

Tracleer® (bosentan) Comprimidos recubiertos con película

## **Ficha Técnica**

---



# Ficha Técnica

---

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tracleer 62,5 mg comprimidos recubiertos con película

Tracleer 125 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 62,5 mg de bosentan (monohidrato).

Cada comprimido recubierto con película contiene 125 mg de bosentan (monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película:

De forma redondo, biconvexo, de color naranja-blanco recubierto con película y con «62,5» grabado en una cara.

De forma ovalada, biconvexo, de color naranja-blanco recubierto con película y con «125» grabado en una cara.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes de clase funcional III de la OMS. Se ha demostrado eficacia en:

- HAP primaria (idiopática y familiar)
- HAP secundaria a la esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa
- HAP asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos y fisiología de Eisenmenger

También se han observado mejorías en pacientes de clase funcional II de la OMS (ver sección 5.1)

Tracleer también está indicado para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica con alteración digital ulcerosa activa (ver sección 5.1)

### 4.2. Posología y forma de administración

#### Hipertensión Arterial Pulmonar

El tratamiento sólo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. El tratamiento con Tracleer se iniciará a dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces la dosis a 125 mg, dos veces al día (dosis de mantenimiento). Los comprimidos se administrarán por vía oral por la mañana y por la noche, con o sin alimentos.

En el caso de deterioro clínico (p.ej. reducción de al menos un 10 % en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos en comparación con la determinación previa al tratamiento) pese al tratamiento con Tracleer durante al menos 8 semanas (por lo menos cuatro semanas con dosis de mantenimiento), deben considerarse el empleo de tratamientos alternativos. No obstante, algunos pacientes que no respondan al tratamiento con Tracleer después de 8 semanas, pueden responder de manera favorable después de 4 a 8 semanas adicionales de tratamiento. Si se decide retirar el tratamiento con Tracleer, deberá hacerse de manera paulatina mientras se introduce un tratamiento alternativo.

En el caso de empeoramiento clínico tardío pese al tratamiento con Tracleer (es decir, después de varios meses de tratamiento), este tratamiento deberá ser evaluado de nuevo. Ciertos pacientes que no responden bien a 125 mg de Tracleer dos veces al día pueden mejorar ligeramente su capacidad de ejercicio cuando la dosis se aumenta a 250 mg dos veces al día. Deberá realizarse una cuidadosa evaluación del balance riesgo/beneficio, teniendo en cuenta que la toxicidad hepática es dosis-dependiente (ver secciones 4.4 y 5.1).

### Interrupción del tratamiento

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

### **Esclerosis Sistémica con afectación digital ulcerosa activa**

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

El tratamiento con Tracleer se iniciará a dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces la dosis a 125 mg, dos veces al día. Los comprimidos se administrarán por vía oral por la mañana y por la noche, con o sin alimentos.

La experiencia en ensayos clínicos controlados para esta indicación se limita a 6 meses.

La respuesta al tratamiento y la necesidad de terapia continuada deberá ser re-evaluada regularmente. Deberá realizarse una adecuada evaluación de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la toxicidad hepática de Bosentan (ver secciones 4.4 y 4.8).

### **Poblaciones especiales**

#### Pauta de dosificación en insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (es decir, Child-Pugh clase A) (ver sección 5.2). Tracleer está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa (ver secciones 4.3, 4.4, 5.2).

#### Pauta de dosificación en insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes sometidos a diálisis (ver sección 5.2).

#### Pauta de dosificación en ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

#### Niños

- Hipertensión Arterial Pulmonar:

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 12 años no está plenamente documentada.

La siguiente pauta de tratamiento se empleó en el estudio AC-052-356 (BREATHE-3):

Peso corporal (kg)	Dosis de inicio (4 semanas)	Dosis de mantenimiento
$10 \leq x \leq 20$	31,25 mg una vez al día	31,25 mg dos veces al día
$20 < x \leq 40$	31,25 mg dos veces al día	62,5 mg dos veces al día
$> 40$	62,5 mg dos veces al día	125 mg dos veces al día

Este ensayo fue diseñado principalmente para estudiar la farmacocinética en niños. El número de pacientes estudiado en cada grupo de dosis fue insuficiente para establecer la pauta de tratamiento óptima en pacientes menores de 12 años (ver sección 5.1). Los datos farmacocinéticos obtenidos mostraron que la exposición sistémica era menor que la observada en

## Ficha Técnica

---

pacientes adultos con hipertensión pulmonar (ver sección 5.2) por lo que el efecto sobre el árbol vascular pulmonar puede ser insuficiente. Sin embargo, no se ha establecido la seguridad de dosis más elevadas en niños.

No hay experiencia en niños menores de 3 años.

- Esclerosis sistémica con afectación digital ulcerosa activa:

No se disponen de datos de seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

### Pacientes con bajo peso corporal

La experiencia en pacientes con peso corporal inferior a 40 kg es limitada..

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Child-Pugh Clase B o C, es decir, insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 5.2)
- 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 sección 4.4)
- Empleo concomitante de ciclosporina A (ver sección 4.5)
- Embarazo
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable (ver secciones 4.4, 4.5, 4.6)

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales 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 (ver sección 4.2)

No se ha establecido el balance riesgo/beneficio de bosentan en pacientes en clase funcional I de la OMS para la hipertensión arterial pulmonar.

