

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tracleer 62,5 mg comprimidos recubiertos con película

Tracleer 125 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tracleer 62,5 mg comprimidos recubiertos con película

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

Tracleer 125 mg comprimidos recubiertos con película

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

Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimidos):

Tracleer 62,5 mg comprimidos recubiertos con película

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

Tracleer 125 mg comprimidos recubiertos con película

De forma oval, 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:

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

También se han observado mejorías en pacientes con hipertensión arterial pulmonar 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

### Forma de administración

Los comprimidos se administrarán por vía oral por la mañana y por la noche, con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos con película deben tomarse con agua.

Se debe advertir a los pacientes que no se traguen el secante que se encuentra en los frascos de polietileno de alta densidad blancos.

### Posología

#### Hipertensión arterial pulmonar

El tratamiento solo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la HAP.

El envase incluye una Tarjeta de Alerta para el Paciente que contiene información importante de seguridad que los pacientes deben conocer antes y durante el tratamiento con Tracleer.

#### Adultos

En pacientes adultos, 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). Se aplican las mismas recomendaciones para la re-introducción de Tracleer, después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos pediátricos han mostrado que las concentraciones plasmáticas de bosentan en niños con HAP de edades comprendidas entre 1 y 15 años fueron, de media, inferiores que en pacientes adultos y no aumentaron al elevar la dosis de Tracleer por encima de los 2 mg/kg de peso corporal ni al aumentar la frecuencia de dosis de dos veces al día a tres veces al día (ver sección 5.2). Un aumento en la dosis o en la frecuencia no supone un beneficio clínico adicional.

En base a estos resultados farmacocinéticos, cuando se utiliza en niños con HAP a partir de 1 año de edad, la dosis recomendada inicial y de mantenimiento es de 2 mg/kg por la mañana y por la noche.

En neonatos con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), bosentan no ha demostrado beneficio frente al tratamiento estándar. No se puede hacer una recomendación posológica (ver las secciones 5.1 y 5.2).

#### *Manejo en caso de deterioro clínico de la HAP*

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.

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 beneficio /riesgo, 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 en pacientes con HAP. No se ha observado evidencia de efecto rebote agudo. 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.

Si se decide retirar el tratamiento con Tracleer, debe hacerse de manera paulatina mientras se introduce un tratamiento alternativo.

### Esclerosis sistémica con afectación digital ulcerosa activa

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

El envase incluye una Tarjeta de Alerta para el Paciente que contiene información importante de seguridad que los pacientes deben conocer antes y durante el tratamiento con Tracleer.

### Adultos

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. Se aplican las mismas recomendaciones para la re-introducción de Tracleer, después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

La experiencia en ensayos clínicos controlados para esta indicación se limita a 6 meses (ver sección 5.1).

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).

### Población pediátrica

No hay datos sobre la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años. No hay datos farmacocinéticos disponibles para Tracleer en niños con esta enfermedad.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia hepática*

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

#### *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).

#### *Edad avanzada*

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

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Insuficiencia hepática de moderada a grave, es decir, Child-Pugh clase B o C (ver sección 5.2)
- Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), superiores a 3x el límite superior de la normalidad (LSN, ver sección 4.4)

- Empleo concomitante de ciclosporina A (ver sección 4.5)
- Embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable (ver secciones 4.4, 4.5 y 4.6)

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La eficacia de Tracleer no ha sido establecida en pacientes con HAP 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 beneficio /riesgo de bosentan en pacientes en clase funcional I de la OMS para la HAP.

El tratamiento con Tracleer solo 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 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 con bosentan medicamentos que inhiban la bomba exportadora de sales biliares, 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 hepáticas deben determinarse 2 semanas después de cualquier aumento en la dosis.**

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

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

> 3 y ≤ 5 × LSN

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

El resultado debe confirmarse mediante una segunda analítica. Si se confirma, se debe decidir caso a caso si continuar Tracleer, posiblemente a una dosis reducida, o suspender la administración de Tracleer (ver sección 4.2). El control de los valores de las aminotransferasas debe continuar por lo menos cada 2 semanas. Si los valores de las aminotransferasas regresan a los valores previos al tratamiento, se debe considerar si continuar o reiniciar el tratamiento con Tracleer, según las condiciones descritas más abajo.

> 5 y ≤ 8 × LSN

El resultado debe confirmarse mediante una segunda analítica. Si se confirma, se debe 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, se debe considerar la re-introducción del tratamiento con Tracleer, según las condiciones descritas más abajo.

> 8 × LSN                      Deberá interrumpirse el tratamiento y no se considerará la re-introducción de Tracleer.

**En el 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 solo 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.**

LSN = 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 postcomercialización, se han notificado casos de anemia que han requerido transfusión de glóbulos rojos (ver sección 4.8)

#### Mujeres en edad fértil

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 con el embarazo, así como los efectos teratogénicos observados en animales:

- El tratamiento con Tracleer no debe iniciarse en mujeres en edad fértil, a menos que utilicen métodos anticonceptivos fiables y el resultado del test de embarazo previo al tratamiento sea negativo.
- Los anticonceptivos hormonales no pueden ser el único método anticonceptivo durante el tratamiento con Tracleer.
- Se recomienda realizar tests de embarazo mensualmente, durante el tratamiento, para detectar de forma precoz el embarazo.

Para más información ver secciones 4.5 y 4.6.

#### Enfermedad pulmonar venooclusiva

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 postcomercialización 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 concomitante. 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 bosentan 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 bosentan, 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 bosentan y los tratados con placebo. Por lo tanto, se recomienda vigilar la aparición de signos de retención de líquidos (ej. aumento de peso), en especial en aquellos pacientes con disfunción sistólica severa. Si esto ocurriera, se recomienda iniciar el tratamiento con diuréticos, o aumentar la dosis de estos. Se recomienda el tratamiento con diuréticos en aquellos pacientes que, con anterioridad al inicio del tratamiento con Tracleer, 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). Un estudio de interacción entre bosentan y lopinavir+ritonavir en individuos sanos mostró un aumento de la concentración plasmática de bosentan, con máximos niveles durante los primeros 4 días de tratamiento (ver sección 4.5). Cuando se inicia tratamiento con Tracleer en pacientes que requieren inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, deberá valorarse cuidadosamente la tolerabilidad de Tracleer, especialmente al principio de la fase inicial, en lo relativo a hipotensión y pruebas de función hepática. No puede excluirse a largo plazo un aumento del riesgo de toxicidad hepática y acontecimientos adversos hematológicos cuando se utiliza bosentan en combinación con productos medicinales antirretrovirales. Debido a la potencial aparición de interacciones relacionadas con el efecto inductor de Bosentan sobre el CYP450 (ver sección 4.5), que podrían afectar a la eficacia del tratamiento antirretroviral, deberá también monitorizarse cuidadosamente la infección por VIH en estos pacientes.

### Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Se evaluó la seguridad y tolerabilidad de bosentan en un estudio exploratorio, no controlado, de 12 semanas de duración, en 11 pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a EPOC grave (estadio III de la clasificación GOLD). Se observó un aumento en la ventilación minuto y un descenso en la saturación de oxígeno, siendo el acontecimiento adverso más frecuente la disnea, que desaparecía tras discontinuar bosentan.

### Uso concomitante con otros medicamentos

El uso concomitante de Tracleer con ciclosporina A está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de Tracleer con glibenclamida, fluconazol y rifampicina no está recomendado. Para más información consultar sección 4.5.

Deberá evitarse la administración concomitante de Tracleer con 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 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.

*Fluconazol y otros inhibidores del CYP2C9 y del CYP3A4:* 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. 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 (tal como el voriconazol) junto con Tracleer.

*Ciclosporina A:* La administración concomitante de Tracleer y ciclosporina A (un inhibidor de la calcineurina) está contraindicada (ver sección 4.3). Cuando se administraron concomitantemente, las concentraciones mínimas iniciales de bosentan fueron aproximadamente unas 30 veces más elevadas que las determinadas después de administrar bosentan en monoterapia. En el estado estacionario, las concentraciones de bosentan en plasma fueron de 3 a 4 veces más elevadas que con bosentan en monoterapia. El mecanismo de esta interacción muy probablemente sea la inhibición por la ciclosporina de la entrada de bosentan en el hepatocito mediada por proteínas transportadoras. Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina A (un sustrato del CYP3A4) disminuyeron aproximadamente un 50%. Esto, muy probablemente, se deba a la inducción del CYP3A4 por bosentan.

*Tacrólimus, sirólimus:* La administración concomitante de tacrólimus, o sirólimus, y Tracleer no ha sido estudiada en el hombre. Sin embargo, la administración concomitante de tacrólimus, o sirólimus, 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 tacrólimus y sirólimus. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Tracleer y tacrólimus o sirólimus. En aquellos pacientes en los que sea necesario administrar la combinación se controlará atentamente la posible aparición de reacciones adversas relacionadas con Tracleer, así como los niveles de tacrólimus y sirólimus en sangre.

*Glibenclamida:* La administración simultánea de 125 mg de bosentan 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. No debe emplearse esta combinación. No se dispone de datos de interacción farmacológica con otras sulfonilureas.

*Rifampicina:* En 9 sujetos sanos, la administración concomitante durante 7 días de bosentan, 125 mg dos veces al día y rifampicina, un potente inductor del CYP2C9 y CYP3A4, produjo un descenso en las concentraciones plasmáticas de bosentan de un 58%; esta disminución podría alcanzar casi el 90% en algún caso. En consecuencia, es previsible que el efecto de bosentan se vea significativamente reducido cuando se administra concomitantemente con rifampicina. El uso concomitante de rifampicina y Tracleer no está recomendado. 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.



*Lopinavir+ritonavir (y otros inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir):* La administración simultánea de bosentan 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 a concentraciones mínimas iniciales de bosentan aproximadamente 48 veces superiores a las determinadas cuando se administró solo bosentan. En el día 9, las concentraciones plasmáticas de bosentan fueron aproximadamente 5 veces superiores a las observadas cuando se administró solo bosentan. Con mucha probabilidad esta interacción se deba a la inhibición, producida por el ritonavir, sobre la captación mediada por proteínas en el hepatocito y sobre el CYP3A4, con la consiguiente reducción del aclaramiento de bosentan. Se debe valorar la tolerabilidad del paciente a Tracleer cuando se administre concomitantemente a lopinavir+ritonavir u otro inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir.

Tras la coadministración de bosentan durante 9,5 días, la exposición plasmática a lopinavir y ritonavir disminuyó a niveles clínicamente no significativos (aproximadamente un 14% y 17%, respectivamente). Sin embargo, puede que no se alcanzase la inducción plena por bosentan por lo que no puede excluirse una disminución adicional de los inhibidores de la proteasa. Se recomienda una valoración adecuada del tratamiento del VIH. Es de esperar un efecto similar sobre otros inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (ver sección 4.4).

*Otros agentes antirretrovirales:* Debido a la falta de datos no se puede establecer ninguna recomendación específica con respecto a otros agentes antirretrovirales. Debido a la elevada hepatotoxicidad de nevirapina, que podría sumarse a la toxicidad hepática de bosentan, no se recomienda esta combinación.

*Anticonceptivos hormonales:* La administración concomitante de bosentan, 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 microgramos 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 un 56% y 66%, respectivamente, en algunos sujetos. Por ello, los tratamientos anticonceptivos hormonales en monoterapia, con independencia de la vía de administración (esto es, formas orales, inyectables, transdérmicas o implantables), no se consideran métodos anticonceptivos seguros (ver secciones 4.4 y 4.6)

*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 HAP, 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 estudios 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 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 bosentan, 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 durante 6 días de 62,5 mg de bosentan, dos veces al día, y ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, produjo 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 o 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.

*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, bosentan 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).

*Sildenafil*: La administración concomitante de 125 mg de bosentan 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 el caso de administración concomitante.

*Tadalafilo*: Bosentan (125 mg dos veces al día) redujo la exposición sistémica de tadalafilo (40 mg una vez al día) en un 42% y la  $C_{max}$  en un 27% tras la administración concomitante de dosis múltiples. Tadalafilo no afectó a la exposición (AUC y  $C_{max}$ ) de bosentan o sus metabolitos.

*Digoxina*: La administración concomitante, durante 7 días, de 500 mg de bosentan, dos veces al día, y digoxina 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.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductora (teratogénesis, embriotoxicidad; ver sección 5.3). No hay datos fiables sobre el uso de Tracleer en mujeres embarazadas. El riesgo potencial para el ser humano sigue siendo desconocido. Tracleer está contraindicado en el embarazo (ver sección 4.3).

#### 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 o 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.

#### Lactancia

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

## Fertilidad

Estudios realizados en animales mostraron efectos testiculares (ver sección 5.3). En un ensayo clínico realizado para evaluar el efecto de bosentan en la función testicular en varones con HAP, seis de los 24 pacientes (25%) presentaron un descenso de al menos el 50% de la concentración de espermatozoides en comparación con la concentración basal a los 6 meses de tratamiento con bosentan. En base a estos hallazgos y datos pre-clínicos, no se puede descartar que bosentan tenga un efecto perjudicial en la espermatogénesis de los varones. En niños varones, no se puede descartar un impacto a largo plazo en la fertilidad tras el tratamiento con bosentan.

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

No se han realizado estudios específicos para evaluar el efecto directo de Tracleer sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, Tracleer puede inducir hipotensión, con síntomas de mareo, visión borrosa o síncope, que podría afectar a la capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas.

