



"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° : **10302**

BUENOS AIRES, **15 SET. 2016**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009746-16-9 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 / BOSENTAN MONOHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BOSENTAN MONOHIDRATO 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

de

Si

VP



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

DISPOSICIÓN N° 10302

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL 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 / BOSENTAN MONOHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BOSENTAN MONOHIDRATO 62,5 mg – 125 mg, aprobada por Certificado N° 55.028 y Disposición N° 2798/09, propiedad de la firma BIOTOSCANA FARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 4 a 96.

VP

S
A



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

DISPOSICIÓN N° 10302

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2798/09 los prospectos autorizados por las fojas 4 a 34, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán 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.


ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009746-16-9

DISPOSICIÓN N°

10302

Jfs

VP
S

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....1.0.3.0.2 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 / BOSENTAN MONOHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, BOSENTAN MONOHIDRATO 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° 2892/12.	Prospectos de fs. 4 a 96, corresponde desglosar de fs. 4 a 34.-

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

VP [Handwritten signature]

[Handwritten signature]



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"


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

Autorización N° 55.028 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días....., del mes de **15 SET. 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-009746-16-9

DISPOSICIÓN N° **10302**

Jfs


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

15 SET. 2016



10302

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 mg

Bosentan monohidrato equivalente a 62,5 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
Óxido de hierro amarillo (E172) 0,007 mg
Óxido de hierro rojo (E172)..... 0,002 mg
Etilcelulosa 0,520 mg

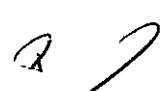
COMPOSICIÓN DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE 125 mg

Bosentan monohidrato equivalente a 125 mg

EXCIPIENTES (Comunes)

Núcleo del comprimido:

Almidón de maíz 13,918 mg
Almidón pre gelatinizado..... 6,250 mg
Glicolato sódico de almidón 7,500 mg
Povidona 1,650 mg


Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

Dibehenato de glicerilo	4,950 mg
Estearato de magnesio	1,650 mg
Cubierta pelicular:	
Hipromelosa	2,340 mg
Triacetato de glicerol.....	0,300 mg
Talco	1,080 mg
Dióxido de titanio (E171).....	1,486 mg
Óxido de hierro amarillo (E172).....	0,011 mg
Óxido de hierro rojo (E172).....	0,003 mg
Etilcelulosa	0,780 mg

ACCION TERAPÉUTICA

Código ATC: C02KX01

INDICACIONES Y USO

Tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes de clase funcional II-IV de la OMS.

Reducción del número de nuevas ulceraciones digitales en pacientes con esclerosis sistémica con enfermedad de ulceración digital activa.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción/acción farmacológica

Bosentan es un antagonista dual de los receptores de la endotelina (ERA) con una afinidad tanto a los ET_A como a los ET_B. Bosentan disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica, dando lugar a un aumento del gasto cardíaco sin aumentar 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 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, incluidas la hipertensión arterial pulmonar, esclerodermia, insuficiencia cardíaca aguda y crónica, isquemia miocárdica, hipertensión sistémica y aterosclerosis, lo cual sugiere 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.

Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

Bosentan compete con la unión de la Endotelina (ET) a ambos receptores ET_A y ET_B , con una afinidad algo más elevada 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.

Farmacocinética

Existen datos farmacocinéticos de dosis administradas por la vía oral e intravenosa en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar.

Bosentan muestra en adultos sanos una farmacocinética dependiente de la dosis y el tiempo. 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 los 500 mg. Ante dosis orales más elevadas, C_{max} y AUC aumentan menos que en proporción a las dosis.

Absorción

En voluntarios sanos, con una dosis oral de 125 mg la biodisponibilidad absoluta de Bosentan es aproximadamente del 50%, y no se ve afectada por los alimentos. Con esta dosificación se alcanzan concentraciones de plasma máximas en un período de 3 a 5 horas.

Distribución

Bosentan se fija en gran medida (>98%) a las proteínas de plasma, principalmente a la albúmina. Bosentan no penetra en los eritrocitos. El volumen de distribución (V_{ss}) de unos 18 litros se fijó tras una dosis intravenosa de 250 mg.

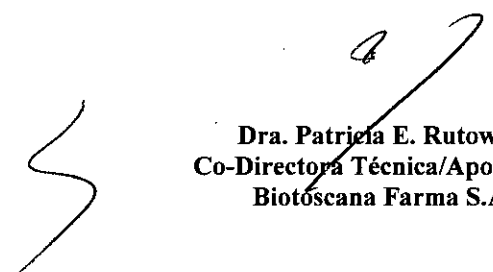
Metabolismo y eliminación

Después de una dosis intravenosa única de 250 mg, el aclaramiento fue de aprox. 9 l/h. La media de duración de la eliminación terminal ($t_{1/2}$) es de 5,4 h.

Después de la administración de dosis múltiples, las concentraciones plasmáticas disminuyen paulatinamente a 50%-65% después de la administración de la dosis única. Esta disminución se debe probablemente a la autoinducción de las enzimas hepáticas involucradas en su metabolismo. El equilibrio estacionario se alcanza en un plazo de 3 a 5 días.

Bosentan es eliminado por excreción biliar después de su metabolismo hepático por las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9 del citocromo P450. Menos del 3% de la dosis oral administrada se encuentra en la orina.

Bosentan forma tres metabolitos, de los cuales sólo uno es farmacológicamente activo y puede incrementar el efecto de Bosentan en hasta un 20%. Bosentan es un inductor del CYP2C9 y CYP3A4.


Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

y posiblemente también del CYP2C19 y la P-glicoproteína. *In Vitro*, Bosentan inhibe la exportadora de sales biliares en cultivos de hepatocitos.

Datos *In Vitro* han demostrado que el 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 las concentraciones de plasma de fármacos metabolizados por estas isoenzimas

Farmacocinética en poblaciones especiales.

Sexo, peso corporal, raza, edad

En relación con el intervalo estudiado para cada variable, no se espera que la farmacocinética de Bosentan en adultos se vea influida de forma relevante por el sexo, peso corporal, raza, u edad.

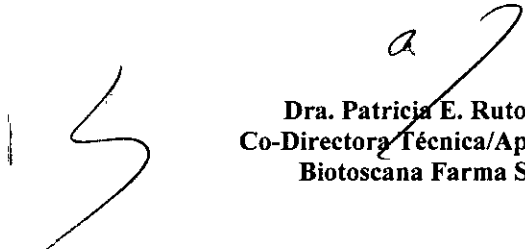
Niños y adolescentes

La farmacocinética en pacientes pediátricos se ha investigado a través de 4 ensayos clínicos (BREATHE 3, FUTURE 1, FUTURE 2 Y FUTURE 4. Debido a los pocos datos en niños menores de 2 años, la farmacocinética sigue sin poder caracterizarse bien para esta franja etaria.

La farmacocinética en dosis orales únicas y múltiples ha sido estudiada en niños y adolescentes con hipertensión arterial pulmonar cuya dosis se había ajustado de acuerdo con el peso corporal (BREATHE-3, Véase sección «Características/efectos»). 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 niños 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 h/ml observado en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar que recibieron dosis de 125 mg dos veces al día. En el estado estacionario, la exposición sistémica en pacientes pediátricos con peso 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 la causa de esta diferencia y probablemente esté relacionada con una metabolización hepática elevada y la eliminación. Adicionalmente, aprox. el 50 % de los niños presentaron una cardiopatía por lo que había una hemodinámica modificada que podía haber influido en la farmacocinética.

En un segundo ensayo farmacocinético (FUTURE 1), 36 pacientes de HAP con edades de entre 2-11 años fueron tratados con 2 y 4 mg/kg dos veces al día en forma de comprimidos dispersables.

En el ensayo FUTURE 1 no se observó proporcionalidad de dosis. Las concentraciones de plasma en estado estacionario fueron similares a las dosis orales de 2 y 4 mg/kg. El área bajo la curva concentración-tiempo era de 3577 ng. h/ml para 2 mg/kg dos veces al día y 3371 ng.h/ml y 4 mg/kg


Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



BIOTOSCANA

ARGENTINA

MISION DE ENTRADAS

10302



dos veces al día. La exposición de bosentan en estos niños era casi la mitad de la exposición en pacientes adultos.

En el ensayo FUTURE 3 la exposición a bosentan de los pacientes con un tratamiento de 2 mg/kg dos veces al día fue comparable a la exposición del ensayo FUTURE 1. La exposición diaria ascendió a 8535 ng h/ml (AUC_T mostró un valor de 4268 ng h/ml). La exposición a bosentan fue muy similar en niños menores de 2 años y en los mayores de 2 años. Al suministrar tres tomas diarias de 2 mg de bosentan por kilogramo, el valor de exposición no se incrementó (exposición diaria de 7275 ng h/ml).

