el incremento medio corregido con placebo en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 min fue de 53 metros (p=0,0079) reflejando una mejoría en la capacidad de ejercicio.

Se realizó un estudio abierto no comparativo (AC-052-362, BREATHE-4) en 16 pacientes con HAP asociada a infección por VIH en clase funcional III. Los pacientes fueron tratados con 62,5 g de Tracleer dos veces al día durante 4 semanas, seguidos de 125 mg dos veces al día durante las 12 semanas siguientes.. Al cabo de 16 semanas de tratamiento, se observaron mejorías significativas respecto del estado basal en la capacidad de ejercicio: el incremento medio de la prueba de marcha de 6 minutos fue de +91, 4 metros respecto de los 332,6 metros promedio basales (p<0,001). No se puede sacar una conclusión formal respecto de los efectos de Bosentan sobre la eficacia de los fármacos antirretrovirales.

No se han realizado estudios para demostrar los efectos favorables sobre la supervivencia con el tratamiento con Tracleer. Sin embargo, se ha hecho una evaluación del estado de un total de 235 pacientes que fueron tratados con Bosentan en dos estudios fundamentales controlados con placebo (AC-052-351 y AC-052-352) y/o sus dos extensiones no controladas abiertas. La duración media de la exposición a Bosentan fue de 1,9 años +- 0,7 años (min: 0,1, max 3,3 años) y los pacientes fueron observados por una media de 2,0 +- 0,6 años. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados con HPP (72%) y se encontraban en la clase funcional III de la OMS (84%). En esta población total, la supervivencia estimada según Kaplan-Meier fue de 93% y 84% al cabo de 1 y 2 años tras el inicio del tratamiento con Tracleer, respectivamente. Las estimaciones de supervivencia fueron inferiores en el sub-grupo de pacientes con HAP secundaria a la esclerosis sistémica. Las estimaciones fueron influenciadas por el inicio de tratamiento con epoprostenol en 43/235 pacientes.

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MÓNICA MARÍA BUSTOS
FARMACEUTICA
MEDICINA Y QUÍMICA
M N 15.259

Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

11 074



Estudio realizado en niños con hipertensión arterial pulmonar

Se llevó a cabo un estudio con niños que tenían hipertensión arterial pulmonar, este estudio abierto y no controlado se hizo a los 19 niños con hipertensión arterial pulmonar primaria (estudio AC-052-356 BREATHE-3, que incluía 10 pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria y 9 pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria asociada a una cardiopatía congénita). Este estudio se diseñó principalmente como un estudio farmacocinético. Los pacientes fueron repartidos en tres grupos según su peso corporal y recibieron una dosis determinada en función de su peso corporal durante 12 semanas.

En la inclusión del estudio, la mitad de los pacientes de cada uno de los grupos fue tratada con epoprostenol intravenoso. La dosis de epoprostenol no fue modificada durante la duración del estudio. La edad de los pacientes estaba entre los 3 y 15 años. En su momento de entrada al estudio los pacientes se hallaban en clase funcional II de la OMS (N=15 pacientes, 79%) o en clase funcional III de la OMS (N= 4 pacientes, 21%). Los parámetros hemodinámicos fueron medidos en 17 pacientes. Al comprobar los datos basales el incremento promedio del índice cardiaco fue de 0,5 l/min./m², la disminución media de la presión arterial promedio fue de 8mmHg y la disminución media de la resistencia vascular pulmonar fue de 389 dyn x s x cm⁵. Esta mejoría hemodinámica tuvo lugar tanto con el tratamiento simultáneo con epoprostenol como sin él. Los resultados de las pruebas de esfuerzo a las 12 semanas fueron en extremo variables y ninguna de las variaciones en relación a los valores iniciales fue significativa.

Combinación con el epoprostenol:

La asociación de Tracleer y epoprostenol se ha estudiado en dos estudios clínicos: el AC-052-355 (Breathe-2) y el AC-052-356 (Breathe-3). El AC-052-355 era un ensayo multicéntricos, aleatorio, doble ciego que evaluaba en dos grupos paralelos el tratamiento de Tracleer versus uno con placebo en 33 pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa que recibían tratamientos concomitante con

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MÓNICA MARÍA BUSTOS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA - T-GMIS - APOBENADA
R.N. 18.895



Epoprostenol. El AC-052-356 era un estudio abierto, no controlado: 10 de los 19 niños del estudio recibieron epoprostenol asociado a Tracleer durante las doce semanas del estudio. El perfil de seguridad no difirió del esperado para cada uno de los medicamentos por separado, dicha asociación fue bien tolerada tanto en adultos como en niños. No se ha demostrado el beneficio clínico de esta asociación.

Esclerosis sistémica con enfermedad de úlcera digital

Se realizaron dos estudios randomizados, doble ciego, multicéntricos, controlados con placebo en 122 (Estudio AC-052-401, RAPIDS-1) y 190 (Estudio AC-052-331), RAPIDS - 2) pacientes adultos con esclerosis sistémica y enfermedad de úlcera digital (tanto úlceras digitales activas como antecedentes de úlceras digitales durante el último años)

En el estudio AC-052-331, los pacientes debían tener por lo menos una úlcera digital de aparición reciente y en los dos ensayos un 85% de los pacientes padecían de úlcera digital activa en condiciones basales. Al cabo de 4 semanas de tratamiento con 62,5 mg de Tracleer dos veces al día, las dosis de mantenimiento investigadas en ambos estudios fueron de 125 mg dos veces al día. La duración del tratamiento de doble ciego fue de 16 semanas en el estudio AC-052-331 y de 24 semanas en el estudio AC-052-331

Se permitieron tratamientos previos para la esclerosis sistémica y úlceras digitales si permanecían constantes por lo menos durante 1 mes previo al inicio del tratamiento y durante el periodo de doble ciego del estudio.

La cantidad de úlceras digitales desde el estado basal hasta el punto final del estudio fue un criterio de valoración primario en ambos estudios. El tratamiento con Tracleer resultó en menos úlceras digitales durante la duración del tratamiento comparado con placebo. En el estudio AC-052-401, durante 16 semanas de tratamiento doble ciego, los pacientes en el grupo con Bosentan desarrollaron una media de 1,4 de úlceras digitales nuevas versus 2,7 úlceras digitales nuevas en el grupo con placebo ($p=0,0042$). En el estudio AC-052-331, durante 24 semanas de tratamiento doble ciego, los números correspondientes fueron 1,9 vs 2,7 úlceras digitales nuevas respectivamente, ($p=0,0351$). En ambos estudios, era menos probable que los pacientes con Bosentan desarrollaran múltiples úlceras digitales nuevas durante el estudio y les llevó más tiempo desarrollar múltiples úlceras digitales nuevas sucesivas que a los pacientes con placebo. El efecto de Bosentan en la reducción de la

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MÓNICA MARTA BUSTOS
FARMACÉUTICA
DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO
M.N. 15.259



1674

Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

cantidad de úlceras digitales nuevas fue más marcado en los pacientes con úlceras digitales múltiples. No se observó efecto alguno de Bosentan en el tiempo de curación de úlceras digitales, en ninguno de los dos ensayos.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de Bosentan ha sido estudiada principalmente en sujetos sanos. Los datos de carácter limitado, obtenidos en pacientes demuestran que la exposición a Bosentan en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar es unas 2 veces superior a la observada en sujetos adultos sanos.

