



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2892

BUENOS AIRES, 22 MAY 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002588-12-1 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, 62,5 mg - 125 mg, 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.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº

2892

Que a fojas 226 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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:

J. ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada TRACLEER / BOSENTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 62,5 mg - 125 mg, aprobada por Certificado Nº 55.028 y Disposición Nº 2798/09, propiedad de la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 50 a 124.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2798/09 los prospectos autorizados por las fojas 50 a 74 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

B



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2892

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.028 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002588-12-1

DISPOSICION N°

Dr. OTTO-A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

2892



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2892**..... 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, 62,5 mg – 125 mg.-

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° 1674/10.-	Prospectos de fs. 50 a 124, corresponde desglosar de fs. 50 a 74.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

22 MAY 2012

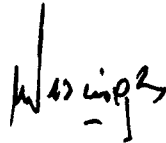
55.028 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes
de.....



Expediente Nº 1-0047-0000-002588-12-1

DISPOSICIÓN Nº

2892

js


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



BIOTOSCANA
ARGENTINA



PROYECTO DE PROSPECTO

TRACLEER BOSENTAN

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 62,5 y 125 mg / VIA ORAL

Industria Alemana/Canadiense

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 62,5 y 125 mg

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

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

EXCIPIENTES (Comunes):

Núcleo del comprimido: Almidón de maíz, almidón pre gelatinizado, glicolato sódico de almidón, povidona, dibehenato de glicerol, estearato de magnesio; Cubierta pelicular: hipromelosa, triacetato de glicerol, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), etilcelulosa.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) del grupo I de la OMS en pacientes de clases funcionales II-IV de la OMS para mejorar la capacidad de ejercicio y síntomas.

Tracleer está indicado también para reducir el número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica y con 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 proinflamatoria. Estos efectos están mediados por la unión de la endotelina a los receptores ET_A y ET_B.


BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICO-APODERADA
M.N. 15.259



2892
BIOTOSCANA
ARGENTINA



situados en las células 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, la esclerodermia, la insuficiencia cardíaca aguda y crónica, la isquemia miocárdica, la hipertensión sistémica y la 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.

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, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en 32 (estudios AC-052-351) y 213 (estudio AC-052-352 [BREATHE-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 estuviese recibiendo el paciente y que podría incluir una combinación de anticoagulantes, vasodilatadores (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 de valoración primario de cada estudio fue el cambio en 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) medida en el



BIOTOSCANA
ARGENTINA



2892

criterio de valoración primario respectivamente. Las diferencias entre los grupos a los que se administró 125 mg dos veces al día o 250 mg dos veces al día no fueron estadísticamente significativas, pero se observó una tendencia hacia una mejoría de la capacidad de ejercicio en el grupo tratado con los 250 mg dos veces al día.

La mejoría en 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 respuesta 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 evidenció que a la 8^{va} semana, 66 pacientes habían mejorado, 22 estaban 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 hemodinámicos invasivos en el primer estudio. El tratamiento con Tracleer provocó un aumento significativo del índice cardíaco 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 basalmente 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 placebo). 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 placebo. 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 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (AC-052-364; [EARLY]) 185 pacientes con HAP en clase funcional II de la OMS (con una distancia basal media en la prueba de marcha de los 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 estaban recibiendo una dosis estable de sildenafil ($n=29$). Los criterios de valoración co-primarios fueron el porcentaje de cambio respecto del valor basal en la resistencia vascular pulmonar y el cambio respecto del valor basal de la



2892

BIOTOSCANA
ARGENTINA

distancia recorrida en los 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=80)	placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Basal (BL); MEDIA (sd)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Cambio de BL; media (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Efecto del tratamiento	-22,6%		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 período de estudio doble ciego de 6 meses, por lo tanto no se puede sacar conclusión alguna sobre la supervivencia.

En un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, 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 al día durante 4 semanas, luego 125 mg dos veces al día durante 12 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 empeoró 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 bidireccional intracardiaco). Al cabo de 16 semanas, el incremento medio corregido con placebo en la distancia recorrida en la prueba de marcha de los 6 minutos fue de 53 metros (p=0,0079) reflejando una mejoría en la capacidad de ejercicio.