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

No se ha observado que Tracleer posea un efecto beneficioso en la curación de las 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 los enzimas hepáticos se producen generalmente durante las primeras 26 primeras semanas del tratamiento (ver sección 4.8) aunque también podrían presentarse más tarde. Dicha elevación puede deberse en parte a la inhibición competitiva de la eliminación de las sales biliares de los hepatocitos, aunque otros mecanismos, que no han sido claramente establecidos, estén probablemente también involucrados en la aparición de esta alteración de la función hepática. No se descartan la acumulación de bosentan en los hepatocitos, con la consiguiente citólisis que puede provocar daño hepático grave, o un mecanismo inmunológico. Aunque los datos son limitados, el riesgo de alteraciones de la función hepática también puede aumentar cuando se administran simultáneamente medicamentos que inhiban la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), p.ej., rifampicina, glibenclamida y ciclosporina A (ver secciones 4.3 y 4.5).

**Los valores de las aminotransferasas hepáticas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y a intervalos mensuales durante el tratamiento con Tracleer. Además, los valores de las aminotransferasas deben determinarse 2 semanas después de cualquier aumento en la dosis.**

#### **Recomendaciones en caso de elevaciones de la ALT / AST**

##### **Valores ALT/AST**

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

##### **Recomendaciones para el tratamiento y la monitorización**

Confirmar mediante nueva analítica. Si se confirma, reducir la dosis diaria o suspender el tratamiento (ver sección 4.2), y controlar los valores de las aminotransferasas por lo menos cada 2 semanas. Si los valores de las aminotransferasas regresan a los valores previos al tratamiento, considerar si continuar o reiniciar el tratamiento con Tracleer, según las condiciones descritas más abajo.

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

Confirmar mediante nueva analítica. Si se confirma, interrumpir el tratamiento, y controlar los valores de las aminotransferasas por lo menos cada 2 semanas. Si los valores de las aminotransferasas regresan a los valores previos al tratamiento, valorar la re-introducción del tratamiento con Tracleer, según las condiciones descritas más abajo.

$> 8 \times \text{ULN}$

Deberá interrumpirse el tratamiento y no se considerará la re-introducción de Tracleer.

**En caso de aparición de síntomas clínicos asociados de lesión hepática, es decir, náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia, fatiga o aletargamiento inusual, síndrome gripal (artralgia, mialgia, fiebre), **deberá interrumpirse el tratamiento y no se considerará la re-introducción de Tracleer.****

#### **Reinicio del tratamiento**

El reinicio del tratamiento con Tracleer sólo deberá considerarse si los posibles beneficios del tratamiento con Tracleer superan los riesgos potenciales y si los niveles de las aminotransferasas hepáticas están dentro de los valores previos al tratamiento. Se recomienda pedir consejo a un hepatólogo. Cuando se reinicie el tratamiento se seguirán las instrucciones detalladas en la sección 4.2. **Los valores de las aminotransferasas hepáticas deben volver a determinarse en los primeros 3 días tras el reinicio, de nuevo transcurridas otras 2 semanas, y siguiendo las recomendaciones anteriores a partir de entonces.**

ULN = Upper Limit of Normal (Límite superior de la normalidad)

#### **Concentración de hemoglobina**

El tratamiento con bosentan se ha asociado a una reducción dosis dependiente en la concentración de hemoglobina (ver sección 4.8). En los estudios controlados con placebo, los descensos en la concentración de hemoglobina relacionados con bosentan no fueron progresivos, y se estabilizaron después de las primeras 4–12 semanas de tratamiento. Se recomienda determinar la concentración de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento, mensualmente durante los primeros 4 meses, y trimestralmente a partir de entonces. Si se observase un descenso clínicamente significativo en la concentración de hemoglobina, se deben realizar una evaluación e investigación adicionales para determinar la causa y necesidad de tratamiento específico. En el periodo post comercialización, se han notificado casos de anemia que han requerido transfusión de glóbulos rojos (ver sección 4.8)

#### **Uso en 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 (ver sección 4.5) y que el resultado de la prueba de embarazo previa al tratamiento sea negativo (ver sección 4.6).

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 prescriptores deben tener en cuenta que, debido a las potenciales interacciones farmacocinéticas, Tracleer puede hacer que los tratamientos anticonceptivos hormonales sean ineficaces (ver sección 4.5). Por consiguiente, las mujeres en edad fértil no deben usar métodos anticonceptivos hormonales (incluidas las formas orales, inyectables, transdérmicas, e implantables) como único método anticonceptivo, sino que deberán utilizar otro método adicional o un método anticonceptivo alternativo que sea fiable. Si existe alguna duda sobre los consejos que se le deben dar a un paciente concreto, se recomienda consultar con un ginecólogo.

## Ficha Técnica

---

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 mismo.

### Enfermedad pulmonar veno-oclusiva

Se han comunicado casos de edema pulmonar asociados al uso de vasodilatadores (principalmente prostaciclina) en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar. Por lo tanto, se deberá valorar la posibilidad de que exista enfermedad venooclusiva pulmonar asociada en aquellos pacientes con HAP que presenten signos de edema pulmonar durante el tratamiento con Tracleer. Durante el período post-comercialización se han notificado, de forma infrecuente, algunos casos de edema pulmonar en pacientes tratados con Tracleer en los que se sospechó la existencia de enfermedad venooclusiva pulmonar.

### Uso en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y fallo ventricular izquierdo concomitante

No se ha realizado ningún ensayo específico en pacientes con hipertensión pulmonar y disfunción ventricular izquierda. Sin embargo, en un ensayo 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 ensayo 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 ensayo, 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 ensayo, no se observó ninguna diferencia en el total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, ni en cuanto a mortalidad, entre los pacientes tratados con Tracleer y los tratados con placebo. Por lo tanto, se recomienda vigilar la aparición de signos de retención de líquidos (ej. aumento de peso), en especial en aquellos pacientes con disfunción sistólica severa. Si esto ocurriera, se recomienda iniciar el tratamiento con diuréticos, o aumentar la dosis de éstos. 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 (ver sección 5.1). No se han realizado estudios específicos acerca de interacciones entre bosentan y fármacos antirretrovirales. Debido a la potencial aparición de estas interacciones, especialmente las relacionadas con el efecto inductor de Bosentan sobre el CYP450 (ver sección 4.5), que podrían afectar a la eficacia del tratamiento antirretroviral, deberá monitorizarse cuidadosamente el control de la infección por VIH en estos pacientes. No se puede excluir un aumento del riesgo de toxicidad hepática y de reacciones adversas hematológicas cuando se usa Bosentan en combinación con fármacos antirretrovirales.