En adultos sanos Bosentan muestra una farmacocinética dosis- tiempo dependientes. El aclaramiento y el volumen de distribución disminuyen con dosis intravenosas crecientes y aumentan con el tiempo. Después de la administración oral la exposición sistémica es proporcional a la dosis hasta 500 mg. A dosis orales más elevadas, Cmax y AUC aumentan menos rápido que en proporción a la dosis.

Absorción

En voluntarios sanos, la biodisponibilidad absoluta de Bosentan es aproximadamente el 50%, y no se ve afectada por los alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en un periodo de 3 a 5 horas.

Distribución

Bosentan se fija en gran medida a las proteínas plasmáticas (>98%), principalmente a la albúmina.

Bosentan no penetra en los eritrocitos.

Tras una dosis intravenosa de 250 mg se determino un volumen de distribución (V_{ss}) de unos 18 litros.

Biotransformación y eliminación

Después de una dosis intravenosa única de 250 mg, la depuración fue de 8,2 l/h. la vida media de eliminación Terminal ($t_{1/2}$) es de 5,4 horas

BIOTOSCANA FARMA S.A
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA GENERAL
M.N. 15.205

Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

1674



Después de la administración de dosis múltiples, las concentraciones plasmáticas de Bosentan disminuyen gradualmente a los niveles correspondientes al 50%-65% de las observadas después de la administración de dosis únicas.

Esta disminución probablemente se debe a la autoinducción de las enzimas hepáticas involucradas en el metabolismo de Bosentan. El equilibrio se alcanza en un plazo de 3 a 5 días.

Bosentan es metabolizado a nivel del hígado por las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9 del citocromo P450. Menos del 3% de la dosis oral administrada se recupera en la orina.

Bosentan posee tres metabolitos, de los cuales solo uno es farmacológicamente activo. Este metabolismo se excreta principalmente inalterado por vía biliar. En pacientes adultos, la exposición al metabolismo activo es mayor que en sujetos sanos. La exposición al metabolismo activo puede estar incrementada en pacientes con evidencia de colestasis.

Bosentan es un inductor de las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 y posiblemente también del CYP2C19 y la P-glicoproteína.

In Vitro, Bosentan inhibe la bomba exportadora de sales biliares en cultivos de hepatocitos.

In Vitro, Bosentan no ejerce ningún efecto inhibitor significativo sobre las isoenzimas del CYP ensayados (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Por consiguiente, no se espera que el Bosentan aumente la concentración plasmática de fármacos metabolizados por estas isoenzimas.

Farmacocinética en poblaciones especiales.

En relación con el rango estudiado para cada una de las variables, el perfil farmacocinética de Bosentan no parece estar influenciado de manera significativa por el sexo, peso corporal, raza, edad en la población adulta. No se dispone de datos farmacocinéticas en niños menores de 2 años.

Niños.

La farmacocinética en dosis orales únicas y múltiples ha sido estudiada en pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar cuya dosis se había ajustado de acuerdo con el peso corporal (Ver Farmacodinamia). Los resultados mostraron que la exposición a Bosentan disminuyó con el tiempo en concordancia con las conocidas propiedades autoinductoras enzimáticas de Bosentan. Los valores medios de AUC (CV%) de Bosentan en pacientes pediátricos tratados con dosis de 31,25; 62,5 o 125 mg fueron de 3496 (49), 5428

Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto



(79) y 6124 (27) ng x h/ml, respectivamente y fueron menores que el valor de 8149 (47) ng x h/ml observado en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar que recibieron dosis de 125 mg . En el estado estacionario, la exposición sistémica en pacientes pediátricos con pesos entre 10 y 20 kg, 20 y 40 kg, y más de 40 kg fue del 43%, 67% y 75% de la observada en pacientes adultos respectivamente.

En un segundo estudio farmacocinético (FUTURE 1) 360 pacientes pediátricos de 2-11 años de edad con HAP fueron tratados con 2 y 4 mg/kg dos veces por día con el comprimido dispersable. No se observó proporcionalidad de dosis. Las concentraciones plasmáticas de Bosentan en estado estable fueron similares a las dosis orales de 2 y 4 mg/kg. El AUC fue de 3,577 ng.h/ml para 2 mg/kg dos veces al día y 3, 371 ng.h/ml para 4 mg/kg dos veces al día. La exposición promedio a Bosentan en pacientes pediátricos fue alrededor de la mitad de la exposición en pacientes adultos con la dosis de mantenimiento de 125 mg dos veces al día, pero mostró una gran superposición en hallazgos con adultos. En base a los hallazgos en los estudios BREATHE -3 y FUTURE-1 parece que la exposición a Bosentan alcanza una meseta en dosis más bajas en pacientes pediátricos que en adultos, y que las dosis superiores a 2 mg/kg dos veces al día no resultaran en una mayor exposición a Bosentan en pacientes pediátricos.

Se desconocen las consecuencias de estos hallazgos en relación con la hepatotoxicidad. El sexo y el uso de concomitantes de epoprostenol intravenoso no tuvieron un efecto significativo sobre la farmacocinética de Bosentan.

Insuficiencia Hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) no se observaron cambios relevantes en la farmacocinética. En el estado estacionario el AUC de Bosentan y el AUC del metabolito activo, Ro 48-5033, fueron un 9 % y un 33% más alto, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática leve comparada con los valores observados en voluntarios sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de Bosentan en pacientes con insuficiencia hepática clase B, o C de Child-Pugh por lo que Tracleer está contraindicado en esta población (ver Contraindicaciones)

BIOTOSCANA FARMA S.A.
M. NICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECCION TECNICA -APODEADA
M.N. 15.360

Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

7674



Insuficiencia Renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de 15-30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Bosentan disminuyeron aproximadamente 10 %. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de Bosentan fueron aproximadamente dos veces superiores en estos pacientes, en comparación con los valores en voluntarios con función renal normal. No se requiere de ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se tiene experiencia clínica específica en pacientes sometidos a diálisis. Dadas las propiedades fisicoquímicas y el alto nivel de fijación de las proteínas plasmáticas, es poco probable que Bosentan sea eliminado de la circulación en forma significativa mediante diálisis.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Los comprimidos se administraran por vía oral por la mañana y por la noche, con o sin alimentos, los comprimidos recubiertos deben tragarse con agua.

Hipertensión arterial pulmonar

El tratamiento debe solamente ser iniciado y controlado por un medico experimentado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, en pacientes adultos, el tratamiento con Tracleer debe iniciarse a una dosis de 62, 5 mg dos veces al día durante 4 semanas y luego aumentarse a la dosis de mantenimiento de 125 mg dos veces al día.