### **4.8 Reacciones adversas**

En 20 ensayos controlados frente a placebo, realizados en diversas indicaciones terapéuticas, se trató a un total de 2 486 pacientes con bosentan a dosis diarias entre 100 mg y 2 000 mg y a 1 838 pacientes con placebo. La duración media del tratamiento fue de 45 semanas. Las reacciones adversas fueron definidas como eventos que ocurren en al menos el 1% de los pacientes con bosentan y con una frecuencia de al menos un 0,5% más que con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (11,5%), edema/retención de líquidos (13,2%), trastornos de la función hepática (10,9%) y anemia/disminución de la hemoglobina (9,9%).

El tratamiento con bosentan se ha asociado con elevaciones dosis-dependientes de las aminotransferasas hepáticas y descensos en la concentración de hemoglobina (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas observadas en 20 ensayos controlados con placebo y la experiencia de postcomercialización con bosentan, se clasifican según su frecuencia, de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ); desconocidas (la frecuencia no puede ser estimada de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las reacciones adversas entre los datos globales y las indicaciones aprobadas.

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia, descenso de la hemoglobina, (ver sección 4.4)
	Desconocida	Anemia o descenso de la hemoglobina que requirió transfusión de hematíes <sup>1</sup>
	Poco frecuentes	Trombocitopenia <sup>1</sup>
	Poco frecuentes	Neutropenia, leucopenia <sup>1</sup>
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (incluida dermatitis, prurito y erupción cutánea) <sup>2</sup>
	Raras	Anafilaxia y/o angioedema <sup>1</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea <sup>3</sup>
	Frecuentes	Síncope <sup>1, 4</sup>

Trastornos oculares	No conocida	Visión borrosa <sup>1</sup>
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Palpitaciones <sup>1,4</sup>
Trastornos vasculares	Frecuentes	Rubor facial
	Frecuentes	Hipotensión <sup>1,4</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Congestión nasal <sup>1</sup>
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Enfermedad por reflujo gastroesofágico Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Prueba anormal de función hepática, (ver sección 4.4)
	Poco frecuentes	Elevaciones de las aminotransferasas asociadas a hepatitis (incluyendo una posible exacerbación de la hepatitis) y/o ictericia <sup>1</sup> (ver sección 4.4)
	Raras	Cirrosis hepática, insuficiencia hepática <sup>1</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema, retención de líquidos <sup>5</sup>
<sup>1</sup> Información derivada de la experiencia de postcomercialización, la frecuencia basada en el modelo estadístico de datos de ensayos clínicos controlados con placebo. <sup>2</sup> Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 9,9% de los pacientes con bosentan y el 9,1% de los pacientes con placebo. <sup>3</sup> Se notificó cefalea en el 11,5% de pacientes con bosentan y en el 9,8% de los pacientes con placebo. <sup>4</sup> Este tipo de reacciones también pueden ser debidas a una enfermedad subyacente. <sup>5</sup> Se notificó edema o retención de líquidos en el 13,2% de los pacientes con bosentan y en el 10,9% de los pacientes con placebo.		

En el periodo postcomercialización se notificaron casos raros de cirrosis hepática inexplicada tras tratamiento prolongado con Tracleer en pacientes con múltiples comorbilidades y terapias con medicamentos. También se han notificado casos raros de insuficiencia hepática. Estos casos refuerzan la importancia de un cumplimiento estricto del programa de monitorización mensual de la función hepática durante todo el tratamiento con Tracleer (ver sección 4.4).

### Población pediátrica

#### *Estudios no controlados en pacientes pediátricos*

El perfil de seguridad del primer ensayo no controlado pediátrico realizado con comprimidos recubiertos con película (BREATHE-3: n = 19, mediana de edad 10 años [rango de 3 a 15 años], ensayo abierto con bosentan 2 mg/kg dos veces al día; duración del tratamiento 12 semanas) fue similar al observado en los ensayos pivotaes en pacientes adultos con HAP. En el BREATHE-3, las reacciones adversas más frecuentes fueron rubor facial (21%), cefalea y pruebas de función hepática anormales (16% cada uno).

El análisis de datos agrupados de los ensayos pediátricos no controlados realizados en HAP con comprimidos dispersables de bosentan 32 mg (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extensión) incluyó un total de 100 niños en tratamiento con bosentan 2 mg/kg dos veces al día (n = 33), 2 mg/kg tres veces al día (n = 31), o 4 mg/kg dos veces al día (n = 36). En el momento de la inclusión, seis pacientes tenían edades comprendidas entre 3 meses y 1 año, 15 niños entre 1 y menos de 2 años, y 79 entre 2 y 12 años. La mediana de duración del tratamiento fue de 71,8 semanas (rango de 0,4 a 258 semanas).

El perfil de seguridad del análisis de datos agrupados de los estudios pediátricos no controlados fue similar al observado en los ensayos pivotaes en pacientes adultos con HAP excepto para las

infecciones, que fueron más frecuentes que en los adultos (69,0% vs. 41,3%). Esta diferencia en la frecuencia de infección debe ser en parte debido a la más prolongada mediana de exposición del tratamiento en pediatría (mediana de 71,8 semanas) comparada con los adultos (mediana de 17,4 semanas). Las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones del tracto respiratorio superior (25%), hipertensión pulmonar (arterial) (20%), nasofaringitis (17%), pirexia (15%), vómitos (13%), bronquitis (10%), dolor abdominal (10%) y diarrea (10%). No se observaron diferencias relevantes en la frecuencia de las reacciones adversas entre pacientes mayores o menores de 2 años, sin embargo esto está fundamentado en solo 21 niños menores de 2 años, incluyendo a 6 pacientes de edades comprendidas entre 3 meses y 1 año de edad. Las reacciones adversas relativas a alteraciones hepáticas y disminución de hemoglobina/anemia ocurrieron en un 9% y 5% de los pacientes, respectivamente.

En un ensayo randomizado controlado con placebo, realizado en pacientes con HPPRN (FUTURE-4), un total de 13 neonatos recibieron tratamiento con bosentan en comprimidos dispersables a una dosis de 2 mg/kg dos veces al día (8 pacientes fueron tratados con placebo). La mediana de duración del tratamiento con bosentan y placebo fue, respectivamente, de 4,5 días (rango de 0,5 a 10 días) y 4 días (rango de 2,5 a 6,5 días). Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con bosentan y placebo fueron respectivamente, anemia o disminución de la hemoglobina (7 y 2 pacientes), edema generalizado (3 y 0 pacientes), y vómitos (2 y 0 pacientes).