### 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 sección 4.5). Debe utilizarse un tratamiento antidiabético alternativo en pacientes en los que esté indicado un tratamiento antidiabético.

**Fluconazol:** no se recomienda el empleo concomitante de Tracleer con fluconazol (ver sección 4.5). Aunque no se ha estudiado, esta combinación puede producir una importante elevación de las concentraciones de bosentan en plasma.

**Rifampicina:** no se recomienda la administración concomitante de Tracleer con rifampicina (ver sección 4.5).

Deberá evitarse la administración concomitante de inhibidores del CYP3A4 y CYP2C9 (ver sección 4.5).

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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. Debe considerarse la posibilidad de que se produzca una alteración 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 el 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 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 sección 4.4). Por las mismas razones, no se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como el ketoconazol, itraconazol y ritonavir) y de un inhibidor del CYP2C9 (tal como el voriconazol) junto con Tracleer (ver sección 4.4).

Los estudios específicos de interacciones han demostrado lo siguiente:

*Anticonceptivos hormonales:* La administración concomitante de Tracleer, a dosis de 125 mg dos veces al día durante 7 días, con una dosis única de un anticonceptivo oral que contenía 1 mg de noretisterona y 35 mcg de etinilestradiol provocó una disminución en el AUC de noretisterona y de etinilestradiol en un 14% y 31%, respectivamente. Sin embargo, la disminución en la exposición fue de incluso un 56% y 66%, respectivamente, en algunos sujetos. Por ello, los tratamientos anticonceptivos hormonales solos, con independencia de la vía de administración (esto es, formas orales, inyectables, transdérmicas e implantables), no se consideran métodos anticonceptivos seguros (ver secciones 4.4 y 4.6)

*Ciclosporina A:* la administración simultánea de Tracleer y ciclosporina A (un inhibidor de la calcineurina) está contraindicada (ver sección 4.3). De hecho, cuando se administraron simultáneamente, las concentraciones mínimas iniciales de bosentan fueron aproximadamente unas 30 veces más elevadas que las determinadas después de administrar bosentan solo. En el estado estacionario, las concentraciones de bosentan en plasma fueron de 3 a 4 veces más elevadas que con bosentan solo. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina A (un sustrato del CYP3A4) disminuyeron en aproximadamente un 50%.

*Tacrolimus, sirolimus:* la administración concomitante de tacrolimus, o sirolimus, y Tracleer no ha sido estudiada en el hombre. Sin embargo, la administración concomitante de tacrolimus, o sirolimus, y Tracleer puede producir un incremento de 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 en 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 del 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 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. En relación con esto, no debe emplearse esta combinación (ver sección 4.4). No se dispone de datos de interacción farmacológica con otras sulfonilureas.

*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 administración concomitante de bosentan con warfarina en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, no produjo cambios clínicos relevantes en el INR (Cociente Normalizado Internacional) o en las dosis de warfarina (valores basales versus finales en los estudios clínicos). Asimismo, la frecuencia de cambios en la dosis de warfarina durante los ensayos debidos a cambios en el INR, o a consecuencia de reacciones adversas fue similar entre los pacientes tratados con bosentan y placebo. No es necesario ajustar la dosis de warfarina u otros anticoagulantes orales similares cuando se inicia el



## Ficha Técnica

---

tratamiento con bosentan, si bien se recomienda intensificar el control de los valores del INR, especialmente durante la introducción de bosentan y el periodo 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 (un sustrato del CYP3A4), y de su metabolito activo, el  $\beta$ -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 ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, durante 6 días, produjo en un aumento de aproximadamente dos 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 con metabolismo disminuido a nivel del CYP2C9 tienen el riesgo de presentar un aumento aún mayor en la concentración plasmática de bosentan, lo que puede dar lugar a efectos adversos nocivos.

*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 ser la inducción de la P-glicoproteína. Es poco probable que esta interacción tenga relevancia clínica.

*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 única 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 sección 5.1).

*Rifampicina:* en 9 sujetos sanos, la administración concomitante de Tracleer, 125 mg dos veces al día durante 7 días, y rifampicina, un potente inductor del CYP2C9 y CYP3A4, produjo un descenso en las concentraciones plasmáticas de bosentan de un 58%, y de casi un 90% de disminución. En consecuencia, es previsible que el efecto de bosentan se vea significativamente reducido cuando se administra concomitantemente con rifampicina. No se dispone de datos acerca de otros inductores del CYP3A4 como, por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan (hipérico), aunque se prevé que su administración concomitante induzca una reducción de la exposición sistémica a bosentan. No es posible excluir una reducción clínicamente significativa de la eficacia.

*Sildenafil:* la administración concomitante de 125 mg de Tracleer dos veces al día (en estado estacionario) y 80 mg de sildenafil tres veces al día (en estado estacionario), a voluntarios sanos durante 6 días, dio lugar a un descenso del 63% en el AUC de sildenafil y a un aumento del 50% en el AUC de bosentan. Se recomienda precaución en caso de administración concomitante.

### 4.6. Embarazo y lactancia

#### Embarazo

Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductora (teratogénesis, embriotoxicidad) (ver sección 5.3). Los datos sobre el uso de Tracleer en mujeres embarazadas son limitados. El riesgo potencial para el ser humano sigue siendo desconocido. Tracleer está contraindicado en el embarazo (ver sección 4.3).