Para pacientes pediátricos a partir de 2 años de edad, no se ha definido la dosis de mantenimiento óptimo en estudios controlados. Sin embargo, los datos farmacocinéticos pediátricos demostraron que las concentraciones plasmáticas de Bosentan en niños fueron en promedio inferiores que en los pacientes adultos y no aumentaron, al aumentar las dosis de Tracleer por encima de 2 mg/kg dos veces al día. En base a estos resultados farmacocientíficos, es poco probable que dosis superiores sean más eficaces y no puede excluirse en manera formal el aumento de la tasa de efectos adversos en niños pequeños si la dosis se aumenta. No se realizo ningún estudio clínico para comparar la relación eficacia/seguridad de 2 mg/Kg a 4 mg/kg, 2 veces al día en niños. Solamente hay experiencia clínica limitada en pacientes pediátricos menores a los dos años de edad. En el caso de deterioro clínico (ej. Reducción de por lo menos 10 % en la distancia en la prueba de marcha de 6 minutos comparado con la medida de pre-tratamiento) a pesar del

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MÓNICA MARÍA BUSTOS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
M.N. 15.258

1674



Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

tratamiento con Tracleer durante por lo menos 8 semanas (dosis diaria para por lo menos 4 semanas), deben considerarse los tratamientos alternativos. Sin embargo, algunos pacientes que no responden al tratamiento de 8 semanas con Tracleer pueden responder favorablemente después de 4 a 8 semanas adicionales de tratamiento. En el caso de deterioro clínico tardío a pesar del tratamiento con Tracleer (es decir, tras varios meses de tratamiento), el tratamiento deberá re-evaluarse. Algunos pacientes que no responden bien a 125 mg dos veces al día pueden mejorar levemente la capacidad de ejercicio cuando se aumenta a la dosis a 250 mg dos veces al día. Una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio debe realizarse teniendo en cuenta que la toxicidad hepática es dependiente de la dosis.

Discontinuidad del tratamiento.

La experiencia en relación con la interrupción brusca de Tracleer es limitada. No se ha observado evidencia de efecto rebote. Sin embargo, para evitar la aparición de un posible deterioro clínico contraproducente debido a un potencial efecto rebote, debe considerarse la reducción paulatina de la dosis (reduciendo esta a la mitad durante 3 a 7 días). Se recomienda intensificar la vigilancia durante el periodo interrupción. Si se toma la decisión de retirar Tracleer, debe realizarse en forma gradual mientras se introduce un tratamiento alternativo.

Esclerosis sistémica con enfermedad de ulcera digital activa

El tratamiento solamente debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de esclerosis sistémica

El tratamiento con Tracleer debe ser iniciado a una dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas y luego aumentar hasta la dosis de mantenimiento de 125 mg dos veces al día.

Los comprimidos deben tomarse por vía oral a la mañana y a la noche con o sin alimento.

La experiencia en estudios clínicos controlados respecto de esta indicación se limita a 6 meses. La respuesta del paciente al tratamiento y la necesidad de una terapia continuada debe re-evaluarse de manera regular. Debe realizarse una evaluación riesgo/beneficio teniendo en cuenta la toxicidad hepática de Bosentan. No hay datos sobre la seguridad y

BIOTOSCANA FARMA S.A
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA APURACADA
R.N. 193455

Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

1674



eficacia en pacientes menores de 18 años de edad. Los datos cinéticos no se encuentran disponibles para Tracleer en niños con esta enfermedad.

Poblaciones especiales

Dosificación en insuficiencia hepática:

No se necesita ajustar la dosis en pacientes con deterioro leve, (es decir, Child Pugh clase A). Tracleer está contraindicado en pacientes con disfunción hepática moderada a grave.

Dosificación en insuficiencia renal:

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes bajo diálisis.

Dosificación en ancianos:

No se requiere ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años de edad.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al Bosentan o a alguno de los excipientes
- Insuficiencia hepática de moderada a grave, es decir, Child-Pugh Clase B o C, (ver Farmacocinética)
- Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasas (AST) y/o alanina aminotransferasas (ALT), superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad(Ver Advertencias y Precauciones de Empleos)
- Empleo concomitante de ciclosporina A (ver Interacción medicamentosa)
- Embarazo
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable (ver Advertencias/Forma de empleo / Interacciones/ Embarazo/Lactancia)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

No ha sido establecida la eficacia de Tracleer en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave. Debe considerarse la transferencia a un tratamiento que este recomendado para la fase grave de la enfermedad (ej. Epoprostenol) si se deteriora el estado clínico.

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA T.C.N. AMBUL. AHA
M.N. 15.455

Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

674



No se determinó la relación riesgo/beneficio de Bosentan en pacientes en clase funcional I de la OMS para la hipertensión arterial pulmonar.

El tratamiento con Tracleer debe iniciarse solamente si la presión arterial sistólica sistémica es superior a 85 mmHg. Tracleer no ha demostrado tener un efecto beneficioso en cuanto a la curación de úlceras digitales existentes.

Función Hepática

La elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasas y alanina aminotransferasas (AST y/o ALT), asociada con Bosentan, son dosis dependientes. Los cambios en las enzimas hepáticas se producen generalmente durante las primeras 26 primeras semanas del tratamiento (ver Efectos indeseables) aunque también podrían presentarse más tarde. Dicha elevación puede deberse en parte a la inhibición competitiva de la eliminación de las sales biliares de los hepatocitos, aunque otros mecanismos, que no han sido claramente establecidos, estén probablemente, también involucrados en la aparición de esta alteración de la función hepática. No se descartan la acumulación de Bosentan en los hepatocitos, con la consiguiente citólisis que puede provocar daño hepático grave o un mecanismo inmunológico. Aunque los datos son limitados, el riesgo de alteraciones de la función hepática también pueden aumentar cuando se administra simultáneamente medicamentos que inhiban la bomba exportadora de sales biliares (ej. Rifampicina, glibenclamida y ciclosporina A).

Los niveles de aminotransferasas hepáticas deben medirse antes de comenzar el tratamiento y por consiguiente a intervalos mensuales durante el tratamiento con Tracleer. Además, los niveles de aminotransferasas hepáticas deben medirse 2 semanas después de cualquier aumento en la dosis.

BIOTOSCANA FARMA S.A.
M. NICA MARIA BUSTOS
FARMA. SUTTE
DIRECTORA TECN. APODERADA
M.N. 15.259

1674



Recomendaciones en el caso de elevaciones de ALT/AST

Niveles ALT/AST

Recomendaciones para el tratamiento y el monitoreo

$3 \leq 5 \times \text{LSN}$

confirmar mediante otra prueba hepática; si se confirma, reducir la dosis

diaria o suspender el tratamiento y monitorear los niveles de aminotransferasas por lo menos cada 2 semanas. Si los niveles de aminotransferasas regresan a los valores del pre-tratamiento, considerar continuar o re-introducir Tracleer de acuerdo a las condiciones descritas a continuación.

$5 \leq 8 \times \text{LSN}$

Confirmar mediante una prueba hepática, si se confirma interrumpir el tratamiento y monitorear los niveles de aminotransferasas por lo menos cada 2 semanas. Si los niveles de aminotransferasas regresan a los valores del pre-tratamiento, considerar reintroducir Tracleer de acuerdo a las condiciones descritas a continuación.

$8 \times \text{LSN}$

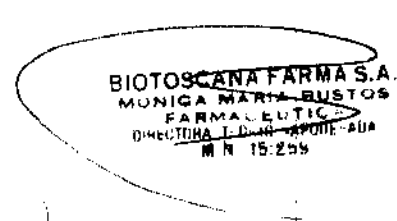
Debe interrumpirse el tratamiento y no debe considerarse al re-inicio de Tracleer.

En caso de síntomas clínicos asociados de lesión hepática, es decir, náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia, aletargamiento o fatiga inusual, síndrome gripal (artralgia, mialgia, fiebre), debe interrumpirse el tratamiento y no debe considerarse el re-inicio de Tracleer.