En base a estos resultados, parece que la exposición a bosentan alcanza una meseta a dosis inferiores en pacientes pediátricos que en adultos. Las dosis superiores a 2 mg/kg dos veces al día en niños no dan una mayor biodisponibilidad.

En el ensayo FUTURE 4, en el que se suministraron dosis de 2 mg/kg, aumentaron las concentraciones en sangre de forma lenta y continua durante el primer intervalo de dosificación y ofrecieron una exposición baja (AUC₀₋₁₂ en sangre total: 164 ng·h/ml). En estado estable, el valor AUC_T en sangre total ascendió a 6165 ng·h/ml, asemejándose al valor de exposición de pacientes adultos de HAP con un tratamiento de 125 mg dos veces al día y teniendo en cuenta un índice de distribución de sangre y plasma de 0,6.

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.

Disfunciones hepáticas

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 leve comparado 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

Insuficiencia Renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-30 ml/min), las concentraciones de plasma de bosentan disminuyeron en aproximadamente un 10%. Las concentraciones de plasma de los metabolitos de bosentan fueron aproximadamente el doble en estos pacientes, en comparación con los valores en voluntarios con función renal normal. No se tiene experiencia clínica específica en pacientes sometidos a diálisis. Dadas las propiedades fisicoquímicas y el alto nivel de fijación de las proteínas de plasma, no se espera que bosentan sea eliminado de la

Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



BIOTOSCANA



10302

circulación de forma significativa mediante diálisis (véase sección « Posología y forma de administración »).

DATOS PRECLINICOS

No se ha realizado ningún tipo de estudio preclínico con los comprimidos dispersables.

Un estudio de carcinogénesis a 2 años en ratones mostró una mayor incidencia combinada de adenomas hepatocelulares y carcinomas en machos, pero no en hembras, a concentraciones plasmáticas entre 2 a 4 veces las concentraciones de plasma 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 adenomas de células foliculares y carcinomas de tiroides en machos, pero no en hembras. Las concentraciones de plasma usadas estaban entre 9 a 14 veces por encima de las concentraciones de plasma alcanzadas en dosis terapéuticas en el ser humano. Las pruebas de genotoxicidad con Bosentan fueron negativas.

En ratas, se observaron evidencias de leves alteraciones hormonales tiroideas inducidas por Bosentan. Sin embargo, no hubo evidencia de que Bosentan afectara la función tiroidea (tiroxina, TSH) en el ser humano.

Con el fin de establecer la potencia alergénica (tipo I y IV) en dos modelos de predicción a coballas, el tratamiento realizado con bosentan obtuvo como resultado reacciones alérgicas. En ambos modelos se observaron reacciones alérgicas al aplicarse simultáneamente adyuvantes. En el modelo tipo I de alergias no se indujeron reacciones alérgicas en el ratón.

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, así como grandes vasos, fueron dependientes de la dosis. La similitud del patrón de malformaciones observadas con otros antagonistas de los receptores de la ET, así como en ratones carentes de ET indica un efecto de clase. Deberán adoptarse las precauciones adecuadas en mujeres en edad fértil (véase sección «Contraindicaciones», «Embarazo/Lactancia»).

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

En ratas a las que se les ha suministrado bosentan durante 2 años por vía oral en dosis de 125 mg/kg/día (se corresponde aproximadamente con el cuádruple de la dosis máxima recomendada para

Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

personas [MRHD], las menores dosis probadas), aunque no en el suministro de hasta 1500 mg/kg/día (50 veces la MRHD) durante 6 meses, se ha detectado una incidencia ligeramente elevada de atrofia en los túbulos seminíferos. En un ensayo de toxicidad con ratas jóvenes, en el que los animales se trataron a partir del cuarto día desde su nacimiento hasta la edad adulta, se ha observado una disminución en el peso total de los testículos y epidídimos y un recuento reducido de espermatozoides en los epidídimos después de la retirada completa del fármaco. El valor NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) fue 21 veces (el día 21 desde el nacimiento) o 2,3 veces (día 69 desde el nacimiento) superior a las concentraciones terapéuticas en humanos.

No obstante, no se ha observado ningún efecto sobre el desarrollo general, el crecimiento, las funciones sensoriales y cognitivas ni la capacidad de reproducción en animales jóvenes con cantidades de 7 veces (en ratas masculinas) y 19 veces (en ratas femeninas) la dosis de tratamiento para humanos. En edad adulta (día 69 desde el nacimiento) no se ha detectado influencia alguna de bosentan con cantidades de 1,3 veces (machos) o 2,6 veces (hembras) la exposición terapéutica de niños con HAP.

Farmacodinámica


En modelos animales de hipertensión pulmonar, la administración oral crónica de bosentan redujo la resistencia vascular pulmonar e disminuyó la hipertrofia vascular pulmonar y la hipertrofia ventricular derecha. En un modelo animal de fibrosis pulmonar, bosentan redujo el depósito de colágeno en los pulmones.

Eficacia clínica

Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

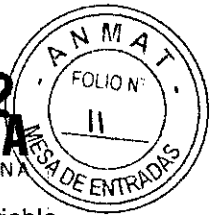
Se han realizado dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en 32 (estudio AC-052-351) y 213 (BREATHE-1) pacientes adultos con HAP de clase funcional III-IV de la OMS (hipertensión arterial pulmonar primaria o secundaria principalmente a esclerodermia). Después de 4 semanas de tratamiento con 62,5 mg de Tracleer dos veces al día, las dosis de mantenimiento estudiadas en estos estudios fueron de 125 mg dos veces al día en AC-052-351 y dos veces al día 125 mg y 250 mg en BREATHE-1. Tracleer fue añadido al tratamiento que en ese momento recibía el paciente, que podía incluir una combinación de anticoagulantes, vasodilatadores (p.ej. antagonistas de calcio), diuréticos, oxígeno y digoxina, pero no epoprostenol. El grupo de control recibió placebo además del tratamiento en ese momento. La variable primaria de eficacia en cada ensayo fue el cambio en la distancia recorrida en la prueba de la marcha 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 se tradujo en aumentos significativos de la capacidad de ejercicio. El aumento corregido por placebo en la distancia recorrida en comparación con los valores basales fue




Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscaña Farma S.A.



10302
BIOTOSCANA
ARGENTINA



de 76 metros ($p=0,02$; prueba t) y 44 metros ($p=0,0002$; prueba U de Mann-Whitney), como variable principal de eficacia en cada ensayo, respectivamente. Las diferencias entre ambos grupos, a los que se administró 125 mg dos veces al día y 250 mg dos veces al día, no fueron estadísticamente relevantes, pero se observó una tendencia hacia una mejoría de la capacidad de ejercicio en el grupo tratado con 250 mg dos veces al día. Se pudo observar una mejoría en la distancia recorrida a las 4 semanas de tratamiento. Tras 8 semanas de tratamiento, la mejoría era evidente 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, basado en el cambio en la distancia recorrida, la clase funcional OMS y la disnea de los 95 pacientes que recibieron 125 mg de Tracleer dos veces al día de manera aleatoria en los estudios controlados por placebo se obtuvieron los siguientes resultados: en la 8ª semana, 66 pacientes experimentaron una mejoría, 22 estaban estables, y 7 habían empeorado. De los 22 pacientes que en la 8ª semana estaban estables, 6 mejoraron en la semana 12/16 y 4 empeoraron en comparación con los parámetros basales. De los 7 pacientes que habían empeorado en la 8ª semana, 3 mejoraron en la semana 12/16 y 4 empeoraron con respecto a los parámetros basales. Sólo se evaluaron parámetros hemodinámicos invasores 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, resistencia vascular pulmonar y presión auricular derecha media. Se observó una reducción de los síntomas de HAP y una mejoría de la capacidad de ejercicio en el tratamiento con Tracleer. En los pacientes tratados con Tracleer se observó una mejoría de la disnea durante la valoración de la prueba de la marcha. Al principio del estudio BREATHE-1, el 92% de los 213 pacientes fueron clasificados como clase funcional III de la OMS y el 8% como clase IV. El tratamiento con Tracleer resultó en una mejoría de la clase funcional de la OMS en el 42,4% de los pacientes (placebo 30,4%). En ambos estudios, el cambio global de la clase funcional de la OMS fue significativamente superior entre los pacientes tratados con Tracleer que entre los tratados con placebo. El tratamiento con Tracleer se asoció a una reducción significativa en la tasa de deterioro clínico - en comparación con los tratados con placebo a las 28 semanas (10,7% vs. 37,1%; $p=0,0015$).