BIOTOSCANA
ARGENTINA



Se realizó un estudio multicéntrico, abierto no comparativo (AC-052-362, BREATHE-4) en 16 pacientes con HAP asociada a infección por VIH en clase funcional III de la OMS. Los pacientes fueron tratados con 62,5 mg 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 los 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.

Indice de supervivencia a largo plazo en hipertensión arterial pulmonar

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 $1,9 \pm 0,7$ años (min: 0,1, max 3,3 años) y los pacientes fueron observados por una media de $2,0 \pm 0,6$ 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 subgrupo de pacientes con HAP secundaria a la esclerosis sistémica. Las estimaciones pueden haber sido influenciadas por el inicio de tratamiento con epoprostenol en 43/235 pacientes.

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 en 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 el momento de la inclusión en el estudio, la mitad de los pacientes de cada uno de los grupos estaba 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 el 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 comparar con los datos basales, el incremento promedio del índice cardíaco fue de 0,5 L/min/m², la disminución media de la presión arterial fue de 8 mmHg y la disminución media de la resistencia vascular



BIOTOSCANA
ARGENTINA

2892



pulmonar fue de $389 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$. 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 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de grupos paralelos de Tracleer ($n=22$) versus placebo ($n=11$) en 33 pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa que recibían tratamiento concomitante con 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 aleatorizados, 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 con úlcera digital activa (tanto úlceras digitales activas como antecedentes de úlceras digitales durante el último año)

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-052-401 y de 24 semanas en el estudio AC-052-331.

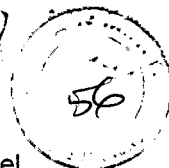
Se permitió continuar con tratamientos iniciados previamente para la esclerosis sistémica y úlceras digitales si permanecían constantes por lo menos durante 1 mes previo al inicio del tratamiento y durante el período de doble ciego del estudio.

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 las 16 semanas de tratamiento doble ciego, los pacientes en el grupo con Bosentan desarrollaron una media de 1,4 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

BIOTOSCANA FARMA
MONICA MARIA RUS
FARMACEUTICO
DIRECTORA TECNICO-APRO
M.N. 15.259



2892
BIOTOSCANA
ARGENTINA



probable que los pacientes con Bosentan desarrollaren 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 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, C_{max} 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 período 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 determinó 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.

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.

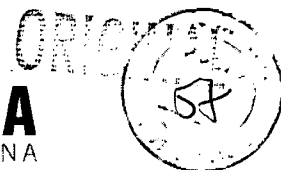
Esta disminución probablemente se debe a la autoinducción de las enzimas hepáticas involucradas en el metabolismo de Bosentan. El equilibrio se alcanza en un plazo de 3 a 5 días.

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

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICO-APODERADA
M.N. 15.259



BIOTOSCANA
ARGENTINA



Bosentan posee tres metabolitos, de los cuales sólo uno es farmacológicamente activo. Este metabolito se excreta principalmente inalterado por vía biliar. En pacientes adultos, la exposición al metabolito activo es mayor que en sujetos sanos. La exposición al metabolito 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 estudiadas (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 farmacocinético de Bosentan no parece estar influenciado de manera significativa en adultos por el sexo, el peso corporal, la raza y la edad.

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 auto inductoras 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 dos veces al día fueron de 3496 (49), 5428 (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 dos veces por día. 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.

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

No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 2 años.

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 altos, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática



BIOTOSCANA
ARGENTINA

ORIGINAL
58

2892

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)

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 recubiertos de 62,5 mg y 125 mg se administraran por vía oral por la mañana y por la noche, con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos deben tragarse enteros con agua.

Hipertensión arterial pulmonar

El tratamiento debe solamente ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

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.

Uso en niños y jóvenes

No ha habido estudios adecuados sobre la eficacia y seguridad en pacientes menores de 12 años.

El siguiente esquema de dosis fue usado en el ensayo AC-052-356 (BREATHE-3):

Peso corporal (kg)	Dosis inicial (4 semanas)	Dosis de mantenimiento
$10 \leq x \leq 20$	1 x día 31.25 mg*	2 x día 31.25 mg
$20 < x \leq 40$	2 x día 31.25 mg*	2 x día 62.5 mg
>40 kg	2 x día 62.5 mg	2 x día 125 mg

* La dosis de 31.25 mg fue obtenida del comprimido recubierto de 62.5 no divisible usando un partidor de comprimidos. Sin embargo no hay datos sobre el contenido de sustancia activa en el comprimido divididos por la mitad.