#### Uso en mujeres en edad fértil

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 prescriptores deben tener en cuenta que, debido a las potenciales interacciones farmacocinéticas, Tracleer puede hacer que los tratamientos anticonceptivos hormonales sean ineficaces (ver sección 4.5). Por consiguiente, las mujeres en edad fértil no deben usar métodos anticonceptivos hormonales (incluidas las formas orales, inyectables, transdérmicas, e implantables) como único método anticonceptivo, sino que deberán utilizar

otro método adicional o un método anticonceptivo alternativo que sea fiable Si existe alguna duda sobre los consejos que se le deben dar a un paciente concreto, se recomienda consultar con un ginecólogo. 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 mismo.

#### Uso durante la lactancia

Se desconoce si bosentan se excreta en la leche humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Tracleer.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Tracleer puede causar mareos, los cuales pueden influir en la capacidad para conducir vehículos o manejar de máquinas.

#### **4.8. Reacciones adversas**

##### Hallazgos procedentes de ensayos controlados con placebo

En ocho ensayos controlados con placebo, seis de los cuales fueron en indicaciones no relacionadas con hipertensión arterial pulmonar, un total de 677 pacientes recibieron tratamiento con bosentan a una dosis diaria que osciló entre los 100 mg y los 2000 mg, y 288 pacientes fueron tratados con placebo. La duración del tratamiento osciló entre 2 semanas y 6 meses. Las reacciones adversas que aparecieron con mayor frecuencia en los pacientes a los que se administró bosentan ( $\geq 3\%$  en los pacientes tratados con bosentan, con una diferencia de  $\geq 2\%$ ) que en los que recibieron placebo fueron cefalea (15,8% vs 12,8%), rubor facial (6,6% vs 1,7%), trastornos de la función hepática (5,9% vs 2,1%), edema de extremidades inferiores (4,7% vs 1,4%) y anemia (3,4% vs 1,0%), y todas ellas fueron dosis-dependientes.

##### Ensayos controlados con placebo en HAP primaria (idiopática/familiar) y en HAP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo

En la tabla siguiente se resumen las reacciones adversas ocurridas en  $\geq 3\%$  de los pacientes tratados con Tracleer (125 y 250 mg dos veces al día) en ensayos en fase 3 controlados con placebo en hipertensión arterial pulmonar, y que fueron más frecuentes en estos pacientes:

#### **Reacciones adversas ocurridas en $\geq 3\%$ de los pacientes, y con más frecuencia en pacientes tratados con Tracleer (125 y 250 mg dos veces al día), en ensayos controlados con placebo en hipertensión arterial pulmonar**

Sistema corporal / Reacción adversa	Placebo		Tracleer (todos)	
	N = 172		N = 258	
	No.	%	No.	%
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior	11	6.4%	24	9.3%
Nasofaringitis	14	8.1%	24	9.3%
Infección del tracto respiratorio	5	2.9%	9	3.5%
Sinusitis	4	2.3%	9	3.5%
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Anemia	–		8	3.1%
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	25	14.5%	39	15.1%
Síncope	7	4.1%	12	4.7%
<b>Trastornos cardiacos</b>				
Palpitaciones	3	1.7%	9	3.5%
<b>Trastornos vasculares</b>				
Rubor facial	5	2.9%	10	3.9%
Hipotensión	3	1.7%	10	3.9%

## Ficha Técnica

<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Artralgia	3	1.7%	9	3.5%
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Edema periférico	13	7.6%	20	7.8%
Dolor torácico	8	4.7%	13	5.0%
Edema	4	2.3%	8	3.1%
<b>Investigaciones</b>				
Prueba anormal de función hepática	3	1.7%	9	3.5%

Nota: solamente se incluyen las reacciones adversas que aparecieron desde el comienzo del tratamiento hasta 1 día de calendario después de finalizar el tratamiento. Un paciente puede presentar más de una reacción adversa.

A la dosis de mantenimiento recomendada, o doble de la misma (es decir, 125 ó 250 mg dos veces al día), las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia con Tracleer que con placebo ( $\geq 3\%$  de los pacientes tratados con Tracleer, con una diferencia  $\geq 2\%$ ) fueron infección del tracto respiratorio superior, hipotensión y anemia. Las reacciones adversas que se produjeron en  $\geq 1\%$  y  $< 3\%$  de estos pacientes, y con más frecuencia con Tracleer que con placebo (diferencia de  $\geq 2\%$ ) fueron incremento de las enzimas hepáticas (2.7% en Tracleer versus 0% en placebo) y rubor facial (2.7% en Tracleer versus 0.6% en placebo)

Las interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas, durante los ensayos clínicos en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, a dosis de 125 y 250 mg dos veces al día, ocurrieron con la misma frecuencia (5.8%) en los pacientes tratados con bosentan que en los tratados con placebo.

### Ensayo clínico controlado con placebo en HAP asociada a cardiopatías congénitas (BREATHE-5)

El perfil de seguridad de Tracleer en esta población fue similar al observado en los ensayos pivotaes en pacientes con HAP. Las reacciones adversas que tuvieron lugar en mayor proporción en pacientes tratados con Tracleer 62,5 mg dos veces al día durante cuatro semanas, seguido por 125 mg dos veces al día ( $n = 37$ ), que en aquellos que recibieron placebo ( $n = 17$ ) fueron edema periférico (18,9% vs. 5,9%), cefalea (13,5% vs. 11,8%), palpitaciones (10,8% vs. 0%), mareos (8,1% vs. 5,9%) y dolor torácico (8,1% vs. 0%). Cuatro pacientes interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas, dos (5,4%) en el grupo bosentan y dos (11,8%) en el grupo placebo.