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (EARLY), 185 pacientes con síntomas leves de HAP de clase funcional II de la OMS (con media basal en la prueba de marcha de 6 minutos de 443 m) recibieron bosentan 62,5 mg 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 no estaban recibiendo ningún tratamiento específico ($n=156$) o estaban recibiendo una dosis estable de sildenafil ($n=29$). Las variables coprimarias fueron el cambio del valor basal en las resistencias vasculares pulmonares (RVP) y el cambio respecto al valor basal en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos al 6º mes en comparación con el placebo. El periodo hasta el deterioro clínico (muerte, hospitalización por complicaciones HAP o deterioro sintomático HAP), escala de disnea de Borg, cambio de la clase de función de la OMS y hemodinámica han sido

Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



valorados como puntos finales secundarios. Después de 6 meses de tratamiento se redujo la RVP en un 22,6% en comparación con placebo ($p < 0,0001$). La mejora de la distancia media de marcha de 6 minutos del grupo bosentan en comparación con el grupo de placebo fue de 13,8 m ($p = 0,0758$) causa de un número reducido de pacientes, no se pudo mostrar ninguna significancia en los subgrupos HAP secundarios en asociación con VIH, cardiopatías congénitas, enfermedades del tejido conectivo o terapia de combinación con sildenafil en relación al cambio de RVP.

Bajo bosentan se ha retrasado un empeoramiento clínico de manera significativa en comparación con el placebo (reducción de riesgo relativo de 77,3 %, $p = 0,0114$). Bosentan redujo la incidencia de un empeoramiento en al menos una clase funcional (3,4% bosentan vs. 13,2% placebo, $p=0,0285$) y mejoró la hemodinámica (mPAP, TPR, index cardiaco y SVO2; $p < 0,05$).

En un ensayo 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 a cardiopatía congénita recibieron Tracleer ($n=37$) o placebo ($n=17$) en el mismo esquema terapéutico durante 16 semanas que los ensayos pivotaes. La primera meta era demostrar que Tracleer no empeora la hipoxemia. Tras 16 semanas, Tracleer aumentó la media de saturación de oxígeno en un 1% (95% CI - 0,7; 2,8%) comparado con placebo. Esto demuestra que bosentan no empeora la hipoxemia. El valor medio de resistencia vascular pulmonar se redujo significativamente en el grupo tratado con Tracleer y mejoró la capacidad de rendimiento corporal. Tras 16 semanas, el incremento medio corregido por placebo en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos fue de 53 metros ($p = 0,0079$).

Los pacientes con HAP asociados con infecciones VIH no fueron incluidos en el ensayo pivotal (estudio AC-052-351 y BREATHE-1). Se realizó un ensayo multicéntrico abierto, no comparativo (BREATHE-4) en 16 pacientes con HAP (clase funcional III y IV de la OMS) asociado a una infección por VIH con el mismo esquema de terapia que el del ensayo pivotal. Después de 16 semanas de tratamiento se observaron mejorías significativas respecto a la situación basal en la capacidad de ejercicio y de la hemodinámica cardiopulmonar. La clase funcional de la OMS mejoró en 14 pacientes. La mayoría de los pacientes (15/16) se encontraban bajo una terapia antiretroviral estable con inhibidores nucleósidos o no nucleósidos de la transcriptasa inversa más un inhibidor de la proteasa de la terapia combinatoria más usada. Tracleer no tuvo ningún efecto perceptible durante el ensayo sobre los parámetros de control de la infección VIH, ni de la cantidad de células CD4 y un títér VIH-1-ARN.

Los datos a largo plazo de la HAP, de la clase funcional II de la OMS, se obtuvieron de 173 pacientes que fueron tratados en el estudio controlado EARLY y/o en su prolongación abierta con bosentan. La exposición media al tratamiento con bosentan fue de $3,6 \pm 1,8$ años (hasta 6,1 años). 73% de los pacientes tratados durante al menos 3 años y el 62% al menos 4 años. En la fase de extensión

Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

abierta los pacientes podían recibir tratamiento adicional para la HAP según la necesidad. La mayoría de los pacientes presentaban hipertensión arterial pulmonar idiopática o hereditaria (61%). La capacidad física (la marcha de 6 minutos) se mantuvo durante el tratamiento con bosentan (la variación mediana en comparación con el parámetro basal fue de -3,7 m). En conjunto, el 78% de los pacientes se mantuvieron en clase funcional II de la OMS. La supervivencia estimada según el método de Kaplan-Meier fue del 90% y 85% tras una duración del tratamiento con bosentan de 3 y 4 años respectivamente. En el mismo periodo, el 83% y 75% de los pacientes respectivamente no experimentó un empeoramiento del HAP (definido como mortalidad total, trasplante de pulmón, septostomía auricular o comienzo de un tratamiento s.c. e i.v. prostanoide).

En la fase de extensión abierta del estudio en pacientes con la clase funcional III de la OMS y fisiología de Eisenmenger por cardiopatía congénita (BREATHE-5), 26 pacientes continuaron recibiendo bosentan durante un periodo de tratamiento adicional de 24 semanas (media $24,4 \pm 2,0$ semanas). El efecto de bosentan, probado durante la fase de tratamiento doble ciego, se mantuvo durante casi todo el tratamiento (duración total del tratamiento de 40 semanas).

Niños y adolescentes con hipertensión arterial pulmonar

Se ha realizado un ensayo en niños con hipertensión arterial pulmonar. Tracleer ha sido evaluado en un ensayo abierto no controlado en 19 pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar (AC-052-356, BREATHE-3: 10 pacientes con hipertensión pulmonar primaria, 9 pacientes con hipertensión arterial pulmonar relacionada a una cardiopatía congénita). El diseño del estudio se concibió principalmente como un estudio farmacocinético (véase «Farmacocinética»). Los pacientes fueron divididos en tres grupos de pesos corporales (véase «Posología en niños y adolescentes») y recibieron el correspondiente tratamiento durante 12 semanas. Desde el comienzo del tratamiento, la mitad de los pacientes asignados a cada grupo estaba recibiendo ya epoprostenol por vía intravenosa. La dosis de epoprostenol se mantuvo constante durante todo el estudio. Las edades estaban comprendidas entre 3-15 años. En el periodo basal, todos los pacientes se hallaban en la clase funcional II (n= 15 pacientes, 79%) o III (n= 4 pacientes, 21%) de la OMS. Se obtuvieron parámetros hemodinámicos en 17 pacientes. El aumento medio del Índice cardíaco fue de 0,5 l/min/m², el descenso medio en la presión arterial pulmonar media fue de 8 mmHg, y el descenso medio en la resistencia vascular pulmonar de 389 dinas·seg·cm⁻⁵. La mejoría de los parámetros hemodinámicos, en comparación con los parámetros basales, tuvo lugar tanto con el tratamiento simultáneo con epoprostenol como sin él. Los cambios en los parámetros relacionados con la capacidad de ejercicio en la semana 12, en relación con los parámetros basales, fueron muy variables y ninguno fue significativo.




Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



10302
BIOTOSCANA
ARGENTINA



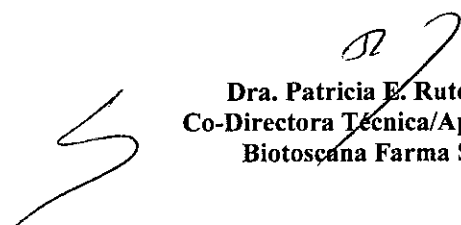
FUTURE ½

Se ha llevado a cabo un ensayo abierto no controlado (FUTURE 1) en el que se han tratado 36 pacientes de entre 2 y 11 años de edad con bosentan en forma de comprimidos dispersables. A los pacientes se les había diagnosticado HAP idiopática (31 pacientes [86 %] o hereditaria (5 pacientes [14 %]) y al inicio del ensayo se les ha catalogado en la clase funcional II (n = 23 pacientes, 64 %) o III (n = 13 pacientes, 36 %) de la OMS. Los pacientes tomaron durante 4 semanas una dosis inicial de bosentan de 2 mg/kg dos veces al día y luego una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg dos veces al día. La exposición media al tratamiento del ensayo fue de 13,1 semanas (rango: 8,4 a 21,1 semanas). En 33 pacientes se ha continuado el tratamiento con 4 mg/kg dos veces al día de comprimidos dispersables de bosentan en la fase de prolongación FUTURE 2 no controlada hasta alcanzar un tiempo medio total de tratamiento de 2,3 años (0,2 a 5,0 años). Al inicio del ensayo FUTURE 1, 9 pacientes tomaron epoprostenol. Nueve pacientes se han preparado nuevamente para medicamentos específicos de HAP durante el ensayo. Después de 2 años, la estimación Kaplan-Meier para la ausencia de eventos relativos al empeoramiento de la HAP (muerte, trasplante de pulmón u hospitalización como consecuencia del empeoramiento de la HAP) era del 78,9 %. Después de dos años, la estimación Kaplan-Meier para la supervivencia general era del 91,2 %.