El ensayo fue diseñado para determinar la farmacocinética en niños. Sin embargo, el número de pacientes en cada grupo de dosis fue demasiado bajo para establecer el óptimo régimen de dosis para

Ro

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICO-APODERADA
M.N.-15.259



BIOTOSCANA
ARGENTINA



pacientes menores de 12 años. Los resultados de farmacocinética mostraron la biodisponibilidad sistémica fue más baja que en los adultos con hipertensión pulmonar, lo cual podría conducir a una subóptima actividad en el sistema vascular pulmonar (ver sección "Propiedades farmacocinéticas"). En la actualidad no hay datos adecuados sobre los cambios en la hemodinámica en niños. No hay datos para niños menores de 3 años

2892

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 período de 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 continuar con la terapia 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 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:

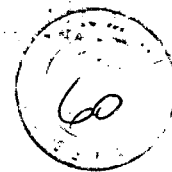
No se necesita ajustar la dosis en pacientes con deterioro leve, (es decir, Child Pugh clase A) (ver "Farmacocinética"). Tracleer está contraindicado en pacientes con disfunción hepática moderada a grave.

PS

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICO-APODERADA
M.N. 15.259



2892
BIOTOSCANA
ARGENTINA



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 (Ver "Farmacocinética").

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 aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad (Ver Advertencias y Precauciones de Empleo)
- 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

La eficacia de Tracleer no ha sido establecida en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave. Deberá considerarse el cambio a un tratamiento que esté recomendado en la fase grave de la enfermedad (ej., epoprostenol) si empeora la condición clínica.

No se ha establecido 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 aminotransferasa y alanina aminotransferasa (AST y/o ALT), asociada con Bosentan, es dosis-dependiente. Los cambios en las enzimas hepáticas se producen generalmente durante las primeras 26 primeras semanas del tratamiento (ver Reacciones Adversas) aunque también podrían presentarse más tarde. Dicha elevación



BIOTOSCANA
ARGENTINA

ORIGINAL
2892

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 puede aumentar cuando se administran simultáneamente medicamentos que inhiban la bomba exportadora de sales biliares (BSEP) p.ej., rifampicina, glibenclamida y ciclosporina A. (Ver Contraindicaciones e Interacciones). Pero la disponibilidad de datos es limitada.

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

Recomendaciones en el caso de elevaciones de ALT/AST

Niveles ALT/AST

Recomendaciones para el tratamiento y el monitoreo

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

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 pre-tratamiento, considerar continuar o re-introducir Tracleer de acuerdo a las condiciones descritas a continuación.

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

Confirmar mediante una nueva 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 pre-tratamiento, considerar reintroducir Tracleer de acuerdo a las condiciones descritas a continuación.

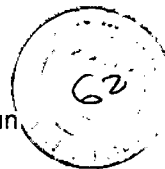
>8 $\times \text{LSN}$

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

En caso de síntomas clínicos asociados a 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/continuación del tratamiento con Tracleer debe considerarse solamente si los posibles beneficios del tratamiento con Tracleer superan los riesgos potenciales y cuando los niveles de



aminotransferasas hepáticas están dentro de los valores 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-dependiente en la concentración de hemoglobina. En estudios controlados con placebo, las reducciones relacionadas con Bosentan en la concentración de hemoglobina no fueron progresivas, 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 un tratamiento específico. En el período de post comercialización, se han reportado casos de anemia que han requerido transfusión de glóbulos rojos (Ver Reacciones Adversas).

Mujeres en edad fértil:

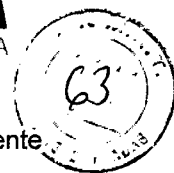
El tratamiento con Tracleer no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil a menos que utilicen un método anticonceptivo fiable y que el resultado de la prueba de embarazo previa al tratamiento sea negativo. Antes de iniciar el tratamiento con Tracleer en mujeres de edad fértil debe verificarse la ausencia 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 deberán 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 embarazo mensuales durante el tratamiento con Tracleer para permitir una detección precoz del mismo.