### Alteraciones analíticas

#### *Alteraciones analíticas hepáticas*

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

No está claro el mecanismo por el que aparece este efecto adverso. Estos aumentos en las aminotransferasas pueden revertir espontáneamente mientras se continúa el tratamiento con la dosis de mantenimiento de Tracleer, o después de reducir la dosis, aunque puede ser necesaria la interrupción o suspensión del tratamiento (ver sección 4.4).

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

En el análisis de datos agrupados de 100 niños con HAP de los ensayos pediátricos no controlados FUTURE 1/2 y FUTURE 3/Extensión, se observó un aumento de las aminotransferasas hepáticas  $\geq 3 \times \text{LSN}$  en el 2% de los pacientes.

En el ensayo FUTURE-4 realizado con 13 neonatos con HPPRN que recibieron bosentan a una dosis de 2 mg/kg dos veces al día durante menos de 10 días (rango de 0,5 a 10 días) no hubo casos de aumento de aminotransferasas  $\geq 3 \times \text{LSN}$  durante el tratamiento, pero 3 días después de finalizar el tratamiento con bosentan se produjo un caso de hepatitis.

#### *Hemoglobina*

En los ensayos controlados con placebo en adultos, se notificó un descenso medio en la concentración de hemoglobina por debajo de 10g/dL desde el período basal hasta la finalización del estudio en el 8,0% de los pacientes tratados con bosentan y del 3,9% en los tratados con placebo (ver sección 4.4).

En el análisis de datos agrupados de 100 pacientes con HAP de los ensayos pediátricos no controlados FUTURE 1/2 y FUTURE 3/Extensión, se notificó un descenso en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g/dL en un 10,0% de los pacientes. No se observó ningún descenso por debajo de 8 g/dL.

En el ensayo FUTURE-4, 6 de 13 neonatos con HPPRN en tratamiento con bosentan experimentaron un descenso en la concentración de hemoglobina que fue desde el rango de referencia en el período basal hasta un nivel por debajo del límite inferior normal durante el tratamiento.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**.

### **4.9 Sobredosis**

Se ha administrado bosentan en dosis única de hasta 2 400 mg a voluntarios sanos y de hasta 2 000 mg/día durante 2 meses a pacientes con otra enfermedad distinta a la hipertensión pulmonar. La reacción adversa 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 postcomercialización se ha notificado la toma de una sobredosis de 10 000 mg de Tracleer 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 HAP, 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 HAP e insuficiencia cardíaca, en ausencia de un antagonista de los receptores de endotelina, las concentraciones elevadas de ET-1 están en estrecha correlación con la gravedad y el pronóstico de estas enfermedades.

Bosentan compite con la unión de la ET-1 y otros péptidos ET, a ambos receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>, con una afinidad ligeramente superior por los receptores ET<sub>A</sub> (K<sub>i</sub> = 4,1–43 nanomolar) que por los receptores ET<sub>B</sub> (K<sub>i</sub> = 38–730 nanomolar). 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, 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 estudios 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 HAP (hipertensión pulmonar primaria o hipertensión pulmonar secundaria principalmente a esclerodermia). Después de 4 semanas de tratamiento con 62,5 mg de bosentan 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 125 mg dos veces al día o 250 mg dos veces al día en AC-052-352.

Bosentan fue añadido al tratamiento que en ese momento estuviese recibiendo el paciente, y que incluía 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.

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 bosentan 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 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 bosentan 125 mg dos veces al día en los estudios 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.

Solo se evaluaron parámetros hemodinámicos invasivos en el primer estudio. El tratamiento con bosentan 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 con el tratamiento con bosentan. La valoración de la disnea durante la prueba de la marcha mostró una mejoría en los pacientes tratados con bosentan. En el estudio 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 bosentan 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 estudios fue significativamente superior

entre los pacientes tratados con bosentan comparado con los pacientes tratados con placebo. El tratamiento con bosentan 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 resistencias vasculares pulmonares (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	

IC: intervalo de confianza; RVP = resistencias vasculares pulmonares; DE: desviación estándar

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%, intervalo de confianza [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 tres 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.

Se obtuvieron datos a largo plazo en la totalidad de los 173 pacientes que fueron tratados con bosentan en la fase controlada y/o que fueron cambiados de placebo a bosentan en la fase de extensión abierta del estudio EARLY. La exposición media al tratamiento con bosentan fue de  $3,6 \pm 1,8$  años (llegando a los 6,1 años), con el 73% de los pacientes tratados durante al menos 3 años y el 62% al menos 4 años. En la fase de extensión abierta los pacientes podían recibir tratamiento adicional para la HAP si era necesario. La mayoría de los pacientes presentaban HAP idiopática o hereditaria (61%). En conjunto, el 78% de los pacientes se mantuvieron en clase funcional II de la OMS. Los estimados Kaplan-Meier de supervivencia fueron de 90% y 85% a los 3 y 4 años de iniciado el tratamiento, respectivamente. En los mismos puntos temporales, el 88% y el 79% de los pacientes no habían presentado deterioro de la HAP (definido como muerte por cualquier causa, trasplante pulmonar, septostomía auricular o inicio de tratamiento con prostanoide intravenoso o subcutáneo). Se desconoce la contribución relativa del tratamiento previo con placebo durante la fase de doble ciego, así como la de otros tratamientos durante el periodo de extensión abierta.

En un ensayo prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (AC-052-405 [BREATHE-5]), los pacientes con HAP de clase funcional III de la OMS y fisiología de Eisenmenger asociada a cardiopatía congénita recibieron bosentan, 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas seguido de 125 mg dos veces al día durante 12 semanas ( $n = 37$ , de los que 31 tenían un cortocircuito bidireccional, predominantemente derecha-izquierda). El objetivo principal fue demostrar que bosentan no empeora la hipoxemia. Tras 16 semanas, la media de saturación de oxígeno aumentó en el grupo de bosentan en un 1,0% (IC 95% -0,7%; 2,8%) comparado con el grupo de placebo ( $n = 17$ ), 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. Veintiséis pacientes siguieron recibiendo bosentan durante las 24 semanas de la fase de extensión abierta (AC-052-409) del estudio BREATHE-5 (duración media del tratamiento =  $24,4 \pm 2,0$  semanas), manteniéndose, en general, la eficacia.

Se realizó un ensayo abierto, no comparativo, (AC-052-362 [BREATHE-4]), en 16 pacientes con HAP asociada a infección por VIH en clase funcional III de la OMS. Los pacientes fueron tratados con bosentan 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 de la distancia en la prueba de la marcha de 6 minutos fue de 91,4 metros con respecto a los 332,6 metros basales de promedio ( $p < 0,001$ ). No se pueden extraer conclusiones definitivas en relación a los efectos de bosentan sobre la eficacia de los fármacos antirretrovirales (ver sección 4.4).

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 vital a largo plazo 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 [mín.: 0,1 años; máx.: 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 (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 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.