FUTURE 3

En un ensayo abierto con bosentan como comprimido dispersable, se han aleatorizado 64 pacientes de HAP de entre 3 meses y 11 años de edad para recibir 2 mg por kg (n = 33) de bosentan dos veces al día o 2 mg por kg de bosentan tres veces al día (n = 31). Desde un punto de vista etiológico se trataba de HAP idiopática (46 %), hereditaria (3 %), asociada (38 %) y HAP con cardiopatía congénita en combinación con *shunts* sistémico pulmonares (13 %). Al inicio del ensayo, los pacientes se clasificaron en la clase funcional I (n = 19 pacientes, 29 %), II (n = 27 pacientes, 42 %) o III (18 pacientes, 28 %) de la OMS. La exposición media al tratamiento del ensayo fue de 24,1 semanas (rango: 6,0 a 26,4 semanas) para el grupo que realizaba dos tomas al día y 24,3 semanas (rango: 0,4 a 28,7 semanas) para el grupo de tres tomas diarias.

Al inicio del ensayo, a menos de la mitad de los pacientes seleccionados (45,3 % = 29/64) se les aplicó un monoterapiamiento de bosentan. Un 40,6 % (26/64) mantuvieron el monoterapiamiento de bosentan durante las 24 semanas de ensayo sin manifestar un empeoramiento de la HAP. El análisis de todos los pacientes seleccionados (64 pacientes) mostró que la mayoría de ellos mantuvieron un estado estable durante la fase de tratamiento (es decir, que no se registró un empeoramiento) en


Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



BIOTOSCANA
ARGENTINA

10302



cuanto a la clasificación funcional específica no pediátrica de la OMS (97 % con dos tomas diarias, 100 % con tres tomas diarias) y también en cuanto a la valoración médica del estado clínico general (94 % con dos tomas diarias, 93 % con tres tomas diarias). Después de 24 semanas, la estimación Kaplan-Meier para la ausencia de eventos de empeoramiento de la HAP (muerte, trasplante de pulmón, hospitalización por empeoramiento de la HAP) era del 96,9 % en el grupo que realizaba dos tomas al día y del 96,7 % en el grupo de tres tomas diarias.

No se registró ninguna prueba para una ventaja clínica de la posología de 2 mg/kg dos tres al día en comparación a 2 mg/kg dos veces al día.

Ensayo realizado en recién nacidos con HPPRN

FUTURE 4

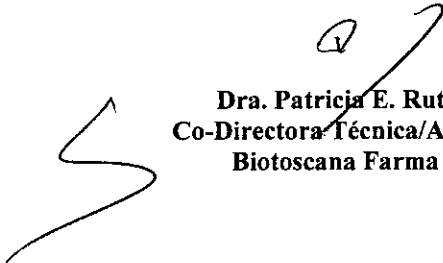
Se trata de un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo de niños prematuros o de gestación normal (gestación de 36-42 semanas) con HPPRN. Se han tratado pacientes con una respuesta por debajo de lo óptimo a la inhalación de óxido de nitrógeno (iNO), a pesar de un tratamiento continuo de al menos 4 horas, con comprimidos dispersables de bosentan con una dosis de 2 mg/kg dos veces al día (n = 13) o con un placebo (n = 8) como tratamiento adicional durante un período de hasta 14 días a través de una sonda gástrica transnasal.

La edad media de la primera toma fue de 1,4 días (rango: 0,6-5,6 días) en el caso de bosentan y de 1,7 días (rango: 0,6-5,9 días) en el caso del placebo. Al inicio del ensayo, el índice de oxigenación medio de los pacientes de bosentan fue de 18,3 (rango: 5,9-44,3) y de 13,2 (rango: 7,1-39,4) en el grupo de placebo. La dosis media de iNO en el momento de introducir el medicamento de ensayo fue de 20 ppm en ambos grupos. La exposición media al tratamiento de ensayo fue de 4,5 días (rango: 0,5-10,0 días) en el grupo de bosentan y de 4,0 días (rango: 2,5-6,5 días) en el grupo de placebo.

Los resultados no mostraron ninguna ventaja adicional de bosentan en este colectivo. El período medio de retirada completa del iNO fue de 3,7 días (límite de confianza 95 % [CL] 1,17, 6,95) con bosentan y 2,9 días (CL 95 % 1,26 4,23) con placebo (valor Log-Rank-p de diferencia entre los grupos: 0,3407).

Niveles de supervivencia a largo plazo en hipertensión arterial pulmonar

Se ha hecho un seguimiento del estado de la totalidad de los 235 pacientes de Tracleer en los dos estudios principales controlados con placebo (AC-052-351 y AC-052-352) y de sus estudios prolongados (AC-052-353 y AC-052-354). La duración media de la exposición a bosentan fue de 1,9 años +/- 0,7 años (mín: 0,1; máx: 3,3 años) y la media de seguimiento fue de 2,0 ± 0,6 años. La


Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

mayoría de los pacientes estaban diagnosticados de hipertensión pulmonar primaria (72%) y se incluían en la clase funcional III de la OMS (84%). En el conjunto global de esta población, la supervivencia estimada según el método de Kaplan-Meier fue del 93% y 84% para el primer y segundo año desde el inicio del tratamiento con bosentan, respectivamente. Las estimaciones de supervivencia fueron superiores (96% y 89%) en el subgrupo de pacientes con HAP primaria tras 1 o 2 años. La comparación con los datos de los pacientes de epoprostenol de seis centros de tratamiento especializados (n= 682) obtuvo como resultado que Tracleer mejora por lo menos en la misma medida la supervivencia de pacientes con hipertensión arterial pulmonar que el epoprostenol.

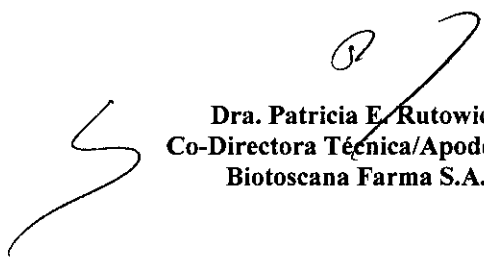
Esclerosis sistémica con enfermedad de ulceración digital activa.

Se han realizado dos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 122 (RAPIDS-1) y en 190 (RAPIDS-2) pacientes adultos con esclerosis sistémica con afectación digital ulcerosa activa (tanto úlceras digitales activas como antecedentes de úlceras digitales en el último año). En el estudio RAPIDS-2, los pacientes tenían al menos una úlcera digital de reciente aparición y en los dos ensayos juntos un 85% de los pacientes tenían como mínimo una afectación digital ulcerosa. Después de 4 semanas 2 x 62,5 mg diarios, la dosis de mantenimiento en ambos ensayos clínicos fue de 125 mg dos veces al día. La duración del tratamiento doble ciego fue de 16 (RAPIDS-1) y de 24 semanas (RAPIDS-2) respectivamente. Se permitió la administración de tratamientos para la esclerosis sistémica y las úlceras digitales si estos permanecían constantes durante al menos 1 mes antes del inicio del tratamiento y durante el periodo en que el ensayo era doble ciego.

La variable primaria de eficacia en ambos ensayos fue el número de úlceras digitales en comparación con la situación basal. El tratamiento con Tracleer obtuvo como resultado menos úlceras digitales nuevas durante la duración del tratamiento en comparación con placebo. Durante las 16 semanas de tratamiento doble ciego en el ensayo RAPIDS-1, los pacientes desarrollaron una media de 1,4 nuevas úlceras digitales en el grupo de bosentan en comparación con 2,7 nuevas úlceras digitales en el grupo placebo (p=0,0042). En los correspondientes valores del ensayo RAPIDS-2 durante las 24 semanas de tratamiento doble ciego, las cifras correspondientes fueron de 1,9 y 2,7 nuevas úlceras digitales, respectivamente (p= 0,0351). En ambos estudios los pacientes que recibían bosentan desarrollaron menos múltiples nuevas úlceras digitales durante el ensayo y tardaron más tiempo en desarrollar nuevas úlceras digitales en comparación con pacientes que recibían placebo.