Re-inicio del tratamiento:

El reinicio del tratamiento con Tracleer debe considerarse solamente si los posibles beneficios del tratamiento con Tracleer superan a los riesgos potenciales y cuando los niveles de aminotransferasas hepáticas están dentro de los valores de pre-tratamiento. Se recomienda el consejo de un hepatólogo. El re-inicio debe seguir las pautas detalladas en la sección de posología y administración.

Los niveles de aminotransferasas deben controlarse dentro de los 3 días tras el re-inicio, luego nuevamente después de 2 semanas, y a partir de entonces de acuerdo a las recomendaciones anteriores LSN: Límite superior de la normalidad.





Concentración de hemoglobina:

Se asoció el tratamiento con Bosentan a una reducción dosis dependientes en la concentración de hemoglobina. En estudios controlados con placebo, las reducciones relacionadas con Bosentan en la concentración de hemoglobina no fueron progresivos, y se estabilizaron después de la primeras 4 -12 semanas de tratamiento. Se recomienda determinar la concentración de hemoglobina antes del inicio del tratamiento, todos los meses durante los primeros 4 meses, y luego trimestralmente. Si se produjera una reducción clínicamente significativa en la concentración de hemoglobina, debe realizarse una evaluación e investigación adicionales para determinar la causa y la necesidad de una tratamiento específico. En el periodo de post comercialización, se han reportado casos de anemia que han requerido transfusión de glóbulos rojos.

Mujeres en edad fértil:

El tratamiento con Tracleer no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil a menos que utilicen un método anticonceptivo fiable y que el resultado de la prueba de embarazo previa al tratamiento sea negativo. o. Antes de iniciar el tratamiento con Tracleer en mujeres de edad fértil debe verificarse la ausencia de embarazo, se debe aconsejar de manera adecuada sobre los métodos anticonceptivos confiables y se debe haber comenzado a utilizar un método anticonceptivo seguro.. Los pacientes y los médicos prescriptores deben tener en cuenta que, debido a potenciales interacciones farmacocinéticas, Tracleer puede hacer que los tratamientos anticonceptivos hormonales no sean eficaces. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil no deben utilizar métodos anticonceptivos hormonales (incluyendo formas orales, inyectables, transdérmicas e implantables) como único método anticonceptivo, si no que deberan usar un método adicional o alternativo confiable de anticoncepción. Si existe alguna duda sobre los consejos que se le deben darse un paciente en particular, se recomienda consultar con un ginecólogo.

Considerando el posible fallo del tratamiento anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con Tracleer y también teniendo en cuenta el riesgo de que se deteriore gravemente la hipertensión pulmonar con el embarazo, se recomienda realizar pruebas de

BIOTOSCANA FARMA S.A
MONICA MARRA-BUSTOS
FARMACEUTIC
DIRECTORA TECNICA-APROBADA
M.N. 19759

Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto



embarazo mensuales durante el tratamiento con Tracleer para permitir una detección precoz del mismo.

Enfermedad pulmonar veno-oclusiva

Se han reportado casos de edema pulmonar asociados al uso de vasodilatadores (principalmente prostaciclina) en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Por consiguiente, se deberá valorar la posibilidad de que exista enfermedad veno-oclusiva pulmonar asociada en aquellos pacientes con HAP que presenten signos de edema pulmonar durante el tratamiento con Tracleer. En el periodo de post-comercialización, se han reportado de manera infrecuente casos de edema pulmonar en pacientes tratados con Tracleer que tienen un diagnóstico sospechado de enfermedad veno-oclusiva pulmonar.

Pacientes con hipertensión pulmonar e insuficiencia ventricular izquierda concomitante

No se ha realizado ningún estudio específico en pacientes con hipertensión pulmonar y disfunción ventricular izquierda, sin embargo, en un estudio clínico controlado con placebo (estudio AC-052-310/302 /ENABLE 1&2/), se trató a 1.611 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) grave (804 con Tracleer y 807 con placebo) durante una media de 1,5 años. En este estudio se observó un aumento de la incidencia de hospitalización, debida a ICC, durante las primeras 4-8 semanas de tratamiento con Tracleer que pudo deberse a retención de líquidos. En este estudio, la retención de líquidos se manifestó en un aumento precoz de peso, así como en un descenso de la concentración de hemoglobina y una elevada incidencia de edema en las extremidades inferiores. Al final del estudio, no se observó ninguna diferencia en el total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, ni en cuanto a mortalidad, entre los pacientes tratados con Tracleer y los tratados con placebo. Por lo tanto, se recomienda vigilar la aparición de signos de retención de líquidos (Ej.: aumento de peso), en especial en aquellos pacientes con disfunción sistólica severa. Si esto ocurriera se recomienda iniciar el tratamiento con diuréticos, o aumentar la dosis de estos. Se recomienda el tratamiento con diuréticos en aquellos pacientes que, con anterioridad al inicio del tratamiento con Tracleer, presente evidencia de retención de líquidos.

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APUDENADA
M.N. 15.288

Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto



Hipertensión arterial pulmonar asociada a infección por VIH:

La experiencia de ensayos clínicos con Tracleer en pacientes con HAP asociada a infección por el VIH que recibían tratamiento con fármacos antirretrovirales es limitada. Un estudio de interacción entre bosentan y lopinavir + ritonavir en individuos sanos mostró un aumento de la concentración plasmática de bosentan con máximos niveles durante los primeros 4 días de tratamiento. Cuando se inicia tratamiento con Tracleer en pacientes que requieren inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, deberá valorarse cuidadosamente la tolerabilidad de Tracleer, especialmente al principio de la fase inicial, en lo relativo a hipotensión y pruebas de función hepática.

No puede excluirse a largo plazo un aumento del riesgo de toxicidad hepática y acontecimientos adversos cuando se utiliza bosentan en combinación con productos medicinales antirretrovirales.

Debido a la potencial aparición de interacciones, relacionadas con el efecto inductor de Bosentan sobre el CYP450, que podrían afectar la eficacia del tratamiento antirretroviral, deberá también monitorizarse cuidadosamente la infección por VIH en estos pacientes.

Uso concomitante con otros medicamentos.

Glibenclamida: Tracleer no debe administrarse de manera concomitante con glibenclamida debido a que existe un mayor riesgo de aumento de las aminotransferasas hepáticas (Ver Interacciones). Debe utilizarse un tratamiento antidiabético alternativo en pacientes en los que este indicado un tratamiento antidiabético

Fluconazol: No se recomienda el empleo concomitante de Tracleer con Fluconazol.(ver Interacciones). Aunque no se ha estudiado esta combinación puede producir una importante elevación de las concentraciones de Bosentan en el plasma.

Rifampicina: No se recomienda la administración concomitante de Tracleer con Rifampicina.

BIOTOSCANA FARMA S.A
M. N. SA MARA A BUSTOS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA T. C. DEL APURIMAC
M. N. 15.254

1874



Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

Debe evitarse la administración concomitante de inhibidores del CYP3A4 y CYP2C9

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Bosentan es un inductor de las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 del citocromo P450 (CYP). Los datos in Vitro también sugieren una inducción del CYP2C9. Por consiguiente, las concentraciones en plasma de sustancias metabolizadas por estas dos isoenzimas disminuirán cuando se administre Tracleer simultáneamente. Será conveniente entonces, tener en cuenta la posibilidad de una disminución de la eficacia de medicamentos que sean metabolizados por estas isoenzimas. Puede ser necesario ajustar la pauta de dosificación de estos productos tras el inicio, cambio de dosis o interrupción del tratamiento, concomitante con Tracleer.