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

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

Bosentan en comprimidos recubiertos con película fue evaluado en un ensayo abierto, no controlado, en 19 pacientes pediátricos con HAP y edades comprendidas entre 3 y 15 años. Este ensayo fue inicialmente diseñado como un estudio farmacocinético (ver sección 5.2). Los pacientes tenían hipertensión pulmonar primaria, 10 pacientes, o HAP relacionada a cardiopatía congénita, 9 pacientes y eran de clase funcional II de la OMS ( $n = 15$  pacientes, 79%) o clase III ( $n = 4$  pacientes, 21%) en el periodo basal. Los pacientes fueron divididos en tres grupos de pesos corporales y recibieron tratamiento con bosentan aproximadamente 2 mg/kg dos veces al día 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 estudio.

Se obtuvieron parámetros hemodinámicos en 17 pacientes. El aumento medio del índice cardíaco desde el período basal 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 RVP de  $389 \text{ dinas} \cdot \text{seg} \cdot \text{cm}^{-5}$ . Esta mejoría hemodinámica 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.

##### **FUTURE 1/2 (AC-052-365/AC-052-367)**

El FUTURE 1 es un ensayo abierto, no controlado que fue realizado con bosentan en comprimidos dispersables administrados a una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg dos veces al día a 36 pacientes de edades comprendidas entre 2 y 11 años. Este ensayo fue inicialmente diseñado como un estudio farmacocinético (ver sección 5.2). En el periodo basal, los pacientes tenían HAP idiopática (31 pacientes [86%]) o familiar (5 pacientes [14%]), y eran de clase funcional II de la OMS ( $n = 23$ , 64%) o clase III ( $n = 13$ , 36%). En el ensayo FUTURE 1, la mediana de exposición al tratamiento en estudio fue de 13,1 semanas (rango de 8,4 a 21,1). En la fase de extensión no controlada del FUTURE 2, 33 de estos pacientes recibieron tratamiento continuado con bosentan en comprimidos dispersables

a una dosis de 4 mg/kg dos veces al día con una duración mediana total de tratamiento de 2,3 años (rango de 0,2 a 5 años). En el periodo basal del FUTURE 1, 9 pacientes estaban en tratamiento con epoprostenol. 9 pacientes estaban iniciando el tratamiento específico para la HAP durante el estudio. El estimado de Kaplan-Meier para el deterioro de la HAP (muerte, trasplante de pulmón u hospitalización por empeoramiento de la HAP) fue del 78,9% a 2 años. La supervivencia estimada según el método de Kaplan-Meier fue del 91,2%.

#### FUTURE 3 (AC-052-373)

En este ensayo abierto randomizado con bosentan en comprimidos dispersables de 32 mg, se randomizaron a 64 niños con HAP estable de edades comprendidas entre 3 meses y 11 años durante 24 semanas de tratamiento con bosentan a 2 mg/kg dos veces al día (n = 33) o 2 mg/kg tres veces al día (n = 31). 43 (67,2%) tenían  $\geq 2$  años hasta 11 años de edad, 15 (23,4%) tenían de 1 a 2 años de edad, y 6 (9,4%) tenían de 3 meses a 1 año de edad. El ensayo fue inicialmente diseñado como un estudio farmacocinético (ver sección 5.2) y las variables de eficacia eran solo exploratorias. La etiología de la HAP, de acuerdo con la clasificación Dana Point, incluye HAP idiopática (46%), HAP hereditaria (3%), HAP asociada a cirugía cardíaca correctora (38%), y HAP asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares, incluyendo el síndrome de Eisenmenger (13%). Los pacientes al inicio del tratamiento en estudio estaban en clase funcional I de la OMS (n = 19, 29%), clase funcional II (n = 27, 42%) o clase funcional III (n = 18, 28%). Al inicio del ensayo, los pacientes recibían tratamiento para la HAP (con más frecuencia un inhibidor de la Fosfodiesterasa tipo 5 [sildenafil] solo [35,9%], bosentan solo [10,9%], y una combinación de bosentan, iloprost, y sildenafil [10,9%]) y continuaron su tratamiento de HAP durante el ensayo.

Cuando se inició el ensayo, menos de la mitad de los pacientes incluidos (45,3% [29/64]) fueron tratados con bosentan solo sin otra medicación para la HAP. Un 40,6% (26/64) permanecieron en monoterapia con bosentan durante las 24 semanas de tratamiento en estudio sin experimentar un empeoramiento de la HAP. El análisis de la muestra total incluida (64 pacientes) mostró que la mayoría habían permanecido como mínimo estables (es decir, sin deterioro) en base a una evaluación de la clase funcional de la OMS no específica para pediatría (97% dos veces al día, 100% tres veces al día) y la impresión clínica global de los investigadores (94% dos veces al día, 93% tres veces al día) durante el periodo de tratamiento. El estimado de Kaplan-Meier para el deterioro de la HAP (muerte, trasplante de pulmón u hospitalización por empeoramiento de la HAP) fue del 96,9% y del 96,7% en los grupos de dos veces al día y tres veces al día, respectivamente a 24 semanas.

No hubo evidencia de ningún beneficio clínico con 2 mg/kg tres veces al día comparado con 2 mg/kg dos veces al día.

*Ensayo realizado en neonatos con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN):*

#### FUTURE 4 (AC-052-391)

Este fue un ensayo randomizado controlado con placebo doble ciego en neonatos a término o prematuros (edad gestacional de 36 a 42 semanas) con HPPRN. Los pacientes con respuesta insuficiente al óxido nítrico inhalado (NOi), después de como mínimo 4 horas de tratamiento continuo, fueron tratados con bosentan en comprimidos dispersables a una dosis de 2 mg/kg dos veces al día (N = 13) o placebo (N = 8) a través de una sonda nasogástrica como terapia añadida al NOi hasta la retirada total del NOi o hasta el fallo en el tratamiento (definido como la necesidad de oxigenación por membrana extracorporal [ECMO] o de iniciar tratamiento con un vasodilatador pulmonar alternativo) durante un máximo de 14 días.

La mediana de exposición al tratamiento en estudio fue de 4,5 días (rango de 0,5 a 10,0 días) en el grupo de bosentan y 4,0 días (rango de 2,5 a 6,5 días) en el grupo de placebo.

Los resultados no mostraron un beneficio adicional de bosentan en esta población:

- La mediana de duración hasta completar la retirada gradual de NOi fue de 3,7 días (95% intervalos de confianza [ILs] 1,17 y 6,95) con bosentan y 2,9 días (95% IC 1,26 y 4,23) con placebo (p = 0.34).