Mientras que el efecto de bosentan sobre la reducción del número de nuevas úlceras digitales no dependía del número de úlceras digitales iniciales, el efecto sobre los pacientes con múltiples nuevas úlceras digitales era más marcado.

El efecto de bosentan en la curación de las úlceras digitales fue analizado en la variable secundaria en el estudio RAPIDS-1 y como variable coprimaria en el estudio RAPIDS-2. No se observó ningún efecto de bosentan en ambos estudios.

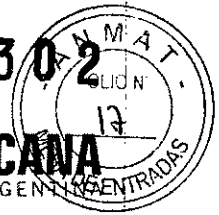

Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



BIOTOSCANA

ARGENTINA CENTRADOS

10302



POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

El tratamiento sólo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar o de la esclerosis sistémica respectivamente.

Tracleer se toma por las mañanas y por las noches, con o sin comida. Los comprimidos recubiertos se tragan enteros con algo de agua.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

El tratamiento con Tracleer debe comenzarse con una dosis de 62,5 mg dos veces al día durante un periodo de tiempo de cuatro semanas y seguidamente aumentarse con una dosis de mantenimiento de 125 mg dos veces al día.

Esclerosis sistémica con enfermedad de ulceración digital activa

El tratamiento con Tracleer debe comenzarse con una dosis de 62,5 mg dos veces al día durante un periodo de tiempo de cuatro semanas y seguidamente aumentarse con una dosis de mantenimiento de 125 mg dos veces al día.

La experiencia en ensayos clínicos controlados para esta indicación se limita a 6 meses. La respuesta al tratamiento y la necesidad de tratamiento continuado deberán ser reevaluadas regularmente.

Suspensión del tratamiento

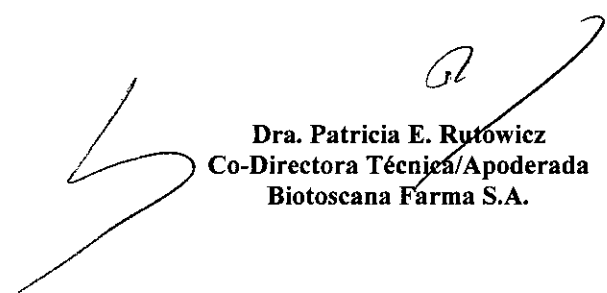
La experiencia en relación con la interrupción brusca de Tracleer es limitada. No se han observado evidencias de un efecto rebote. Para evitar la aparición de un posible deterioro clínico contraproducente debido a un potencial efecto rebote, debe considerarse la reducción paulatina de la dosis (reduciendo esta a la mitad durante 3 a 7 días). Se recomienda intensificar el control durante el periodo de interrupción.

Ajuste de dosis

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis (véase sección «Farmacocinética») en pacientes con insuficiencia hepática leve (es decir Child-Pugh clase A). Tracleer está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave o al comienzo del tratamiento en valores basales de aminotransferasas hepáticas superiores a tres veces el límite superior de lo normal (ver sección «Contraindicaciones» y «Farmacocinética»).

Para procedimiento ante un aumento de aminotransferasas hepáticas durante el tratamiento, véase sección «Advertencias y precauciones especiales de empleo».


Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis (véase sección «Farmacocinética») en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes sometidos a diálisis.

Posología en ancianos

No se han estudiado suficientemente los efectos de la edad.

Uso en niños y adolescentes

Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

En pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad la dosis inicial y de mantenimiento recomendada de Tracleer es de 2 mg/kg por la mañana y por la noche. Los ensayos clínicos en pacientes de pediatría de menos de un año de edad son limitados. En recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente (HPPRN) no se ha mostrado ninguna utilidad de bosentan en el tratamiento de referencia actual. No es posible indicar una posología.

Esclerosis sistémica con enfermedad de ulceración digital activa.

No existe información sobre su seguridad y efectividad en pacientes menores de 18 años.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al Bosentan o a uno de los excipientes
- Disfunción hepática moderada a grave(Child-Pugh Clase B o C, véase sección «Farmacocinética»).
- Antes del inicio del tratamiento, valores elevados de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), superiores a tres veces el límite superior de lo normal (véase sección «Advertencias y precauciones especiales de empleo»).
- Embarazo.
- Mujeres en edad fértil que no toman medidas anticonceptivas adecuadas.
- Uso simultáneo de ciclosporina A y glibenclamida.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

No se ha establecido el balance riesgo/beneficio de Bosentan en pacientes en clase funcional I de la OMS para la hipertensión arterial pulmonar (Véase sección «Características/Efectos »).

El tratamiento con Tracleer solo deberá iniciarse si la presión arterial sistólica sistémica es superior a 85 mmHg.

Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

**BIOTOSCANA**

El tratamiento con Tracleer no produjo ningún efecto en la curación de úlceras digitales existentes.

Función del Hígado

La elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa (AST y/o ALT), asociada con Bosentan, es dependiente de la dosis. Los cambios en los valores de las enzimas hepáticas suelen aparecer en las 26 primeras semanas del tratamiento (Véase sección « Reacciones adversas»), pero también pueden aparecer posteriormente. .

El aumento de los valores de las enzimas hepáticas suele desarrollarse por regla general de manera paulatina y asintomática. Estos aumentos de las aminotransferasas pueden disminuir espontáneamente si se continúa con el tratamiento de la dosis de mantenimiento de Tracleer o tras la reducción de la dosis, sin embargo puede ser necesario hacer una pausa o la suspensión. Se ha informado acerca de casos aislados de cirrosis hepática y fallo del hígado en el periodo posterior a la introducción en el mercado.

Se desconoce el mecanismo de este efecto secundario. El aumento de las aminotransferasas puede deberse en parte a la inhibición competitiva de la eliminación de las sales biliares de los hepatocitos. Sin embargo, es probable que otros mecanismos, que no han sido claramente establecidos, estén también involucrados en la aparición de disfunciones hepáticas. A consecuencia de la acumulación de bosentan en los hepatocitos, no se descarta una citólisis que puede provocar daño hepático grave o un mecanismo inmunológico. El riesgo de alteraciones de la función hepática también puede aumentar cuando bosentan es administrado simultáneamente con otros medicamentos que inhiban la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), p. ej. rifampicina, glibenclamida y ciclosporina A (véase sección «Contraindicaciones» e «Interacciones»). Sin embargo los datos existentes son limitados.

Antes de iniciar el tratamiento se deben determinar los valores de las aminotransferasas hepáticas y posteriormente a intervalos mensuales durante el tratamiento con Tracleer. Adicionalmente, se deben evaluar las aminotransferasas hepáticas 2 semanas tras cada aumento de la dosis.

Recomendaciones ante el aumento de los valores ALT/AST

Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



BIOTOSCANA

ARGENTINA



Tratamiento y recomendaciones de control

ALT/AST >3 y $\leq 5 \times$ LSN (límite superior de lo normal): Verificar mediante una nueva analítica. Si se confirma el diagnóstico, se debe reducir la dosificación o suspender la medicación y se realizará un control de los valores de las aminotransferasas al menos cada 2 semanas. Si se han reducido los valores de las aminotransferasas en el estado antes del inicio del tratamiento, se puede considerar la continuación o reiniciación del tratamiento con Tracleer, según las condiciones abajo descritas.

ALT/AST >5 y $\leq 8 \times$ LSN : Verificar mediante una nueva analítica. Si se confirma el diagnóstico, se debe suspender la medicación y se realizará un control de los valores de las aminotransferasas al menos cada 2 semanas. Si se han reducido los valores de las aminotransferasas en el estado antes del inicio del tratamiento, se puede considerar la continuación o reiniciación del tratamiento con Tracleer según las condiciones abajo descritas.

ALT/AST $>8 \times$ LSN: Se debe interrumpir el tratamiento. No se debe reiniciar el tratamiento.