Bosentan es metabolizado por las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4. La inhibición de estas isoenzimas pueden provocar un aumento de la concentración plasmática de Bosentan (ver Ketoconazol). No se ha estudiado la influencia de los inhibidores del CYP2C9 sobre la concentración de Bosentan. La combinación de este tipo de productos debe emplearse con precaución. La administración concomitante con Fluconazol, que inhibe principalmente el CYP2C9, pero en cierta medida también el CYP3A4, podría resultar en una importante elevación de las concentraciones plasmáticas de Bosentan. No se recomienda esta combinación (ver Advertencias/Precauciones de empleo). Por las mismas razones, no se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como el Ketoconazol, Itraconazol y Ritonavir) y en un inhibidor del CYP2C9 (tal como el Voriconazol) junto con Tracleer.

Estudios específicos de interacción han demostrado lo siguiente:

Ciclosporina A: la administración simultánea de Tracleer y ciclosporina A (un inhibidor de la calcineurina) está contraindicada (ver Contraindicaciones). De hecho, cuando se administran simultáneamente, las concentraciones mínimas iniciales de Bosentan fueron aproximadamente unas 30 veces más elevadas que las determinadas después de administrar Bosentan en monoterapia. En el estado estacionario, las concentraciones de Bosentan en plasma fueron de 3 a 4 veces más elevadas que con Bosentan en monoterapia. El mecanismo de esta interacción muy probablemente sea la inhibición por la ciclosporina de



Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

11674



la entrada de bosentan en el hepatocito mediada por proteínas transportadoras. Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina A (un sustrato del CYP3A4) disminuyeron en aproximadamente un 50 %. esto probablemente se debe a la inducción de CYP3A4 por Bosentan.

Tacrolimus, Sirolimus: La administración concomitante de Tacrolimus, o Sirolimus, y Tracleer no han sido estudiadas en el hombre. Sin embargo la administración concomitante de Tacrolimus, o Sirolimus, y Tracleer pueden producir un incremento en las concentraciones plasmáticas de Bosentan, tal como se ha visto con la administración concomitante con ciclosporina A. la administración concomitante de Tracleer puede producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de Tacrolimus y Sirolimus. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Tracleer y Tacrolimus o Sirolimus. En aquellos pacientes en los que sea necesario administrar la combinación se controlará la posible aparición de reacciones adversas relacionadas con Tracleer, así como los niveles de Tacrolimus y Sirolimus en sangre.

Glibenclamida: La administración simultánea de 125 mg de Tracleer dos veces al día durante 5 días, disminuyó las concentraciones plasmáticas de Glibenclamida (un sustrato de CYP3A4) en un 40 %, con una posible disminución significativa del efecto hipoglicemiante. Las concentraciones plasmáticas de Bosentan también disminuyeron en un 29 %. Además, se observó un mayor riesgo de aumento de las aminotransferasas en pacientes tratados con este tratamiento concomitante. Tanto la Glibenclamida como el Bosentan inhiben la bomba exportadora de sales biliares, lo cual podrían explicar la elevación de las aminotransferasas. En relación con esto, no debe emplearse esta combinación (ver Advertencias/Precauciones de Empleo). No se dispone de datos de interacción farmacológica con otra sulfonilureas.

Anticonceptivos hormonales:

La administración concomitante de 125 mg de Tracleer 2 veces al día durante 7 días, con una dosis única de anticonceptivo oral que contenga 1 mg de noretisterona más 35 mcg de etinil estradiol redujo el AUC de la noretisterona y etinil estradiol en un 14 % y 31 % respectivamente. Sin embargo, la disminución de la exposición fue de un 56 % y 66% respectivamente en ciertos sujetos. Por lo tanto, los tratamientos anticonceptivos

BIOTOSCANA FARMA S.A
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA T.C. EXP. N. 15.255
M. N. 15.255

1674



Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

hormonales en monoterapia con independencia de la vía de administración (es decir, forma oral, inyectable, transdérmicas e implantables) no son considerados métodos de anticoncepción confiables.

Warfarina:

La administración simultánea de Bosentan a dosis de 500 mg dos veces al día durante 6 días, redujo las concentraciones plasmáticas de S-warfarina (un sustrato del CYP2C9) y de R-warfarina (un sustrato del CYP3A4) en un 29 % y 38 %, respectivamente. La experiencia clínica de la administración concomitante de Bosentan con Warfarina en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, no produjo cambios clínicos relevantes en el INR (Cociente Normalizado Internacional) o en la dosis de warfarina (valores basales versus finales en los estudios clínicos). Así mismo la frecuencia de cambios en la dosis de warfarina durante los ensayos debido a cambios en el INR, o a consecuencia de reacciones adversas fue similar entre los pacientes tratados con Bosentan y Placebo. No es necesario ajustar la dosis de warfarina u otros anticoagulantes orales similares cuando se inicia el tratamiento con Bosentan, si bien se recomienda intensificar el control de los valores del INR especialmente durante la iniciación de Bosentan y el periodo de incremento de dosis.

Sinvastatina

La administración simultánea de 125 mg de Tracleer, dos veces al día durante 5 días redujo las concentraciones plasmáticas de Sinvastatina (como sustrato del CYP3A4), y de su metabolito activo, el β -hidroxiácido, en un 34 % y 46%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de Bosentan no se vieron afectadas por la administración concomitante de Sinvastatina. Debe valorarse realizar un control de los niveles de colesterol con el consiguiente ajuste de la dosis.

Ketoconazol:

La administración simultánea de 62,5 mg de Tracleer, dos veces al día, y Ketokonazol, un potente inhibidor del CYP3A4, durante 6 días, produjo en un aumento de aproximadamente 2 veces en las concentraciones plasmáticas de Bosentan. No es necesario ajustar la dosis de Tracleer. Aunque no se ha demostrado mediante estudios *in vivo*, se esperan aumentos

BIOTOSCANA FARMA S.A
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA APDIP/ADIP
M.N. 15.255



Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

similares en las concentraciones plasmáticas de Bosentan con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como itraconazol y Ritonavir). No obstante, cuando Tracleer se combina con un inhibidor del CYP3A4, los pacientes con metabolismo disminuido al nivel del CYP2C9 tienen el riesgo de presentar un aumento aun mayor en la concentración plasmática de Bosentan, lo que puede dar lugar a efectos adversos nocivos.

Rifampicina

La administración concomitante en 9 sujetos sanos de 125 mg de Tracleer dos veces al día durante 7 días y Rifampicina, un potente inductor del CYP2C9 y CYP3A4, redujo las concentraciones plasmáticas de Bosentan en un 58 % y esta reducción se pudo lograr en casi el 90% en un caso individual. Se espera una significativa reducción de Bosentan cuando se administra de manera concomitante con Rifampicina. No se dispone de datos sobre otros inductores del CYP2A4, ej: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan, aunque se prevee que la administración concomitante produzca una reducción de la exposición sistémica a Bosentan. No debe excluirse una reducción clínicamente significativa de la eficacia.