- La mediana de tiempo hasta completar la retirada gradual de la ventilación mecánica fue de 10,8 días (95% IC 3,21 y 12,21 días) con bosentan y 8,6 días (95% IC 3,71 y 9,66 días) con placebo ( $p = 0,24$ ).
- Un paciente del grupo de bosentan sufrió un fallo en el tratamiento (requirió por protocolo oxigenación por membrana extracorporeal (ECMO)), que fue declarado en base al aumento de los valores del Índice de Oxigenación dentro de las 8 horas después de la primera dosis del fármaco en estudio. El paciente se recuperó dentro de los 60 días del periodo de seguimiento.

#### *Tratamiento combinado con epoprostenol*

La combinación de bosentan 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 estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, en grupos paralelos, en el que se comparó bosentan con placebo en 33 pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave que estaban recibiendo tratamiento concomitante con epoprostenol. El estudio AC-052-356, fue un estudio abierto, no controlado en el que 10 de los 19 pacientes pediátricos recibieron tratamiento concomitante con bosentan y epoprostenol durante las 12 semanas del estudio. 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 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 bosentan 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 estos 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 bosentan 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 semivida 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 solo 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 inhibitor 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.

#### *Niños*

La farmacocinética fue estudiada en pacientes pediátricos en 4 ensayos clínicos (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 y FUTURE-4 ver sección 5.1). Debido a la limitación de datos en niños de edad inferior a los 2 años, la farmacocinética sigue no bien caracterizada en este rango de edad.

El estudio AC-052-356 [BREATHE-3] evaluó la farmacocinética en dosis orales únicas y múltiples de bosentan en comprimidos recubiertos con película en 19 niños de edades comprendidas entre 3 y 15 años con hipertensión arterial pulmonar (HAP) cuya dosis se había ajustado de acuerdo con el peso corporal con 2 mg/kg dos veces al día. En este ensayo, la exposición a bosentan disminuyó con el tiempo en concordancia con las conocidas propiedades auto-inductoras enzimáticas de bosentan. Los valores medios de AUC (CV%) de bosentan en pacientes pediátricos tratados con dosis de 31,25; 62,5 o 125 mg dos veces al día fueron de 3 496 (49), 5 428 (79) y 6 124 (27) ng h/ml, respectivamente, y fueron menores que el valor de 8 149 (47) ng h/ml observado en pacientes adultos con HAP que recibieron dosis de 125 mg dos veces al día. En el estado estacionario, la exposición sistémica en pacientes pediátricos con pesos entre 10 y 20 kg, 20 y 40 kg y más de 40 kg fue del 43%, 67% y 75% de la observada en pacientes adultos, respectivamente.

En el estudio AC-052-365 (FUTURE 1) se administraron comprimidos dispersables en 36 niños con HAP con edades entre 2 y 11 años. No se observó proporcionalidad de dosis. Las concentraciones plasmáticas de bosentan en estado estacionario y las AUC fueron similares a las dosis orales de 2 y 4 mg/kg (AUC<sub>τ</sub>: 3 577 ng h/ml y 3 371 ng h/ml para 2 mg/kg dos veces al día y 4 mg/kg dos veces al día, respectivamente). La exposición media a bosentan en estos pacientes pediátricos fue casi la mitad de la exposición en pacientes adultos con la dosis de mantenimiento de 125 mg dos veces al día, aunque mostró un gran solapamiento con la exposición en adultos.

En el ensayo AC-052-373 [FUTURE 3], con comprimidos dispersables, la exposición a bosentan en pacientes tratados con 2 mg/kg dos veces al día fue comparable a la exposición en el ensayo FUTURE 1. En el total de la población (n = 31), una dosis de 2 mg/kg dos veces al día resultó en una exposición diaria de 8 535 ng h/ml; el AUC<sub>τ</sub> fue de 4 268 ng h/ml (CV: 61%). En los pacientes de edades comprendidas entre 3 meses y 2 años, la exposición diaria fue de 7 879 ng h/ml; el AUC<sub>τ</sub> fue de 3 939 ng h/ml (CV: 72%). En los pacientes de edades comprendidas entre 3 meses y 1 año (n=2), el AUC<sub>τ</sub> fue de 5 914 ng h/ml (CV: 85%) y en los pacientes de edades comprendidas entre 1 y 2 años (n=7), el AUC<sub>τ</sub> fue de 3 507 ng h/ml (CV: 70%). En los pacientes mayores de 2 años (n = 22) la exposición diaria fue de 8 820 ng h/ml; el AUC<sub>τ</sub> fue de 4 410 ng h/ml (CV: 58%). Una dosis de 2 mg/kg de bosentan tres veces al día no aumentó la exposición, la exposición diaria fue de 7 275 ng h/ml (CV: 83%, n = 27).

En base a los hallazgos de los estudios BREATHE-3, FUTURE 1, y FUTURE-3, parece que la exposición a bosentan alcanza una meseta a dosis inferiores en pacientes pediátricos que en adultos, y que las dosis superiores a 2 mg/kg dos veces al día (4 mg/kg dos veces al día o 2 mg/kg tres veces al día) no resultarán en una mayor exposición a bosentan en pacientes pediátricos.

En el ensayo AC-052-391 [FUTURE 4] realizado en neonatos, la concentración de bosentan aumentó progresivamente durante el primer intervalo de dosificación, dando lugar a una baja exposición (AUC<sub>0-12</sub> en sangre total: 164 ng·h/ml, n = 11). En el estado estacionario, el AUC<sub>τ</sub> fue de 6 165 ng·h/ml (CV: 133%, n = 7), que es similar a la exposición observada en pacientes adultos con HAP y una dosis de 125 mg dos veces al día, teniendo en cuenta que el cociente de distribución sangre/plasma es de 0,6.

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

#### *Insuficiencia hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) no se observaron cambios relevantes en la farmacocinética. En el estado estacionario el AUC de bosentan y el AUC del

metabolito activo, Ro 48-5033, fueron un 9% y un 33% más altos, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática leve comparados con los valores observados en voluntarios sanos.

El impacto de insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de bosentan y de su principal metabolito Ro 48-5033 ha sido investigado en un estudio en el que se incluyeron 5 pacientes con hipertensión pulmonar asociada a hipertensión portal e insuficiencia hepática clase B de Child-Pugh y 3 pacientes con hipertensión arterial pulmonar por otras causas con función hepática normal. En los pacientes con insuficiencia hepática clase B de Child-Pugh, el AUC media (IC 95%) de bosentan en el estado estacionario fue de 360 (212-613) ng h/ml, es decir, 4,7 veces superior, y el AUC media (IC 95%) del metabolito activo Ro 48-5033 fue de 106 (58,4-192) ng h/ml, es decir, 12,4 veces superior, que en pacientes con función hepática normal (bosentan: media [IC 95%] AUC: 76,1 [9,07-638] ng h/ml; Ro 48-5033: media [IC 95%] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng h/ml). Aunque el número de pacientes fue limitado y la variabilidad elevada, estos datos indican un marcado incremento de la exposición a bosentan y a su principal metabolito Ro 48-5033 en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh).