Ante síntomas clínicos asociados a un daño hepático, es decir, náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia, letargo inusual o cansancio, síntomas de tipo gripal (artralgia, mialgia, fiebre) **se debe interrumpir el tratamiento. No se considera la reanudación del tratamiento con Tracleer.**

Reanudación del tratamiento:

La reanudación/continuación del tratamiento solo debe considerarse si los posibles beneficios del tratamiento con Tracleer son mayores que los riesgos que implica y si los niveles de las aminotransferasas hepáticas se han reducido a los valores previos al tratamiento. Se recomienda pedir consejo a un hepatólogo. Si se reanuda el tratamiento, se deberán seguir las instrucciones de dosificación de la sección «Posología/Forma de administración». **Tras haber reanudado el tratamiento, se deben controlar los valores de las aminotransferasas dentro de los 3 primeros días, nuevamente transcurridas 2 semanas y después según las recomendaciones arriba descritas.**

Hemoglobina, coagulación de la sangre

El tratamiento con bosentan se ha asociado a una reducción dependiente de la dosis de la concentración de hemoglobina (véase sección «Efectos no deseados»). En los ensayos controlados


Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



BIOTOSCANA
ARGENTINA

10302



con placebo, los descensos en la concentración de hemoglobina no eran progresivos y se estabilizaron en el plazo de las primeras 4 hasta 12 semanas tras el comienzo del tratamiento. En el periodo posterior a la comercialización, se han registrado casos de anemia que han requerido transfusión de eritrocitos (véase sección «Efectos no deseados»). Se recomienda comprobar la concentración de hemoglobina antes de comenzar el tratamiento, mensualmente durante los primeros 4 meses de tratamiento y después cada tres meses. Ante una reducción clínicamente relevante de la concentración de hemoglobina se debe aclarar la causa y la necesidad de un tratamiento específico en las siguientes valoraciones y revisiones.

Se advierte expresamente que se recomienda intensificar el control del INR en los pacientes tratados con anticoagulantes orales, en especial al comienzo del tratamiento y durante el periodo de incremento de la dosis (véase sección «Interacciones, warfarina»).

Anemia de células falciformes

En pacientes tratados con Tracleer que previamente al inicio del tratamiento sufrían una anemia de células falciformes, se han notificado algunos casos raros de crisis de anemia de células falciformes en el período posterior a la comercialización.

Uso en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD)

Se han notificado casos de edema pulmonar en relación con los vasodilatadores (principalmente prostaciclina) al usarse en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (PVOD). Por ello, si tras el uso de Tracleer aparecen síntomas de edema pulmonar en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (PAH), se debe considerar la posibilidad de una enfermedad venooclusiva pulmonar asociada. Del periodo posterior a la comercialización hay pocos informes de edemas pulmonares en pacientes tratados con Tracleer y de una sospecha de la existencia de enfermedad venooclusiva pulmonar.

Uso en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y disfunción ventricular izquierda concomitante

Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

En los ensayos controlados con placebo en pacientes con hipertensión arterial pulmonar se registraron edemas periféricos y una disminución de los valores de hemoglobina, sin que se pudiera comprobar un incremento de la incidencia de hospitalizaciones anteriores a causa de un empeoramiento del estado clínico. En un estudio realizado con pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave se observó un aumento de la incidencia de hospitalizaciones debida a retención de líquidos. Dado que los pacientes PAH también pueden sufrir un fallo ventricular izquierdo concomitante y en los ensayos controlados con placebo con Tracleer en pacientes PAH también se observó retención de líquidos, se recomienda vigilar la aparición de signos de retención de líquidos (p. ej. aumento de peso) en los pacientes. En tal caso, 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 bosentan presenten evidencia de retención de líquidos.

Hipertensión arterial pulmonar asociada a infección por VIH

Es limitada la experiencia en el uso de Tracleer en pacientes con PAH e infección VIH tratados con medicamentos antiretrovirales. Un estudio interactivo con bosentan y lopinavir + ritonavir en pacientes sanos mostró una elevada concentración de plasma de bosentan (véase sección «Interacciones»). Cuando se introduzca el tratamiento con Tracleer en pacientes que son tratados con una terapia del inhibidor de la proteasa potenciado por ritonavir, se debe controlar la tolerancia con Tracleer. A causa del posible potencial de interacción, el cual influye en la efectividad de los medicamentos antiretrovirales, se debe extremar el control en los pacientes en relación a una infección VIH.

Epoprostenol

En dos ensayos se analizó la combinación de Tracleer y epoprostenol: BREATHE-2 y BREATHE-3. El estudio BREATHE-2 fue un estudio doble ciego, multicéntrico aleatorizado en el que se comparó Tracleer (n=22) con placebo (n=11) en 33 pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave que estaban recibiendo tratamiento con epoprostenol.

Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

BREATHE-3 fue un ensayo abierto, no controlado. 10 de 19 pacientes pediátricos recibieron la combinación Tracleer con epoprostenol durante 12 semanas.

El perfil de seguridad no se diferenció del perfil de seguridad de las sustancias individuales correspondientes y la terapia de combinación fue bien asimilada por niños y adultos.

En el estudio con adultos fallecieron dos pacientes bajo Tracleer/epoprostenol a consecuencia de una enfermedad progresiva. La eficacia clínica de la combinación todavía no se ha podido demostrar..

Fertilidad

Ensayos realizados en animales mostraron alteraciones testiculares. En un ensayo realizado para determinar el efecto de bosentan en la actividad testicular de pacientes masculinos de HAP, 8 de 24 pacientes mostraron una concentración de espermatozoides reducida, en al menos un 42 % con respecto al valor de inicial, después de 3 o 6 meses de tratamiento con bosentan. Sobre la base de estos resultados y datos preclínicos no es posible descartar que bosentan afecte negativamente a la espermatogénesis de los hombres.

En niños varones no se puede descartar que un tratamiento con bosentan afecte a largo plazo a la fertilidad del paciente.

Véase también la sección «Datos preclínicos».

Uso en mujeres en edad fértil

Véase sección «Embarazo/periodo de lactancia»

Uso simultáneo de otros medicamentos

Véase sección «Interacciones»

Interacciones

Bosentan es un inductor de las isoenzimas citocromo P450, CYP2C9 y CYP3A4. Los datos *in vitro* también sugieren una inducción del CYP2C19. En consecuencia, las concentraciones en plasma de sustancias metabolizadas por estas dos isoenzimas pueden disminuirse administrando Tracleer



Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Bioscana Farma S.A.



BIOTOSCANA
ARGENTINA



simultáneamente. Debe considerarse la posibilidad de que se produzca una alteración de la eficacia de los medicamentos que sean metabolizados por estas isoenzimas. Puede que se requiera 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 CYP2C9 y CYP3A4. La inhibición de estas isoenzimas puede provocar un aumento de la concentración de plasma de bosentan (ver ketoconazol). No se ha estudiado la influencia de los inhibidores del CYP2C9 sobre la concentración de bosentan. Ese tipo de combinación debe emplearse con precaución.

La administración concomitante con fluconazol, que inhibe principalmente el CYP2C9, pero en cierta medida también el CYP3A4, podría llevar a una importante elevación de las concentraciones de plasma de bosentan. No se recomienda esta combinación. Por las mismas razones, no se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como el ketoconazol, itraconazol o ritonavir) y de un inhibidor del CYP2C9 (como el voriconazol) junto con Tracleer.

Estudios específicos de interacción con fármacos han demostrado lo siguiente:

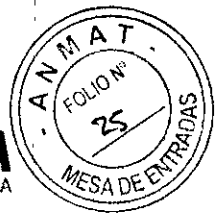
Anticonceptivos hormonales: La administración concomitante de Tracleer 125 mg 2 x por día durante 7 días con una dosis única de anticonceptivo oral (1 mg de noretisterona y 35 µg de etinilestradiol) disminuyó la AUC de noretisterona en un 14% y la de etinilestradiol en un 31%. Sin embargo, la disminución en la exposición en algunos sujetos fue de 56% y 66% respectivamente. Por ello, los tratamientos anticonceptivos hormonales en monoterapia, con independencia de la vía de administración (es decir, formas orales, inyectables, transdérmicas, vaginales o implantables), consideran métodos anticonceptivos seguros.

Ciclosporina A: La administración concomitante de Tracleer y ciclosporina A está contraindicada (véase sección «Contraindicaciones»). En administración concomitante, las concentraciones mínimas iniciales de bosentan eran aproximadamente unas 30 veces más elevadas que las determinadas después de administrar bosentan en monoterapia. En el estado estacionario, las concentraciones de


Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



10302
BIOTOSCANA
ARGENTINA



bosentan en plasma eran de 3 a 4 veces más elevadas que con bosentan en monoterapia. Se desconoce el mecanismo de este efecto. Las concentraciones de plasma de ciclosporina A (un sustrato del CYP3A4) disminuyeron aproximadamente un 50%. Tanto ciclosporina como bosentan inhiben la bomba exportadora de sales biliares, lo que puede llevar a un aumento de los valores de aminotransferasas.