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

El perfil de seguridad en esta población ( $n = 16$ ) cuando fueron tratados con Tracleer 62,5 mg dos veces al día durante cuatro semanas, seguido por 125 mg dos veces al día, fue similar al observado en los ensayos clínicos pivotaes en pacientes con HAP. Las reacciones adversas más frecuentes fueron el edema periférico (31%), cefalea (19%), alteración de la función hepática (13%), calambres musculares (13%), retención de líquidos (13%) y vómitos (13%). En algunos pacientes se observaron alteraciones hematológicas (anemia y disminución del número de neutrófilos) (ver sección 4.4).

### Ensayos controlados con placebo en úlceras digitales

En la tabla siguiente se resumen las reacciones adversas ocurridas en  $\geq 3\%$  de los pacientes tratados con Tracleer (125 mg dos veces al día) en los dos ensayos fundamentales controlados con placebo en úlceras digitales, y que fueron más frecuentes en los pacientes tratados con Tracleer :

**Reacciones adversas ocurridas en  $\geq 3\%$  de los pacientes, y con más frecuencia en pacientes tratados con Tracleer (125 mg dos veces al día), en ensayos controlados con placebo en úlceras digitales.**

Sistema corporal / Reacción adversa	Placebo N = 133		Tracleer (todos) N = 175	
	No.	%	No.	%
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Úlcera cutánea infectada	8	6%	15	9%
Infección del tracto urinario	3	2%	7	4%

<b>Trastornos vasculares</b>				
Rubor facial	2	2%	6	3%
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Disnea	3	2%	5	3%
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea	10	8%	16	9%
Reflujo gastrointestinal	2	2%	8	5%
Dolor abdominal	1	1%	6	3%
Estreñimiento	1	1%	6	3%
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>				
Eritema	2	2%	6	3%
Dermatitis	2	2%	5	3%
<b>Trastornos del sistema musculoesquelético</b>				
Dolor en extremidad	7	5%	10	6%
Dolor de espalda	4	3%	7	4%
<b>Trastornos generales y en la zona de administración</b>				
Edema periférico	6	5%	24	14%
Deterioro del edema periférico	0	0%	5	3%
Fatiga	3	2%	5	3%
<b>Exploraciones</b>				
Aumento de aspartato aminotransferasa	2	2%	11	6%
Aumento de alanina aminotransferasa	1	1%	11	6%
Función hepática anormal	0	0%	8	5%

Nota: solamente se incluyen reacciones adversas que aparecieron desde el comienzo del tratamiento hasta 1 día de calendario después de finalizar el tratamiento. Un paciente puede presentar más de una reacción adversa.

## Alteraciones analíticas

### Alteraciones analíticas hepáticas

El empleo de bosentan se ha asociado con una elevación dosis-dependiente de las aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa. Durante el desarrollo clínico, los cambios en los enzimas hepáticos se produjeron generalmente en las 26 primeras semanas del tratamiento, y normalmente se desarrollaron de manera paulatina y fueron en su mayoría asintomáticos. En todos los casos los niveles regresaron a los valores previos al tratamiento, sin secuelas, entre pocos días y 9 semanas, bien de manera espontánea o tras reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. En el período post-comercialización, se han notificado casos raros de cirrosis hepática e insuficiencia hepática (ver sección 4.8).

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 (ver sección 4.4).

En los ocho ensayos controlados con placebo, seis de los cuales se realizaron en indicaciones distintas a la hipertensión arterial pulmonar, se observaron elevaciones de los niveles de las aminotransferasas hepáticas en más de 3 veces el límite superior de la normalidad (ULN) en el 11,2% de los pacientes tratados con bosentan, comparado con el 1,8% de los pacientes tratados con placebo. En 2 de los 658 (0,3%) pacientes tratados con bosentan se observaron elevaciones de bilirrubina  $> 3 \times$  ULN asociadas con elevación de las aminotransferasas ( $> 3 \times$  ULN). Nueve de los 74 pacientes tratados con bosentan que mostraban elevaciones de las aminotransferasas hepáticas ( $> 3 \times$  ULN), también mostraban síntomas tales como dolor abdominal, náuseas/vómitos y fiebre.

En ensayos en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, la incidencia de elevaciones de las aminotransferasas hepáticas ( $> 3 \times$  ULN) fue del 12, 8% en los tratados con bosentan (n = 257), del 12,3% en los tratados con 125 mg dos veces al día y del 14,3% en los tratados con 250 mg dos veces al día. Se observaron elevaciones de ocho veces los límites superiores de la normalidad en el 3,7 % de pacientes con hipertensión arterial pulmonar tratados con 125 mg dos veces al día y en el 7,1% de pacientes con hipertensión arterial pulmonar tratados con 250 mg dos veces al día.

## Ficha Técnica

---

En los dos estudios en pacientes con úlceras digitales la incidencia de elevaciones de las aminotransferasas hepáticas ( $> 3$  x LSN) fue de 11.3 % en los pacientes tratados con bosentan (N=168) comparado con el 0.8% en los pacientes tratados con placebo (N=129). Se observaron elevaciones  $> a 8$  x LSN en el 2.4 % de los pacientes con úlceras digitales tratados con bosentan.

### Hemoglobina

El descenso medio en la concentración de hemoglobina desde el período basal hasta la finalización del ensayo en pacientes tratados con bosentan fue de 0,9 g/dl, siendo de 0,1 g/dl en los tratados con placebo.

En ocho ensayos controlados con placebo se observó un descenso clínicamente relevante en la hemoglobina (descenso  $> 15\%$  con respecto los valores basales y valor resultante  $< 11$  g/dl) en el 5,6% de los pacientes tratados con bosentan, comparado con el 2,6% en los pacientes tratados con placebo. En pacientes con hipertensión arterial pulmonar tratados con dosis de 125 y 250 mg dos veces al día, se observaron descensos clínicamente relevantes de la hemoglobina en el 3,0% y 1,3% de los pacientes tratados con bosentan y placebo, respectivamente.