No se ha estudiado la farmacocinética de bosentan en pacientes con insuficiencia hepática clase C de Child-Pugh. Tracleer está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave, es decir clase B o C de Child-Pugh (ver sección 4.3).

#### *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).

El desarrollo de atrofia tubular testicular y alteración de la fertilidad se ha relacionado con la administración crónica de antagonistas de los receptores de la endotelina en roedores.

En estudios de fertilidad en ratas macho y hembra, no se observaron efectos en el recuento, movilidad y viabilidad de los espermatozoides, ni sobre el apareamiento o fertilidad a exposiciones que fueron 21 y 43 veces el nivel terapéutico estimado en humanos, respectivamente; así como tampoco se observaron efectos adversos en el desarrollo del embrión previo a la implantación o sobre la implantación.

Se observó un ligero aumento de la incidencia de la atrofia tubular testicular en ratas a las que se le había administrado bosentan por vía oral a una dosis tan baja como 125 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la dosis máxima humana recomendada [DMHR] y la dosis inferior estudiada) durante dos años, pero no se observó a dosis tan elevadas como 1 500 mg/kg/día (aproximadamente 50 veces el DMHR) durante 6 meses. En un estudio de toxicidad con ratas jóvenes, en el que las ratas fueron tratadas desde el día 4 *post partum* hasta la edad adulta, se observó un descenso del peso absoluto de los testículos y epidídimos, y un menor número de espermatozoides en los epidídimos tras el periodo de destete. El índice NOAEL fue 21 veces (el día 21 *post partum*) y 2,3 veces (el día 69 *post partum*) superior a la exposición terapéutica humana, respectivamente.

Sin embargo, no se detectaron efectos en el desarrollo general, crecimiento, función sensorial, función cognitiva y desarrollo reproductivo a dosis de 7 veces (machos) y 19 veces (hembras) la exposición terapéutica en humanos el día 21 *post partum*. A la edad adulta, (día 69 *post partum*) no se detectaron efectos con bosentan a dosis de 1,3 veces (machos) y 2,6 (hembras) veces la exposición terapéutica en niños con HAP.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Almidón de maíz  
Almidón pregelatinizado  
Carboximetilalmidón sódico (Tipo A)  
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

Para los frascos de polietileno de alta densidad blancos, usar en los 30 días siguientes a la primera apertura

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

Para los blísteres de PVC/PE/PVDC/aluminio:

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Para los frascos blancos de polietileno de alta densidad:

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

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

### Tracleer 62,5 mg comprimidos recubiertos con película

Blísteres de PVC/PE/PVDC/aluminio que contienen 14 comprimidos recubiertos con película.

Envase de cartón que contiene 14, 56 o 112 comprimidos recubiertos con película.

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) blancos con un secante de gel de sílice que contienen 56 comprimidos recubiertos con película.

Envase de cartón que contiene 56 comprimidos recubiertos con película.

### Tracleer 125 mg comprimidos recubiertos con película

Blísteres de PVC/PE/PVDC/aluminio que contienen 14 comprimidos recubiertos con película.

Envase de cartón que contiene 56 o 112 comprimidos recubiertos con película.

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) blancos con un secante de gel de sílice que contienen 56 comprimidos recubiertos con película.

Envase de cartón que contiene 56 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

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

### Tracleer 62,5 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/02/220/001

EU/1/02/220/002

EU/1/02/220/003

EU/1/02/220/007

### Tracleer 125 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/02/220/004

EU/1/02/220/005

EU/1/02/220/008



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

Fecha de la primera autorización: 15/mayo/2002

Fecha de la última renovación: 20/abril/2012

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

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tracleer 32 mg comprimidos dispersables

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada comprimido dispersable contiene 32 mg de bosentan (como monohidrato).

### Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido dispersable contiene 3,7 mg de aspartamo (E951).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido dispersable:

Comprimidos con forma de trébol, de color amarillo pálido a blanco, con cuatro ranuras por un lado y “32” grabado en el otro lado. Los comprimidos dispersables pueden dividirse en cuatro partes iguales.

## **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:

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

También se han observado mejorías en pacientes con hipertensión arterial pulmonar 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**

#### Forma de administración

Los comprimidos se administrarán por vía oral por la mañana y por la noche, con o sin alimentos.

Los comprimidos dispersables deben añadirse a una pequeña cantidad de agua en una cuchara, moviendo el líquido para ayudar a su disolución, antes de ser tragado. Para asegurar que todo el fármaco ha sido administrado debe añadirse algo más de agua a la cuchara y ser tragada por el paciente. Si es posible, debe tomarse un vaso de agua para asegurar que todo el fármaco ha sido ingerido. Si es necesario, los comprimidos dispersables pueden dividirse partiéndolos a lo largo de las líneas de corte de la superficie (ver sección 6.6).

El comprimido dispersable solo ha sido estudiado en pacientes pediátricos. Una comparación de la biodisponibilidad entre los comprimidos dispersables y los comprimidos recubiertos con película llevada a cabo en individuos adultos resultó en una menor exposición a bosentan con el comprimido dispersable (ver sección 5.2). Así, su uso en adultos debe reservarse para pacientes que no pueden tomar el comprimido recubierto con película.

## Posología

### Hipertensión arterial pulmonar

El tratamiento solo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la HAP.

El envase incluye una Tarjeta de Alerta para el Paciente que contiene información importante de seguridad que los pacientes deben conocer antes y durante el tratamiento con Tracleer.

### Adultos

En pacientes adultos, 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). Se aplican las mismas recomendaciones para la re-introducción de Tracleer, después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

### Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos pediátricos han mostrado que las concentraciones plasmáticas de bosentan en niños con HAP de edades comprendidas entre 1 y 15 años fueron, de media, inferiores que en pacientes adultos y no aumentaron al elevar la dosis de Tracleer por encima de los 2 mg/kg de peso corporal ni al aumentar la frecuencia de dosis de dos veces al día a tres veces al día (ver sección 5.2). Un aumento en la dosis o en la frecuencia no supone un beneficio clínico adicional.

En base a estos resultados farmacocinéticos, cuando se utiliza en niños con HAP a partir de 1 año de edad, la dosis recomendada inicial y de mantenimiento es de 2 mg/kg por la mañana y por la noche.

En neonatos con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), bosentan no ha demostrado beneficio frente al tratamiento estándar. No se puede hacer una recomendación posológica (ver las secciones 5.1 y 5.2).

### *Manejo en caso de deterioro clínico de la HAP*

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.

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 beneficio/riesgo, 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 en pacientes con HAP. No se ha observado evidencia de efecto rebote agudo. 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.

Si se decide retirar el tratamiento con Tracleer, debe hacerse de manera paulatina mientras se introduce un tratamiento alternativo.