BIOTOSCANA
ARGENTINA
2892

ORIGINAL



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 período post comercialización existen reportes aislados de algunos casos de edema pulmonar en pacientes tratados con Tracleer en los que se sospecha la existencia de enfermedad pulmonar veno-oclusiva.

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-052-301/302 [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. 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, presenten evidencia de retención de líquidos.

Hipertensión arterial pulmonar asociada a infección por VIH:

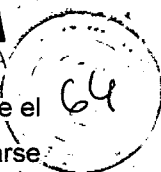
La experiencia de ensayos clínicos con Tracleer en pacientes con HAP asociada a infección por el VIH que recibían tratamiento con fármacos antirretrovirales es limitada. Un estudio de interacción entre bosentan y lopinavir + ritonavir en individuos sanos mostró un aumento de la concentración plasmática 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.

BIOTOSCANA FARMAS S.A.
MONICA MARIA BUSTO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICO-APODER.
M.N. 15.269



BIOTOSCANA
ARGENTINA



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.

28921

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.

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 CYP2C19. 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 puede 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

Rb

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICO-APODERADA
M.N. 15.259



BIOTOSCANA
ARGENTINA



Ketoconazol, Itraconazol y Ritonavir) y de un inhibidor del CYP2C9 (tal como el Voriconazol) junto con Tracleer.

2892

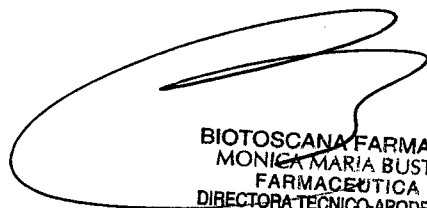
Estudios específicos de interacción han demostrado lo siguiente:

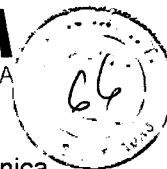
Ciclosporina A: la administración simultánea de Tracleer y ciclosporina A (un inhibidor de la calcineurina) está contraindicada (ver Contraindicaciones). De hecho, cuando se administran simultáneamente, las concentraciones mínimas iniciales de Bosentan fueron aproximadamente unas 30 veces más elevadas 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 se desconoce, pero muy probablemente sea la inhibición por la ciclosporina de 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 hipoglucemiante. 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 esta combinación. 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 y precauciones de empleo). No se dispone de datos de interacción farmacológica con otra sulfonilureas.

R


BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICO-APODERADA
M.N. 15.259

**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 etinilestradiol redujo el AUC de la noretisterona y etinilestradiol 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 hormonales en monoterapia independientemente de la vía de administración (es decir, vía oral, inyectable, transdérmica, vaginal e implantable) no son considerados métodos de anticoncepción confiables.

2892

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 bajo tratamiento con Warfarina, no produjo cambios clínicos relevantes en el RIN (Relación Normalizada 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 RIN, 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 RIN especialmente durante la iniciación de Bosentan y el período de incremento de dosis.

Simvastatina

La administración simultánea de 125 mg de Tracleer, dos veces al día durante 5 días redujo las concentraciones plasmáticas de Simvastatina (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 Simvastatina. 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, resultó 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 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 metabolizadores

B



BIOTOSCANA
ARGENTINA

ORIGINAL



pobres del CYP2C9 están en riesgo de presentar un aumento aún mayor en la concentración plasmática de Bosentan, lo que puede dar lugar a efectos adversos nocivos.

2892

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 del efecto 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 C_{max} 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 resultó 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. No se considera necesario adecuar la dosis de Tracleer.

Digoxina:

La administración simultánea de 500 mg de Bosentan, dos veces al día durante 7 días produjo una disminución en el AUC, C_{max} y C_{min} 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 aproximadamente



BIOTOSCANA
ARGENTINA



2892

48 veces superiores a las determinadas tras la administración de Bosentan solo. En el día 9, las concentraciones plasmáticas de Bosentan fueron de aproximadamente 5 veces superiores a las observadas cuando se administró Bosentan solo. Esta interacción se produce probablemente a la inhibición por Ritonavir sobre la captación mediada por proteínas en el hepatocito y sobre el CYP3A4, reduciendo la aclaramiento 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 la 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. En los casos de administración concomitante de Tracleer con lopinavir + ritonavir u otra terapia con inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir, se debería controlar la tolerancia de Tracleer y la terapia contra el VIH (Ver Advertencias y precauciones de empleo). 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.