Epoprostenol:

Los datos (de carácter limitado) obtenidos en un estudio (AC-052-356, BREATHE-3) en el que 10 pacientes pediátricos recibieron, de forma combinada, Tracleer y Epoprostenol muestran que, tanto tras la administración de dosis únicas como de dosis múltiples, los valores de Cmax y AUC de Bosentan fueron similares en pacientes con o sin infusión continua de epoprostenol (ver farmacodinamia)

Sildenafil:

La administración concomitante de 125 mg de Tracleer dos veces al día (estado estacionario) con 80 mg de sildenafil 3 veces al día (en estado estacionario) administrado de manera concomitante durante 6 días en voluntarios sanos resulto en una reducción del 63 % del AUC del sildenafil y un 50 % de aumento en el AUC del Bosentan. Se recomienda precaución en el caso de administración concomitante.

BIOTOSCANA FARMA S.A
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA APPLICADA
M.N. 15.259

Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

1074



Digoxina:

La administración simultánea de 500 mg de Bosentan, dos veces al día durante 7 días produjo una disminución en el AUC, Cmax y Cmin de digoxina en un 12 %, 9% y 23% respectivamente. El mecanismo de esta interacción puede estar ligado a una inducción de la P-glicoproteína. Es poco probable que esta interacción tenga relevancia clínica.

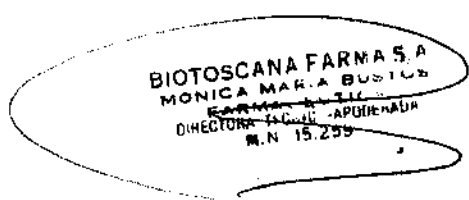
Agentes antirretrovirales:

Lopinavir + Ritonavir (y otros inhibidores de la proteasa potenciados): la administración concomitante con 125 mg de Tracleer dos veces al día y 400+100 mg de Lopinavir + Ritonavir dos veces al día durante 9,5 días en voluntarios sanos, resultó en concentraciones iniciales mínimas de Bosentan a aproximadamente 48 veces superiores a las determinadas tras la administración de sólo Bosentan. En el día 9, las concentraciones plasmáticas de Bosentan fueron de aproximadamente 5 veces superiores a las observadas cuando se administro sólo Bosentan.. Esta interacción se produce probablemente por la inhibición por Ritonavir sobre la captación mediada por proteínas en el hepatocito y sobre el CYP3A4, reduciendo la aclaración de Bosentan. Debera valorarse la tolerabilidad del paciente en Tracleer cuando se administre de manera concomitante con Lopinavir+Ritonavir u otro inhibidor de la proteasa potenciado con Ritonavir.

Tras las administración concomitante de Tracleer durante 9,5 días, las exposiciones plasmáticas a Lopinavir y Ritonavir se redujeron a niveles clínicamente no significativos (en aproximadamente 14 % y 17 % respectivamente). Sin embargo pudo no haberse alcanzado una inducción completa por Bosentan por lo que no se puede excluir una reducción adicional de los inhibidores de la proteasa. Se recomienda un control apropiado del tratamiento del VIH. Se esperan efectos similares sobre otros inhibidores de la proteasa potenciados con Ritonavir

Otros agentes antirretrovirales: Debido a la falta de datos no se puede establecer ninguna recomendación específica con respecto a otros agentes antirretrovirales. Se enfatiza que debido a la marcada hepatotoxicidad de la nevirapina que podría agregarse a la toxicidad hepática de Bosentan, No se recomiendan esta combinación.

Handwritten signature and initials.



EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Estudios realizados en animales han demostrado una toxicidad del Bosentan sobre la funciones productoras (teratogénesis, embriotoxicidad; ver Seguridad pre-clínica). Los datos sobre el uso del Tracleer en mujeres embarazadas son limitados. El riesgo potencial para el ser humano sigue siendo desconocido, , Tracleer está contraindicado en el embarazo

Uso en mujeres en edad fértil:

Antes de iniciar el tratamiento con Tracleer en mujeres de edad fértil, debe verificarse la ausencia de embarazo, se debe aconsejar de manera adecuada sobre los métodos anticonceptivos confiables y debe iniciarse una anticoncepción confiable. Los pacientes y quienes prescriben deben tener en cuenta que, debido a potenciales interacciones farmacocinéticas, Tracleer puede hacer que los anticonceptivos hormonales no sean eficaces. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil no deben utilizar anticonceptivos hormonales (incluyendo formas orales, inyectables, transdérmicas e implantables) como el único método anticonceptivo pero deben usar un método adicional o alternativo confiable de anticoncepción. Si existiera alguna duda sobre los consejos que deben darse a una paciente en particular, se recomienda una consulta con el ginecólogo.

Considerando el posible fallo del tratamiento anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con Tracleer y también teniendo en cuenta el riesgo de que se deteriore gravemente la hipertensión pulmonar, se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Tracleer para permitir una detección prematura de embarazo.

Uso durante la lactancia

Se desconoce si Bosentan se excreta en la leche materna humana. Por consiguiente, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento, de Tracleer.

BIOTOSCANA FARMA S.A
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACÓLOGA
DIRECTORA TÉCNICA - APQUE AD
M.N. 18.858

Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto



EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

No se ha realizado estudios sobre el efecto de Tracleer en cuanto a la capacidad de conducir o usar maquinas. Tracleer puede causar mareos que puede influir en la capacidad de conducir vehículos o manejar maquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

Hallazgos procedentes de estudios controlados con placebo:

En 8 estudios controlados con placebo, 6 de los cuales fueron realizados en indicaciones no relacionadas con hipertensión arterial pulmonar, un total de 677 pacientes recibieron tratamientos con Bosentan a una dosis diaria que osciló entre los 100 mg y los 200 mg, y 288 pacientes fueron tratados con placebos. La duración del tratamiento osciló entre 2 semanas y 6 meses. Las reacciones adversas que aparecieron con mayor frecuencia en los pacientes en los que se administró Bosentan (más del 3 % de los pacientes tratados con Bosentan con una diferencia de $>_2\%$) que en los que recibieron placebo fueron cefalea (15,8% vs 12,8%), rubor facial (6,6% vs 1,7%), trastornos de la función hepática (5,9% vs 2,1%), edema de extremidades inferiores (4,7% vs 1,4%) y anemia (3,4% vs. 1,0%), y todas ellas fueron dosis-dependientes.

Las reacciones adversas/ efectos no deseados se clasificaron según su frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/100.000$). Las categorías de frecuencia no hacen referencia a otros factores, incluyendo la duración variable del estudio condiciones pre-existentes, y las características basales del paciente. Dentro Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

BIOTOSCANA FARMA S.A
MÓNICA MARÍA BUSTOS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA -APODERADA
M.N. 15.259

Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
 TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
 Proyecto de prospecto

1874



Estudios controlados con placebos en HAP primaria (idiopática/familiar) y HAP asociada con enfermedades del tejido conjuntivo.

La tabla a continuación ilustra las reacciones adversas del fármaco, definidas como reacciones adversas reportadas en ≥ 3 % de los pacientes y más frecuentemente con Bosentan (125 y 250 mg 2 veces al día) en tres ensayos controlados con placebo (Bosentan n=258, placebo n=172) en HAP

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones tracto respiratorio	Frecuente	Infección del superior, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio sinusitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Anemia
Trastornos del sistema nervios Frecuente (1), Sincope	Muy frecuente	Cefalea
Trastornos cardíacos	Frecuente	Palpitaciones
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipotensión, rubor
Trastornos Hepatobiliare	Muy frecuente	Prueba anormal de la función hepática

BIOTOSCANA FARMA S.A
 MONICA-MARIA BUSTOS
 FARMA-ÉDITIC
 DIRECTORA T.C. - APOQUEÁN
 M N 15.259

1674



Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

Trastornos músculos esqueléticos Y del tejido conjuntivo	Frecuente	Artralgia
Trastornos generales y condiciones	Muy frecuente	Edema (2), retención de líquido
Del lugar de administración	Frecuente	Dolor de pecho.