Tacrolimus, sirolimus: La administración de tacrolimus o sirolimus y Tracleer no ha sido estudiada en el hombre. La administración concomitante de tacrolimus o sirolimus puede (análogamente a la administración concomitante de ciclosporina A) producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de bosentan. La administración concomitante de Tracleer puede producir una reducción en las concentraciones de plasma de tacrolimus o sirolimus. Por ello, 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 de plasma de glibenclamida (un sustrato del CYP3A4) en un 40%, con una posible disminución significativa del efecto hipoglucemiante. Las concentraciones de plasma de bosentan 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 podría explicar la elevación de las aminotransferasas. Por ello, no se debe emplear esta combinación (véase sección «Contraindicaciones»). No se dispone de datos de interacción farmacológica con otras sulfonilureas.

Warfarina: La administración simultánea de Tracleer (500 mg dos veces al día) redujo las concentraciones de plasma de S-warfarina (un sustrato del CYP2C9) y de R-warfarina (un sustrato del CYP3A4) en aproximadamente 30%. La toma de 125 mg de Tracleer dos veces al día en pacientes crónicos con hipertensión arterial pulmonar tratados con warfarina no produjo cambios

Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



clínicos relevantes en el tiempo de protrombina/INR. No es necesario ajustar la dosis de warfarina u otros anticoagulantes orales similares cuando se inicia el tratamiento con bosentan, pero sí se recomienda intensificar el control de los valores del INR, especialmente al comenzar el tratamiento y durante el periodo de incremento de dosis.

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

Ketoconazol: La administración simultánea de 65,2 mg de Tracleer dos veces al día durante 6 días y ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, produjo un aumento de aproximadamente el doble en las concentraciones de plasma 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 de plasma de bosentan con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (como p. ej. itraconazol o ritonavir). Cuando se combina con un inhibidor del CYP3A4, los pacientes con metabolismo disminuido a nivel del CYP2C9 tienen el riesgo de presentar un aumento aún mayor en la concentración de plasma de bosentan, lo que puede dar lugar a efectos adversos nocivos.

Digoxina: La administración concomitante de 500 mg de bosentan dos veces al día durante siete días produjo una disminución en el AUC, C_{max} y C_{min} de digoxina de un 12%, 9% y 23% respectivamente. El mecanismo de esta interacción puede ser la inducción de la P-glicoproteína. Es poco probable que esta interacción tenga relevancia clínica.

Rifampicina: Rifampicina es un potente inductor del CYP2C9 y CYP3A4. La administración concomitante de rifampicina y Tracleer 125 mg (2 x por día durante 7 días) reduce las

Dra. Patricia E. Rufowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

concentraciones de plasma de bosentan en un 58%. Es previsible que el efecto de bosentan se vea reducido.

Sildenafil: La administración concomitante de Tracleer 125 mg 2 veces al día con sildenafil 80 mg 3 veces al día da como resultado una reducción del AUC de sildenafil de un 63% y un incremento del AUC de bosentan de un 50%. La combinación fue bien tolerada. No se considera necesario el ajuste de la dosis de Tracleer.

Lopinavir+ritonavir. La administración simultánea de Tracleer 125 mg dos veces al día y lopinavir+ritonavir 400+100 mg dos veces al día durante 9,5 días en voluntarios sanos dio lugar en el cuarto día a concentraciones mínimas iniciales de bosentan aproximadamente 48 veces superiores a las determinadas cuando se administró sólo bosentan. En el día 10, las concentraciones de plasma de bosentan fueron aproximadamente 5 veces superiores a las observadas cuando se administró sólo bosentan. Las concentraciones de plasma de lopinavir y ritonavir en el estado estacionario disminuyeron en aproximadamente 14% y 17% respectivamente.

Ante la administración simultánea de Tracleer con lopinavir+ritonavir u otra terapia del inhibidor de la proteasa potenciado por ritonavir, se recomienda controlar con Tracleer y la terapia del VIH (véase sección «Advertencias y precauciones especiales de empleo»).

Embarazo/Lactancia

Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductora (teratogénesis, embriotoxicidad, véase sección «Datos preclínicos»). No hay datos suficientes del periodo posterior a la comercialización sobre el uso de Tracleer en mujeres embarazadas. Tracleer está contraindicado durante el embarazo (véase sección «Contraindicaciones»).

Antes de iniciar el tratamiento con Tracleer en mujeres en edad fértil se debe descartar el embarazo, se les debe aconsejar adecuadamente sobre métodos anticonceptivos fiables y se debe haber comenzado a utilizar un método anticonceptivo seguro. Los pacientes y los médicos que prescriben Tracleer deben tener en cuenta que, debido a las potenciales interacciones farmacocinéticas, Tracleer

Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



BIOTOSCANA

ARGENTINA



puede hacer que los tratamientos anticonceptivos hormonales sean ineficaces (véase sección «Contraindicaciones»). Es por ello que las mujeres en edad fértil no deben usar métodos anticonceptivos hormonales (formas orales, intramusculares, transdérmicas, vaginales o implantables) como único método anticonceptivo, sino que deberán utilizar otro método adicional o un método anticonceptivo alternativo que sea fiable (el condón para mujeres, el diafragma, los óvulos anticonceptivos, uso del preservativo por parte de la pareja). Si existe alguna duda sobre los consejos que se le deben dar a un paciente concreto, se recomienda consultar con un ginecólogo. Se debe seguir con la contracepción durante tres meses más una vez finalizado el tratamiento con Tracleer. Debido al posible fallo de los tratamientos anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con Tracleer, y teniendo en cuenta el riesgo de que la hipertensión pulmonar empeore gravemente con el embarazo, se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Tracleer para permitir una detección precoz del embarazo. Las mujeres que durante el tratamiento se queden embarazadas deben ser informadas del peligro potencial que corre el feto. Se desconoce si bosentan se excreta en la leche materna. No se recomienda la lactancia a las mujeres en tratamiento con Tracleer.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de Tracleer sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A causa de las posibles reacciones adversas se recomienda precaución a la hora de conducir vehículos y llevar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Compendio de conocimientos de estudios controlados con placebo

En 20 ensayos controlados con placebo, con diversas indicaciones terapéuticas, se trataron a 2486 pacientes con bosentan a dosis diarias entre 100 mg hasta 2000 mg y 1838 pacientes con placebo. La duración media del tratamiento fue de 45 semanas. Las reacciones adversas comunicadas más frecuentes (afectando al menos al 1% de los pacientes con bosentan y con una frecuencia de al menos un 0,5% más con bosentan que con placebo) fueron cefalea (11,5% vs 9,8%), edema /

Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



BIOTOSCANA
ARGENTINA



retención de líquidos (13,2% vs 10,9%), trastornos de la función hepática (10,9% vs 4,6%) y anemia y disminución de la hemoglobina (9,9% vs 4,9%).

Las reacciones adversas se ordenan bajo tipos de órganos con indicaciones de frecuencia, según la siguiente definición:

muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10000$).

La información sobre la experiencia tras la comercialización se presenta en cursiva.

A la hora de clasificar los tipos de frecuencia, no se tienen en cuenta otros factores, como p. ej. la duración del estudio, las enfermedades preexistentes y las características basales de los pacientes.

Tipo de órgano	Frecuencia	Reacciones adversas
Sangre y sistema linfático	Frecuente	anemia, descenso de la hemoglobina
	poco frecuente	<i>trombocitopenia</i> <i>neutropenia</i> <i>leucopenia</i>
Sistema inmunitario	Frecuente	reacciones de hipersensibilidad (incluida dermatitis, escozor y sarpullido) ¹
	raras veces	<i>anafilaxia y/o angioedema</i>
Sistema nervioso	muy frecuente	cefalea ²
	frecuente	<i>síncopes</i> ³
Corazón	frecuente	<i>palpitaciones</i> ³
Vasos sanguíneos	frecuente	síntomas de rubor facial
	frecuente	<i>hipotonía</i> ³
Órganos del aparato respiratorio (disfunciones respiratorias, torácicas y mediastinales)	frecuente	congestión de la nariz
Gastrointestinal	frecuente	reflujo gastroesofágico, diarrea
Hígado y vesícula biliar	muy frecuente	cambios en los valores de la función hepática
	poco frecuente	<i>aumento de la aminotransferasa asociada con hepatitis y/o ictericia</i>
	raras veces	<i>cirrosis hepática, fallo del hígado</i>
Piel y tejido subcutáneo	frecuente	eritema
Trastornos generales	muy frecuente	edemas, retención de líquidos ⁴

Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



10302
BIOTOSCANA
ARGENTINA



- 1 Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 9,9% de los pacientes con bosentan y en el 9,1% de los pacientes con placebo.
- 2 Se notificó cefalea en el 11,5% de los pacientes con bosentan y en el 9,8% de los pacientes con placebo.
- 3 Este tipo de reacciones también pueden ser debidas a una enfermedad subyacente.
- 4 Se notificó edema o retención de líquidos en el 13,2% de los pacientes con bosentan y el 10,9% de los pacientes con placebo.