En los dos ensayos en pacientes con úlceras digitales, se observó una disminución de los niveles de hemoglobina clínicamente significativa (disminución desde el valor basal que produjo valores de hemoglobina  $< 10$  g/dl) en 4,2 % de los pacientes tratados con bosentan (N=167) comparado con el 3,1% en los pacientes tratados con placebo (N=129).

En el periodo post comercialización, se han notificado casos de anemia que han requerido transfusión de glóbulos rojos (ver sección 4.8)

### Experiencia post-comercialización

La mayoría de las reacciones adversas notificadas durante el periodo post comercialización han sido similares a las notificadas durante los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas se agrupan según su frecuencia, de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $\leq 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ).

#### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas

Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal, diarrea

#### Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: elevación de aminotransferasas asociada a hepatitis y/o ictericia

Raras: cirrosis hepática, insuficiencia hepática

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad, incluidas dermatitis, prurito y erupciones cutáneas

#### Sistema inmunológico

Raras: anafilaxis y/o angioedema

#### Trastornos del sistema hematológico y linfático:

Frecuentes: Anemia o disminución de hemoglobina, requiriendo alguna vez de transfusión de células rojas (ver sección 4.4)

Poco frecuentes: trombocitopenia

En el período post-comercialización, se han notificado casos raros de cirrosis hepática de etiología desconocida después de terapia prolongada con Tracleer, en pacientes con múltiples comorbilidades y tratamientos farmacológicos. También se han notificado casos raros de insuficiencia hepática. Estos casos refuerzan la importancia de realizar un estricto cumplimiento del programa mensual de monitorización de la función hepática durante el tratamiento con Tracleer (ver sección 4.4)

#### 4.9. Sobredosis

Se ha administrado bosentan en dosis única 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 provocar una hipotensión marcada que requerirá soporte cardiovascular activo. En el período post-comercialización se ha notificado la toma de una sobredosis de 10000 mg de Bosentan por un paciente adolescente varón. El paciente presentó síntomas de náuseas, vómitos, hipotensión, mareos, sudoración y visión borrosa, recuperándose completamente durante las primeras 24 horas con soporte de presión sanguínea. Nota: bosentan no se elimina a través de la diálisis.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: 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 receptores de endotelina A y B (ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>). Bosentan disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica, 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, y 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<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub> 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, 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 de 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<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>, con una afinidad ligeramente superior por los receptores ET<sub>A</sub> ( $K_i = 4,1-43$  nM) que por los receptores ET<sub>B</sub> ( $K_i = 38-730$  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, randomizados, doble ciego, controlados con placebo en 32 (estudio AC-052-351) y 213 (estudio AC-052-352, BREATHE-1) pacientes adultos en clase funcional III-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 mg de Tracleer dos veces al día, las dosis de mantenimiento estudiadas en estos ensayos fueron de 125 mg dos veces al día en AC-052-351 y 125 mg dos veces al día o 250 mg dos veces al día en AC-052-352.

Tracleer fue añadido al tratamiento que en ese momento estuviese recibiendo el paciente, y que incluir una combinación de anticoagulantes, vasodilatadores (p.ej., bloqueantes de los canales del calcio), diuréticos, oxígeno y digoxina, pero no epoprostenol. Como control se empleó placebo además del tratamiento del paciente en ese momento.

## Ficha Técnica

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 ensayos, el tratamiento con Tracleer se tradujo en 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) como variable principal de eficacia en cada ensayo, 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 250 mg dos veces al día.

La mejoría en la distancia recorrida se observó a las 4 semanas de tratamiento, fue claramente evidente a las de 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, 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 semana 8, 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 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 hipertensión arterial pulmonar con el tratamiento con Tracleer. La valoración de la disnea durante la prueba de la marcha mostró una mejoría en los pacientes tratados con Tracleer. En el ensayo AC-052-352, el 92% de los 213 pacientes fueron clasificados en fase basal 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 (30,4% en los tratados con placebo). El cambio global en la clase funcional de la OMS durante ambos ensayos 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 ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (AC-052-364; EARLY), 185 pacientes con HAP de clase funcional II de la OMS (con media basal en el TM6M de 435 metros) 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 reclutados eran naïve para el tratamiento de HAP ( $n=156$ ) o estaban recibiendo una dosis estable de sildenafil ( $n=29$ ). Las variables coprimarias fueron el porcentaje de cambio respecto al valor basal en las RVP y el cambio respecto al valor basal en la distancia recorrida en el TM6M al 6º mes versus placebo. La siguiente tabla refleja el protocolo de análisis pre-especificado.

	PVR (dyn.sec/cm <sup>5</sup> )		Distancia TM6M (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Basal (BL); media (DE)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Cambio respecto BL; media (DE)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Efecto del tratamiento	-22.6%		19	
IC 95%	-34, -10		-4, 42	
Valor de p	< 0.0001		0.0758	

El tratamiento con bosentan se asoció con una reducción de la tasa de deterioro clínico, definida como una variable combinada de progresión sintomática, hospitalización por HAP y muerte, comparada con placebo (reducción proporcional del riesgo 77%, IC 95% 20%-94%,  $p = 0.0114$ ). El efecto del tratamiento fue observado mediante la mejoría del componente de progresión sintomática. Hubo una hospitalización relacionada con el empeoramiento de la HAP en el grupo de bosentan y 3 hospitalizaciones en el grupo placebo. Solo se registró un fallecimiento en cada grupo de tratamiento durante el periodo del estudio a doble ciego de 6 meses, no pudiéndose por lo tanto llegar a ninguna conclusión sobre la supervivencia.