- 1- Se reportó cefalea en 15,1 % de los pacientes con Bosentan y 14,5% de los pacientes con placebo.
- 2- Se reportó edema o retención de líquido en 11,6% de los pacientes con Bosentan,y 9,9% de los pacientes con placebo

Las discontinuaciones del tratamiento debido a eventos adversos, durante el estudio clínico en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, a dosis de 125 y 250 mg dos veces al día, tuvieron lugar con la misma frecuencia (5,8%) en pacientes tratados con Bosentan y placebo.

Estudio controlado con placebo en HAP asociado con cardiopatía congénita (BREATHE-5)

El perfil de seguridad de Tracleer en esta población fue similar al observado en los estudios fundamentales en pacientes con HAP. Los eventos adversos que tuvieron lugar en una mayor proporción en pacientes tratados con 62,5 mg de Tracleer dos veces al día durante cuatro semanas, seguido de 125 mg dos veces al día (n=37) que en aquellos tratados con placebo (n=17) incluyeron edema periférico (18,9 % vs 5,9%), cefalea (13,5% vs 11,8%), palpitaciones (10,8% vs 0%), mareos (8,1% vs 5,9%) y dolor de pecho (8,1% vs 0%). Cuatro pacientes interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos, dos (5,4%) en el grupo con Bosentan y dos (11,8%) en el grupo con placebo.

Estudio no controlado en pacientes con HAP asociado a infección por VIH (BREATHE-4)

BIOTOSCANA FARMA S.A
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA T.C. B. CAPRIN AUF.
M. N. 15.254



7 6 7 4

Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

El perfil de seguridad en esta población (n=16) cuando fueron tratados con 62,5 mg de Tracleer dos veces al día durante 4 semanas, seguido de 125 mg dos veces al día fue similar al observado en estudio fundamentales en pacientes con HAP. Los eventos adversos más frecuentes fueron edema periférico (31%), cefalea (19%) función hepática anormal (13%), calambres musculares (13%), retención de líquidos (13%) y vómito (13%). Se observaron anomalías hematológicas (anemia y disminución de recuento de neutrófilos) en algunos pacientes.

Ensayos no controlados en pacientes pediátricos (BREATHE-3; FUTURE1)

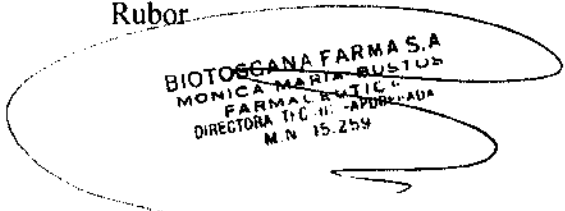
El perfil de seguridad en esta población (BREATHE-3: n=19 2mg/kg de Tracleer dos veces al día, duración del tratamiento de 12 semanas, FUTURE 1: N=36, 2 mg/kg de Tracleer dos veces al día durante 4 semanas seguido de 4 mg/kg dos veces al día, duración de tratamiento 12 semanas) fue similar al observado en ensayos fundamentales en pacientes adultos con HAP. En BREATHE-3, los eventos adversos más frecuentes fueron rubor (21%), cefalea y función hepática anormal (cada uno 16%). En FUTURE -1, los eventos adversos más frecuentes fueron infecciones (33%) y dolor abdominal (19%). No se presentaron casos de elevaciones de las enzimas hepáticas en el estudio FUTURE 1

Estudios controlados con placebo en úlceras digitales

La tabla a continuación ilustra las reacciones adversas definidas como eventos adversos reportados en ≥3 % de los pacientes y más frecuentemente con Bosentan (125 mg dos veces al día) en los dos estudios fundamentales controlados con placebo en úlceras digitales (Bosentan N=175, placebo n=133)

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones	Frecuente	Úlceras cutáneas infectada, infección del tracto urinario
Trastornos de las sangre y del sistema linfático	Frecuente	Anemia, disminución de la hemoglobina
Trastornos vasculares	Frecuente	Rubor

Handwritten signature or initials.



Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

1674



Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Enfermedad por reflujo Gastroesofágico, diarrea,dolor abdominal constipación
Trastornos Hepatobiliares	Muy frecuente	Prueba anormal de función hepática
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Eritema
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Dolor en las extremidades, dolor de espalda
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Muy frecuentes	Edema,retención de liquido

Anomalías en funciones hepáticas

El tratamiento con Bosentan se ha asociado con una elevación dosis dependiente de las aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasas y alanina aminotransferasas. Estas anomalías del análisis hepático fueron observadas generalmente en el curso de las 26 primeras semanas de tratamiento, y normalmente su evolución fue lenta y fueron en su mayoría asintomáticas. En todos los casos los niveles regresaron a los valores previos al tratamiento, sin secuelas, entre pocos días y 9 semanas, bien de manera espontánea o tras reducir las dosis o interrumpir el tratamiento. En el periodo post- Comercialización se han reportado

BIOTOSCANA FARMA S.A
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA APONDERADA
M.N. 15.259

casos raros de cirrosis hepática e insuficiencia hepática. No se ha establecido de manera clara el mecanismo de este evento adverso. Estos aumentos en las aminotransferasas pueden revertir espontáneamente mientras se continua el tratamiento con la dosis de mantenimiento de Tracleer, o después de reducir la dosis aunque puede ser necesaria la interrupción o suspensión del tratamiento.

En los 8 estudios controlados con placebo, 6 de los cuales se realizaron en indicaciones distintas a la hipertensión arterial pulmonar, se observaron elevaciones de los niveles de las aminotransferasas hepáticas en más de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en el 11,2% de los pacientes tratados con Bosentan, comparado con el 1,8% de los pacientes tratados con placebo. En 2 de los 658 (0,3%) pacientes tratados con Bosentan se observaron elevaciones de bilirrubina $>3xLSN$ asociadas con elevación de las aminotransferasas $>3xLSN$. Nueve de los 74 pacientes tratados con Bosentan que mostraban elevaciones de las aminotransferasas hepáticas ($>3xLSN$), también mostraban síntomas tales como dolor abdominal, náuseas, vómitos, fiebre. En estudios en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, la incidencia de elevaciones de las aminotransferasas hepáticas ($>3xLSN$) fue del 12,8% en los tratados con Bosentan (n=257) del 12,3% en los tratados con 125 mg dos veces al día y 14.3% en pacientes tratados con 250 mg dos veces diarias. Se observaron elevaciones de ocho veces los límites superiores de la normalidad en el 3,7 % de pacientes con hipertensión arterial pulmonar tratados con 125 mg dos veces al día y en el 7,1 % de pacientes con hipertensión arterial pulmonar tratados con 250 mg dos veces al día.

En los dos estudios en pacientes con úlceras digitales, la incidencia de elevaciones de las aminotransferasas hepáticas ($>3xLSN$) fue del 11.30% en pacientes tratados con Bosentan (n=168) comparado con 0,8 % de los pacientes tratados con placebo (n=129). Se observaron elevaciones a $>8xLSN$ en 2,4% de los pacientes tratados con Bosentan con úlceras digitales.