Estudios no controlados en pacientes pediátricos

El perfil de seguridad que mostraron los comprimidos recubiertos en un ensayo pediátrico (N = 19, edad media: 10 años [franja etaria: 3-15 años], tratamiento abierto con 2 mg bosentan por kg dos veces al día; duración del tratamiento: 12 semanas) fue muy similar al perfil de seguridad observado en los ensayos pivotaes con pacientes adultos de HAP. Los efectos adversos más frecuentes fueron rubor facial (21 %), cefalea y pruebas de función hepática anormales (16 % respectivamente).

En un análisis conjunto (100 pacientes en tratamiento con bosentan en forma de comprimidos dispersables) el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos fue similar al de los ensayos pivotaes con pacientes adultos de HAP. Los efectos adversos más frecuentes fueron infecciones en las vías respiratorias superiores (25 %), hipertensión pulmonar (arterial) (20 %), nasofaringitis (17 %), pirexia (15 %), vómitos (13 %), bronquitis (10 %), dolor abdominal (10 %) y diarrea (10 %). En cuanto a la frecuencia de los efectos adversos no se pudo observar una diferencia relevante entre pacientes mayores de 2 años de edad y pacientes menores de 2 años de edad. No obstante, dicha conclusión está basada únicamente en el análisis de 21 niños menores de 2 años (incluidos 6 pacientes con una edad de entre 3 meses y un año). Se pudieron observar reacciones no deseadas con trastornos de la función hepática y anemia/disminución de la hemoglobina en el 9 % o el 5 % de los pacientes.

En un ensayo aleatorizado controlado con placebo de pacientes de HPPRN se han tratado un total de 13 recién nacidos con bosentan en forma de comprimidos dispersables con una dosis de 2 mg/kg dos veces al día (8 pacientes tomaron un placebo). Los efectos adversos en los pacientes tratados con bosentan o el placebo fueron anemia o disminución de la concentración de hemoglobina (7 de 13

Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

pacientes, el 54 % y 2 de 8 pacientes, el 25 %), edema generalizado (3 de 13 pacientes, el 23 % y 0 de 8 pacientes, el 0 %) y vómitos (2 de 13 pacientes, el 15 % y 0 de 8 pacientes, el 0 %).

En el periodo posterior a la comercialización se notificaron casos raros de cirrosis hepática no explicada tras tratamientos prolongados con Tracleer (> 12 meses) en pacientes con co-morbilidades múltiples y terapias con medicamentos. También se han notificado casos raros de insuficiencia hepática. No se pudo descartar la influencia de Tracleer en estos casos. Estos casos refuerzan la importancia de un cumplimiento estricto del programa de monitorización mensual de la función hepática durante todo el tratamiento con Tracleer (véase sección «Advertencias y precauciones especiales de empleo»).

Alteraciones de enzimas hepáticas

Durante el desarrollo clínico, las elevaciones dependientes de la dosis 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.

Se desconoce el mecanismo de este efecto secundario. Estos aumentos de las aminotransferasas pueden disminuir espontáneamente si se continúa con el tratamiento de la dosis de mantenimiento de Tracleer o tras la reducción de la dosis, sin embargo puede ser necesario hacer una pausa o la suspensión (véase sección «Advertencias y precauciones especiales de empleo»).

Tras la introducción en el mercado se ha informado acerca de casos poco frecuentes de cirrosis hepáticas e insuficiencia hepática.

En los 20 ensayos controlados con placebo se observaron elevaciones de los niveles de las aminotransferasas hepáticas de 3 veces el límite superior de lo normal en el 11,2% de los pacientes tratados con bosentan, comparado con el 2,4% de los pacientes tratados con placebo. Se observó una elevación ≥ 8 x ULN en el 3,6% de los pacientes con bosentan y en el 0,4% de los pacientes con placebo. Las elevaciones de las aminotransferasas se asociaron con la elevación de la bilirrubina (≥ 2 x ULN) sin evidencia de obstrucción biliar en el 0,2% (5 pacientes) con bosentan y el 0,3% (6 pacientes) con placebo.

Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

En el análisis conjunto de cuatro ensayos pediátricos de pacientes de HAP se ha detectado un aumento de aminotransferasas hepáticas $\geq 3 \times$ LSN en el 2 % de los pacientes. En un ensayo más pequeño, aleatorizado y controlado con placebo de pacientes de HPPRN no se pudo observar ningún caso de aumento de aminotransferasas hepáticas $\geq 3 \times$ LSN durante el tratamiento, no obstante, se descubrió un caso de hepatitis 3 días después de finalizar el tratamiento con bosentan.

Modificación de la concentración de hemoglobina

En 20 ensayos integrados controlados con placebo de pacientes adultos se notificó un descenso en la concentración de hemoglobina desde el valor basal por debajo de 10 g/dl en el 8,0 % de los pacientes tratados con bosentan y del 3,9 % de los tratados con placebo (véase sección «Advertencias y precauciones especiales de empleo»).

En el análisis conjunto de estudios pediátricos de pacientes de HAP se ha detectado un descenso en la concentración de hemoglobina desde el valor basal por debajo de 10 g/dl en el 10,0 % de los pacientes.

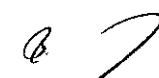
En un ensayo pequeño aleatorizado y controlado con placebo de pacientes de HPPRN, 6 de 13 recién nacidos en tratamiento con bosentan mostraron un descenso en la concentración de hemoglobina de un valor basal dentro del margen de referencia hasta un valor por debajo del límite inferior de lo normal.

En el periodo posterior a la comercialización se han registrado casos de anemia que han requerido transfusión de eritrocitos.

SOBREDOSIS

Se ha administrado bosentan durante dos meses en dosis únicas de hasta 2400 mg a voluntarios sanos y de hasta 2000 mg/día a pacientes con otra enfermedad distinta a la hipertensión pulmonar. Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea de intensidad leve a moderada.

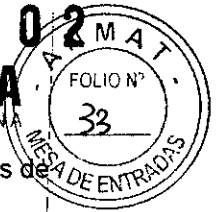
La sobredosis masiva puede tener como consecuencia una hipotensión marcada que requiera soporte cardiovascular. En el periodo posterior a la comercialización se ha notificado una sobredosis de 10,000 mg de bosentan en un paciente adolescente varón. Este presentó síntomas de náuseas, vómitos, hipotensión, mareos, sudoración y visión borrosa. Se recuperó por completo en el transcurso


Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



BIOTOSCANA
ARGENTINA

10302



de 24 horas con soporte de presión sanguínea. No es posible una diálisis en el caso de sobredosis de bosentan.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE SOBREDOSIS CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO
O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-666612247.
HOSPITAL A, POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Tracleer 62,5 mg: 56 y 112 comprimidos recubiertos

Tracleer 125 mg: 56 y 112 comprimidos recubiertos

CONSERVACION

Caducidad

El medicamento no se debe utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el envase con <<EXP>>.

Instrucciones especiales de conservación

Comprimidos recubiertos: No conservar por encima de 30°C y mantener fuera del alcance de los niños

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD CERTIFICADO N° 55028

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.

Gewerbstrasse 16, 4123 Allschwil, Suiza.

Elaboración: Patheon Inc., 2100 Syntex Court, Mississauga, Ontario, L5N 7K9, Canadá.
Haupt Pharma GmbH, Bethelner Landstrasse 18, 31018 Gronau, Alemania.

Importado y Distribuido por
Biotoscana Farma S.A

Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

10302



BIOTOSCANIA

ARGENTINA



Av. Arturo Illia 668, Villa Sarmiento, Pcia. De Bs As.
Directora Técnica: Farm. Fernando Ariel Lopardo, Matrícula Provincial N° 19228

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

Fecha de la Última Revisión: Junio- 2016

Dra. Patricia E. Rutowicz
Co-Directora Técnica/Apoderada
Biotoscana Farma S.A.