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, 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas seguido de 125 mg dos veces al día durante 12 semanas ( $n = 37$ ), o placebo ( $n = 17$ ). El objetivo principal fue demostrar que Tracleer no empeora la hipoxemia. Tras 16 semanas, Tracleer aumentó la media de saturación de oxígeno en un 1,0% (IC 95% -0,7; 2,8%) comparado con placebo, demostrando que bosentan no empeora la hipoxemia. El valor medio de resistencia vascular pulmonar se redujo significativamente en el grupo tratado con bosentan (el mayor efecto se observó en el subgrupo de pacientes que presentaban cortocircuito intracardiaco bidireccional). 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 ( $p = 0,0079$ ), reflejando una mejoría de la capacidad de ejercicio.

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, (AC-052-362; BREATHE-4), en 16 pacientes con HAP asociada a infección por VIH en clase funcional III. Los pacientes fueron tratados con Tracleer 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, seguido de 125 mg dos veces al día durante las 12 semanas siguientes. Después de 16 semanas de tratamiento se observaron mejorías significativas respecto a la situación basal en la capacidad de ejercicio: el aumento medio en la prueba de la marcha de 6 minutos fue de + 91.4 metros con respecto a los 332,6 metros basales de promedio ( $p < 0,001$ ). Como parte de la evaluación de la seguridad, se valoró el efecto de Bosentan sobre la terapia antirretroviral (es decir, la reducción de las concentraciones sistémicas de los fármacos antirretrovirales co-administrados que tuvieran un impacto negativo en la eficacia del tratamiento antirretroviral) a través del recuento de células CD4 y la titulación del RNA HIV-1. Dadas las limitaciones del estudio (número reducido de pacientes, investigación farmacocinética de fármacos antirretrovirales no estandarizada, heterogeneidad de los regímenes farmacológicos), no se pudieron extraer conclusiones definitivas en relación a los efectos de bosentan sobre la eficacia de los fármacos antirretrovirales. Se observó un aumento de la carga viral en 5 pacientes (ver sección 4.4). No se dispone de datos posteriores a las 16 semanas de este ensayo.

No se han realizado ensayos para demostrar los efectos favorables del tratamiento con Tracleer sobre la supervivencia. No obstante, se ha hecho un seguimiento del estado de la totalidad de los 235 pacientes que fueron tratados con bosentan en los dos estudios pivotaes controlados con placebo (AC-052-351 y AC-052-352) y/o sus dos extensiones, sin tratamiento control, en fase abierta. La duración media de la exposición a bosentan fue de  $1,9 \pm 0,7$  años [min : 0,1 ; max : 3,3 años] y la media de seguimiento fue de  $2,0 \pm 0,6$  años. La mayoría de los pacientes estaban diagnosticados de hipertensión pulmonar primaria (PPH) (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, respectivamente. Las estimaciones de supervivencia fueron inferiores en el subgrupo de pacientes con HAP secundaria a esclerosis sistémica. El inicio de tratamiento con epoprostenol puede haber influido en las estimaciones de 43/235 pacientes.

#### *Ensayo en niños con hipertensión arterial pulmonar*

Se ha realizado un ensayo en niños con hipertensión pulmonar. Tracleer ha sido evaluado en un ensayo abierto, no-controlado, en 19 pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar (AC-052-356, BREATHE-3: hipertensión pulmonar primaria en 10 pacientes, e hipertensión arterial pulmonar relacionada a cardiopatía congénita en 9). Este estudio se diseñó principalmente como un estudio farmacocinético (ver sección 5.2). Los pacientes fueron divididos en tres grupos de dosis de acuerdo con tres grupos de pesos corporales (ver sección 4.2) y recibieron tratamiento durante 12 semanas. La mitad de los pacientes asignados a cada grupo estaba recibiendo ya epoprostenol por vía intravenosa, esta dosis de epoprostenol se mantuvo constante durante todo el ensayo. Las edades estaban comprendidas entre 3 y 15 años. En el periodo basal, los pacientes se hallaban en clase funcional II ( $n = 15$ , 79%) o III ( $n = 4$ , 21%) de la OMS.

Se obtuvieron parámetros hemodinámicos en 17 pacientes. El aumento medio del índice cardíaco fue de  $0,5 \text{ l/min/m}^2$ , el descenso medio en la presión arterial pulmonar media fue de 8 mmHg, y el descenso medio en la resistencia vascular pulmonar de  $389 \text{ dinas}\cdot\text{seg}\cdot\text{cm}^{-5}$ . Esta mejoría hemodinámica tuvo lugar tanto con el tratamiento simultáneo con



## Ficha Técnica

---

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.

### *Tratamiento combinado con epoprostenol*

La combinación de Tracleer y epoprostenol ha sido investigada en dos ensayos: el AC-052-355 (BREATHE-2) y el AC-052-356 (BREATHE-3). El estudio AC-052-355 fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, en grupos paralelos, en el que se comparó Tracleer con placebo en 33 pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave que estaban recibiendo tratamiento con epoprostenol. El estudio AC-052-356, fue un ensayo abierto, no-controlado en el que 10 de los 19 pacientes pediátricos recibieron tratamiento concomitante con Tracleer y epoprostenol durante las 12 semanas del ensayo. El perfil de seguridad de la combinación no difirió del esperado para cada uno de los fármacos por separado, siendo la combinación bien tolerada tanto en niños como en adultos. No se ha demostrado el beneficio clínico de la combinación.

### *Esclerosis sistémica con afectación digital ulcerosa activa*

Se han realizado dos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y 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 afectación digital ulcerosa activa (tanto úlceras digitales activas como antecedentes de úlceras digitales en el último año). En el estudio AC-052-331, los pacientes debían de tener al menos una úlcera digital de reciente aparición, y entre los dos ensayos un 85% de los pacientes tenían afectación digital ulcerosa activa en condiciones basales. Después de 4 semanas de tratamiento con Tracleer 62,5 mg dos veces al día, 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 semanas en el estudio AC-052-401, y de 24 semanas en el estudio AC-052-331.