Hemoglobina

La disminución media en la concentración de hemoglobina desde el periodo basal hasta la finalización del estudio en pacientes tratados con Bosentan fue de 0,9 g/dl, siendo de 0.1 g/dl en los tratados con placebo



BIOTOSCANA FARMA S.A
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA APROBADA
M.N. 15.259



Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

En ocho estudios controlados con placebo se observó un descenso clínicamente relevante en la hemoglobina (descenso >15% con respecto los valores basales y los valores resultantes <11g/dl) en el 5,6% de los pacientes tratados con Bosentan, comparado con el 2,6% en los pacientes tratados con

placebo. En pacientes con hipertensión arterial pulmonar tratados con dosis de 125⁴ y 250mg dos veces al día

Se observaron descensos clínicamente relevantes de la hemoglobina en el 3,0% y 1,3 % de los pacientes tratados con Bosentan y placebo, respectivamente. En los dos ensayos en pacientes con úlceras digitales, se observó una disminución de los niveles de hemoglobina clínicamente significativas (disminución desde el valor basal que produjo valores de hemoglobina <10 g/dl) en 4,2% de los pacientes tratados con Bosentan (N=167) comparado con el 3,1 % en los pacientes tratados con placebo (N=129). Durante el periodo de post comercialización, se han reportado casos de anemia que requirieron transfusión de glóbulos rojos.

Experiencia post-comercialización:

La mayoría de los eventos adversos reportados durante el periodo de post-comercialización fueron similares a los reportados durante los estudios clínicos.

Las reacciones adversas son clasificadas acorde con la frecuencia utilizando la siguiente convención; muy frecuentes: ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/100.000$).

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: náuseas

Poco frecuente: vómito, dolor abdominal, diarrea

Trastornos Hepatobiliares:

Poco frecuente: elevaciones de las aminotransferasas asociadas con hepatitis y/o ictericia

Rara: cirrosis hepática, insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Poco frecuente: reacciones de hipersensibilidad incluyendo dermatitis, prurito y erupciones cutáneas.

Trastornos en el sistema inmune

BIOTOSCANA FARMA S.A
MÓNICA MARTA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA -APOYADA
M.N. 15.889

Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

11074



Raro: anafilaxis y/o angioedema

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuente: anemia o disminución de la hemoglobina, a veces requiere transfusión de glóbulos rojos

Poco frecuente: trombocitopenia

Durante el periodo de post-comercialización se reportaron casos raros de cirrosis hepática de etiología desconocida después de un tratamiento prolongado con Tracleer en pacientes con múltiples comorbilidades y tratamiento con productos medicinales. También se han reportado casos raros de insuficiencia hepática. Estos casos refuerzan la importancia de un cumplimiento estricto del programa mensual para el monitoreo de la función hepática durante el tratamiento con Tracleer.

SOBREDOSIS

Se ha administrado Bosentan en dosis únicas de hasta 2400 mg a voluntarios sanos y de hasta 2000 mg/día durante 2 meses a pacientes con otra enfermedad distinta a la hipertensión pulmonar. El efecto secundario más común fue cefalea de intensidad leve a moderada. La sobredosis masiva puede resultar en una hipotensión marcada que puede requerir un soporte cardiovascular activo. Durante el periodo de post-comercialización se reporto una sobredosis de 10.000 mg de Bosentan por un paciente masculino adolescente. Presentó síntomas de náuseas, vómito, hipotensión, mareo, sudoración y visión borrosa. Se recupero completamente dentro de las 24 horas con soporte de presión arterial. **Nota: Bosentan no se elimina a través de la diálisis.**

SEGURIDAD PRE CLÍNICA

Un estudio de carcinogénesis con una duración de 2 años en ratones mostró un mayor incremento de la incidencia combinada de carcinomas y adenomas hepatocelulares en machos, pero no en hembras, a concentraciones plasmáticas entre 2 a 4 veces las concentraciones alcanzadas a dosis terapéuticas en el ser humano. En ratas, la administración oral de Bosentan durante 2 años produjo un pequeño aumento significativo en la incidencia combinada de carcinomas y adenomas de células foliculares de tiroides en machos, pero no en hembras, a concentraciones plasmáticas de entre 9 a 14 veces las concentraciones plasmáticas alcanzadas a dosis terapéuticas en el ser humano. Las pruebas

BIOTOSCANA FARMA S.A
MÓNICA MARTA BUSTOS
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA-APROBADA
M.N. 15.254

Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

71674



de gen toxicidad con Bosentan fueron negativas. En ratas, se observo evidencia de efectos moderados de Bosentan sobre el equilibrio hormonal tiroideo. Sin embargo, no hubo evidencia de que Bosentan afectara la función tiroidea (tiroxina, TSH) en el ser humano.

Se desconoce el efecto de Bosentan sobre la función mitocondrial.

Bosentan ha demostrado ser teratógeno en ratas a niveles plasmáticos superiores a 1,5 veces las concentraciones plasmáticas alcanzadas a las dosis terapéuticas en humanos. Los efectos teratógenos, entre los que se incluyen malformaciones de cabeza, cara y grandes vasos, fueron dosis-dependientes. La similitud de malformaciones observadas con otros antagonistas de los receptores de la ET, así como en ratones carentes de ET "Endothelin Knockout" indica un efecto de clase. Deberán adoptarse las precauciones adecuadas en mujeres en edad fértil.

En estudios de fertilidad en ratas macho y hembra a concentraciones plasmáticas entre 21 y 43 veces, respectivamente, las esperadas a dosis terapéuticas en humanos, no se observaron efectos adversos en el recuento, movilidad y viabilidad de los espermatozoides, ni sobre el apareamiento o fertilidad, así como tampoco se observaron efectos adversos en el desarrollo del embrión previo a la implantación o sobre la implantación

PRESENTACIONES

Comprimidos de 62,5 mg recubiertos con película, redondas, biconvexas, de color anaranjado-blanco, con identificación en relieve que dice "62,5", Envases conteniendo 14,56,60 y 112 tabletas de 62,5 mg.

Comprimidos de 125 mg recubiertos con una película, redondos, , biconvexas, de color anaranjado-blanco, con identificación en relieve que dice "125", Envases conteniendo 56,60 y 112 tabletas de 125 mg.

CONDICIONES DE CONSERVACION

No conservar a temperatura superior a 30° C

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase

Mantener fuera del alcance de los niños

BIOTOSCANA FARMA S.A
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA ARDENADA
M.N. 18.209

Laboratorio: BIOTOSCANA FARMA S.A
TRACLEER BOSENTAN-Comprimidos recubiertos-oral
Proyecto de prospecto

1674



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud N° 55028

PRESCRIPCION/DISPENSACION

Medicamento sometido a prescripción hospitalaria. Solo pueden prescribir el medicamento los especialistas y/o los servicios especializados en neumología, cardiología o medicina interna. El medicamento necesita una vigilancia especial durante el tratamiento.

TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

Actelion Registration Ltd.
BSI Bulding 13, floor
389 Chiswick High Road
Londres W4 4AL
Reino Unido

RESPONSABLE DE LA FABRICACION

-Toronto Region Operations 2100 Syntex Court
Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canada
-Wulfing Pharma GmbH
Bethelner Lands Strasse 18
31018 Cronau, Alemania

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR

Biotoscana Farma S.A
Av. Arturo Illia 668, Villa Sarmiento, Pcia. De Bs As.
Directora Técnica: Farm: Mónica Bustos MN 15259