EMBARAZO Y LACTANCIA

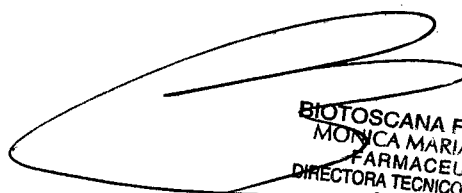
Embarazo

Estudios realizados en animales han demostrado una toxicidad del Bosentan sobre la funciones reproductoras (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 (Ver contraindicaciones).

Uso en mujeres en edad fértil:

Antes de iniciar el tratamiento con Tracleer en mujeres en 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 (Ver Interacciones). Por lo tanto, las mujeres en edad fértil no deben utilizar anticonceptivos hormonales (incluyendo formas orales, inyectables, transdérmicas, vaginales e implantables) como el único método anticonceptivo, sino que deben usar un método adicional o

RJ


BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICO-APODERADA
M.N. 15.259



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 anticonceptivo hormonal 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 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 a lactancia durante el tratamiento con Tracleer.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

No se han 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:

En 20 ensayos controlados frente a placebo, realizados en diversas indicaciones terapéuticas, se trató a un total de 2486 pacientes con bosentan a dosis diarias entre 100 mg y 2000 mg y a 1838 pacientes con placebo. La duración media del tratamiento fue de 45 semanas. Las reacciones adversas que se comunicaron con mayor frecuencia (afectando al menos a el 1% de los pacientes con bosentan y con una frecuencia al menos un 0,5% más que con placebo) fueron cefalea (11,5% vs 9,8%), edema/retención de líquidos (13,2% vs 10,9%), trastornos de la función hepática (10,9% vs 4,6%) y anemia/disminución de la hemoglobina (9,9% vs 4,9%).

El tratamiento con bosentan se ha asociado con elevaciones dosis-dependientes de las aminotransferasas hepáticas y descensos en la concentración de hemoglobina (Advertencias y precauciones de empleo).

Las reacciones adversas / efectos no deseados en 20 ensayos con bosentan, controlados con placebo, 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 ($< 1/10.000$). La información de la experiencia post-autorización se presenta en *cursiva*, con las categorías de frecuencia basadas en la tasa de notificaciones para bosentan en los 20 ensayos controlados con placebo.

Rb



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. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las reacciones adversas entre los datos globales y las indicaciones aprobadas.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Frecuentes	Anemia, disminución de la hemoglobina, (Advertencias y precauciones de empleo)
	Desconocida ¹	Anemia o disminución de la hemoglobina requiriendo transfusión de eritrocitos
	Poco frecuentes	Trombocitopenia
	Poco frecuentes	Neutropenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmune	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad, (incluyendo dermatitis, prurito y erupción cutánea) ²
	Raras	Anafilaxia y/o angioedema
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea ³
	Frecuentes	Sincope ⁴
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Palpitaciones ⁴
Trastornos vasculares	Frecuentes	Rubor facial
	Frecuentes	Hipotensión ⁴
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Enfermedad por reflujo gastroesofágico Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Pruebas de función hepática anormales, (Advertencias y precauciones de empleo)
	Poco frecuentes	Elevación de Aminotransferasa asociada con hepatitis e ictericia (Advertencias y precauciones de empleo)
	Raras	Cirrosis hepática, insuficiencia hepática
Trastornos subcutáneos y de la piel	Frecuentes	Eritema
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.	Muy frecuentes	Edema, retención de líquidos ⁵

¹ La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

² Las reacciones de hipersensibilidad se registraron en el 9,9% de los pacientes con bosentan y el 9,1% de los pacientes tratados con placebo.

³ El dolor de cabeza se informó en el 11,5% de los pacientes con bosentan y el 9,8% de los pacientes tratados con placebo.

⁴ Este tipo de reacciones también pueden estar relacionados con la enfermedad subyacente.

⁵ El edema o retención de líquidos se informó en el 13,2% de los pacientes con bosentan y el 10,9% de los pacientes tratados con placebo.