Se permitió la administración de tratamientos para la esclerosis sistémica y las úlceras digitales si éstos permanecían constantes durante al menos 1 mes antes del inicio del tratamiento y durante el periodo en que en el ensayo era doble ciego.

La variable principal en ambos estudios fue el número de nuevas úlceras digitales en comparación con la situación basal. En el grupo tratado con Tracleer aparecieron menos úlceras digitales nuevas durante la duración del tratamiento en comparación con placebo. Durante las 16 semanas de tratamiento doble-ciego en el ensayo AC-052-401, los pacientes desarrollaron una media de 1,4 nuevas úlceras digitales en el grupo de bosentan vs. 2,7 nuevas úlceras digitales en el grupo placebo ( $p = 0,0042$ ). Durante las 24 semanas de tratamiento doble-ciego en el estudio AC-052-331, las cifras correspondientes fueron de 1,9 vs. 2,7 nuevas úlceras digitales, respectivamente ( $p = 0,0351$ ). En ambos estudios los pacientes que recibían bosentan tuvieron menor probabilidad de desarrollar múltiples nuevas úlceras digitales durante el ensayo, y tardaron más tiempo en desarrollar nuevas úlceras digitales, en comparación con los pacientes que recibían placebo. El efecto de bosentan en la reducción del número de nuevas úlceras digitales fue más pronunciado en los pacientes con úlceras digitales múltiples.

No se observó ningún efecto de bosentan en el tiempo hasta la curación de las úlceras digitales en ninguno de los dos ensayos.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

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- y tiempo-dependiente. 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. A dosis orales más elevadas,  $C_{max}$  y AUC aumentan menos que en proporción a la dosis.

### Absorción

En voluntarios sanos, la biodisponibilidad absoluta de bosentan es aproximadamente del 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, el aclaramiento 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 al 50%–65% de las observadas después de la administración de dosis únicas. Esta disminución probablemente se debe a la autoinducción de los enzimas hepáticos involucrados 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 los isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9 del citocromo P450. Menos del 3% de la dosis oral administrada se recupera en la orina.

Bosentan forma 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 del CYP3A4 y CYP2C9 y posiblemente también del CYP2C19 y la P-glicoproteína. *In vitro*, bosentan inhibe la bomba exportadora de sales biliares en cultivos de hepatocitos.

Datos *in vitro* han demostrado que bosentan no ejerce ningún efecto inhibitorio significativo sobre los isoenzimas del CYP ensayados (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Por consiguiente, no se espera que el bosentan aumente las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por estos isoenzimas.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

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 o edad. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 3 años.

#### *Niños*

La farmacocinética en dosis orales únicas y múltiples ha sido estudiada en pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar cuya dosis se había ajustado de acuerdo con el peso corporal (ver secciones 4.2 y 5.1). 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 ó 125 mg b.i.d. fueron de 3496 (49), 5428 (79) y 6124 (27) ng·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 b.i.d. 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. No está clara la razón de esta diferencia. Probablemente sea debida a un mayor metabolismo hepático así como a una mayor excreción. Se desconocen las consecuencias de estos hallazgos sobre una posible hepatotoxicidad. Ni el sexo, ni el uso concomitante de epoprostenol por vía intravenosa, mostraron un efecto importante sobre la farmacocinética de bosentan.

#### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) no se observaron cambios relevantes en la farmacocinética. En el estado estacionario el AUC de bosentan y el AUC del metabolito activo, Ro 48-5033, fueron un 9% y un 33% más altos, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática leve comparados 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 sección 4.3).

## Ficha Técnica

---

### *Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15–30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de bosentan disminuyeron en aproximadamente un 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 ajuste 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 a proteínas, no se espera que bosentan sea eliminado de la circulación de forma significativa mediante diálisis (ver sección 4.2).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Un estudio de carcinogénesis a 2 años en ratones mostró una mayor incidencia combinada de carcinomas y adenomas hepatocelulares en machos, pero no en hembras, a concentraciones plasmáticas entre 2 a 4 veces las concentraciones plasmáticas 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 discretas alteraciones hormonales tiroideas inducidas por bosentan. 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 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 (ver secciones 4.3, 4.4 y 4.6).

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 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Almidón de maíz  
Almidón pregelatinizado  
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

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

4 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísters de PVC/PE/PVDC/aluminio que contienen 14 comprimidos recubiertos con película.  
62,5 mg: Envase de cartón que contiene 14, 56 ó 112 comprimidos recubiertos con película.  
125 mg: Envase de cartón que contiene 56 ó 112 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Actelion Registration Ltd  
BSI Building 13<sup>th</sup> Floor  
389 Chiswick High Road  
Londres W4 4AL  
Reino Unido

## **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/220/001  
EU/1/02/220/002  
EU/1/02/220/003  
EU/1/02/220/004  
EU/1/02/220/005

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 15 de mayo de 2002

Fecha de la renovación: 15 de mayo de 2007

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio de 2008

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

## Ficha Técnica

---

### 11. PRESENTACIONES Y PVP (IVA4)

Tracleer 62,5 mg, envase con 56 comprimidos recubiertos con película, C.N. 759928H: 2318.94 €

Tracleer 125 mg envase con 56 comprimidos recubiertos con película, C.N. 759936 H: 2318.94 €

### 12. COMERCIALIZADO EN ESPAÑA POR

Actelion Pharmaceuticals España, S.L., Via Augusta 281, 3º B, 08017 – Barcelona

### 13. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario.

### 14. CONDICIONES DE PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL S.N.S.

Medicamento financiado por el S.N.S.

Para información adicional, por favor contacte con el Departamento Científico de Actelion llamando al 932531064