El periodo post-comercialización se notificaron casos raros de cirrosis hepática inexplicada tras tratamiento prolongado con Tracleer en pacientes con múltiples co-morbilidades y terapias con



289021011
BIOTOSCANA
ARGENTINA



medicamentos. También se han notificado casos raros de insuficiencia hepática. Estos casos refuerzan la importancia de un cumplimiento estricto del programa de monitorización mensual de la función hepática durante todo el tratamiento con Tracleer (Advertencias y precauciones de empleo).

Ensayos no controlados en pacientes pediátricos con HAP (BREATHE-3)

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,) 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%).

Alteraciones analíticas

Anomalías en funciones hepáticas

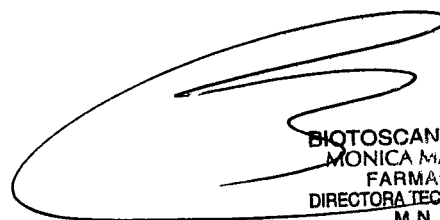
Durante el desarrollo clínico, elevaciones dosis-dependientes de las aminotransferasas hepáticas se produjeron generalmente en las 26 primeras semanas de tratamiento, se desarrollaron de manera por lo general paulatina y fueron en su mayoría asintomáticas. En el período post-comercialización, se han notificado casos raros de cirrosis hepática e insuficiencia hepática.

No está claro el mecanismo por el que aparece este efecto adverso. Estos aumentos en las aminotransferasas pueden revertir espontáneamente mientras se continúa 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 (Advertencias y precauciones de empleo).

En los 20 ensayos controlados con placebo se observaron elevaciones de los niveles de las aminotransferasas hepáticas de 3 veces el límite superior de la normalidad (ULN) en el 11,2% de los pacientes tratados con bosentan, comparado con el 2,4% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron elevaciones $\geq 8 \times \text{ULN}$ en el 3,6% de los pacientes tratados con bosentan y el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Las elevaciones de las aminotransferasas se asociaron con elevación de la bilirrubina ($\geq 2 \times \text{ULN}$) sin evidencia de obstrucción biliar en el 0,2% (5 pacientes) con bosentan y el 0,3% (6 pacientes) con placebo.

Hemoglobina

Se notificó un descenso medio en la concentración de hemoglobina por debajo de 10g/dL desde el período basal hasta la finalización del estudio en el 8,0% de los pacientes tratados con bosentan y del 3,9% en los tratados con placebo (Advertencias y precauciones de empleo).


BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA-APTO
M.N. 15.259



2892
BIOTOSCANA
ARGENTINA

ORIGINAL



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 período de post-comercialización se reportó una sobredosis de 10.000 mg de Bosentan por un paciente masculino adolescente. Presentó náuseas, vómitos, 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.**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247
- Hospital A Posadas (011) 4654-6648/6658/7777

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 de genotoxicidad con Bosentan fueron negativas. En ratas, se observó evidencia de efectos discretos 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. (Ver Contraindicaciones, Embarazo / Lactancia)

R.

BIOTOSCANA FARMA S.A.
MONICA MARIA BUSTOS
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICO-APODERADA
M.N. 15.259



BIOTOSCANA
ARGENTINA



2892

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, redondos, biconvexos, de color anaranjado-blanco, con identificación grabada que dice "62,5", Envases conteniendo 56, 60 y 112 comprimidos recubiertos de 62,5 mg.

Comprimidos de 125 mg recubiertos con una película, ovalados, biconvexos, de color anaranjado-blanco, con identificación grabada que dice "125", Envases conteniendo 56, 60 y 112 comprimidos recubiertos de 125 mg.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

CONDICIONES DE CONSERVACION

Comprimidos recubiertos: 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.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud N° 55028

PRESCRIPCION/DISPENSACION

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 Pharmaceuticals Ltd.,
Gewerbestrasse 16,
4123 Allschwil.
Suiza

B

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



BIOTOSCANA
ARGENTINA



2892

RESPONSABLE DE LA FABRICACION

- Patheon Inc.
2100 Syntex Court, Mississauga,
Ontario, L5N 7K9, Canada
- Haupt Pharma GmbH
Bethelner Landstrasse 18
31018 Gronau, 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.

Rm

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