#### Esclerosis sistémica con afectación digital ulcerosa activa

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

El envase incluye una Tarjeta de Alerta para el Paciente que contiene información importante de seguridad que los pacientes deben conocer antes y durante el tratamiento con Tracleer.

#### Adultos

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. Se aplican las mismas recomendaciones para la re-introducción de Tracleer, después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

La experiencia en ensayos clínicos controlados para esta indicación se limita a 6 meses (ver sección 5.1).

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).

#### Población pediátrica

No hay datos sobre la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años. No hay datos farmacocinéticos disponibles para Tracleer en niños con esta enfermedad.

#### Poblaciones especiales

##### *Insuficiencia hepática*

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

##### *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).

##### *Edad avanzada*

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

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Insuficiencia hepática de moderada a grave, es decir, Child-Pugh clase B o C (ver sección 5.2).
- Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), superiores a 3x el límite superior de la normalidad (LSN, ver sección 4.4)
- Empleo concomitante de ciclosporina A (ver sección 4.5)
- Embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable (ver secciones 4.4, 4.5 y 4.6)

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

La eficacia de Tracleer no ha sido establecida en pacientes con HAP 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 beneficio/riesgo de bosentan en pacientes en clase funcional I de la OMS para la HAP.

El tratamiento con Tracleer solo 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 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 citolisis 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 con bosentan medicamentos que inhiban la bomba exportadora de sales biliares, 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 hepáticas deben determinarse 2 semanas después de cualquier aumento en la dosis.**

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

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

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

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

El resultado debe confirmarse mediante una segunda analítica. Si se confirma, se debe decidir caso a caso si continuar Tracleer, posiblemente a una dosis reducida, o suspender la administración de Tracleer (ver sección 4.2). El control de los valores de las aminotransferasas debe continuar por lo menos cada 2 semanas. Si los valores de las aminotransferasas regresan a los valores previos al tratamiento, se debe considerar si continuar o reiniciar el tratamiento con Tracleer, según las condiciones descritas más abajo.

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

El resultado debe confirmarse mediante una segunda analítica. Si se confirma, se debe 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, se debe considerar la re-introducción del tratamiento con Tracleer, según las condiciones descritas más abajo.

$> 8 \times \text{LSN}$

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

**En el 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 solo 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.**

LSN = 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)

### Mujeres en edad fértil

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 con el embarazo, así como los efectos teratogénicos observados en animales:

- El tratamiento con Tracleer no debe iniciarse en mujeres en edad fértil, a menos que utilicen métodos anticonceptivos fiables y el resultado del test de embarazo previo al tratamiento sea negativo.
- Los anticonceptivos hormonales no pueden ser el único método anticonceptivo durante el tratamiento con Tracleer.
- Se recomienda realizar tests de embarazo mensualmente, durante el tratamiento, para detectar de forma precoz el embarazo.

Para más información ver secciones 4.5 y 4.6.

### Enfermedad pulmonar venooclusiva

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 postcomercialización 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 concomitante. 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 bosentan 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 bosentan, 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 cardiaca, ni en cuanto a mortalidad, entre los pacientes tratados con bosentan y los tratados con placebo. Por lo tanto, se recomienda vigilar la aparición de signos de retención de líquidos (ej. aumento de peso), en especial en aquellos pacientes con disfunción sistólica severa. Si esto ocurriera, se recomienda iniciar el tratamiento con diuréticos, o aumentar la dosis de estos. Se recomienda el tratamiento con diuréticos en aquellos pacientes que, con anterioridad al inicio del tratamiento con Tracleer, 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). Un estudio de interacción entre bosentan y lopinavir+ritonavir en individuos sanos mostró un aumento de la concentración plasmática de bosentan, con máximos niveles durante los primeros 4 días de tratamiento (ver sección 4.5). Cuando se inicia tratamiento con Tracleer en pacientes que requieren inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, deberá valorarse cuidadosamente la tolerabilidad de Tracleer, especialmente al principio de la fase inicial, en lo relativo a hipotensión y pruebas de función hepática. No puede excluirse a largo plazo un aumento del riesgo de toxicidad hepática y acontecimientos adversos hematológicos cuando se utiliza bosentan en combinación con productos medicinales antirretrovirales. Debido a la potencial aparición de interacciones, relacionadas con el efecto inductor de Bosentan sobre el CYP450 (ver sección 4.5), que podrían afectar a la eficacia del tratamiento antirretroviral, deberá también monitorizarse cuidadosamente la infección por VIH en estos pacientes.

#### Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Se evaluó la seguridad y tolerabilidad de bosentan en un estudio exploratorio, no controlado, de 12 semanas de duración, en 11 pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a EPOC grave (estadio III de la clasificación GOLD). Se observó un aumento en la ventilación minuto y un descenso en la saturación de oxígeno, siendo el acontecimiento adverso más frecuente la disnea, que desaparecía tras discontinuar bosentan.

#### Uso concomitante con otros medicamentos

El uso concomitante de Tracleer con ciclosporina A está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.5). El uso concomitante de Tracleer con glibenclamida, fluconazol y rifampicina no está recomendado. Para más información consultar sección 4.5.

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

#### Excipiente

Los comprimidos dispersables de Tracleer 32 mg contienen una fuente de fenilalanina (aspartamo – E951). Esto puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria. No hay datos clínicos o preclínicos disponibles que permitan evaluar el uso de aspartamo en lactantes menores de 12 semanas de edad.

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

Bosentan es un inductor de los 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 estos 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 estos 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 estos 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.

*Fluconazol y otros inhibidores de CYP2C9 y del CYP3A4:* 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. 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 (tal como el voriconazol) junto con Tracleer.

*Ciclosporina A:* La administración concomitante de Tracleer y ciclosporina A (un inhibidor de la calcineurina) está contraindicada (ver sección 4.3). Cuando se administraron concomitantemente, las concentraciones mínimas iniciales de bosentan fueron aproximadamente unas 30 veces más elevadas que las determinadas después de administrar bosentan en monoterapia. En el estado estacionario, las concentraciones de bosentan en plasma fueron de 3 a 4 veces más elevadas que con bosentan en monoterapia. El mecanismo de esta interacción muy probablemente sea la inhibición por la ciclosporina de la entrada de bosentan en el hepatocito mediada por proteínas transportadoras. Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina A (un sustrato del CYP3A4) disminuyeron aproximadamente un 50%. Esto, muy probablemente, se deba a la inducción del CYP3A4 por bosentan.

*Tacrólimus, sirólimus:* La administración concomitante de tacrólimus, o sirólimus, y Tracleer no ha sido estudiada en el hombre. Sin embargo, la administración concomitante de tacrólimus, o sirólimus, 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 tacrólimus y sirólimus. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Tracleer y tacrólimus o sirólimus. En aquellos pacientes en los que sea necesario administrar la combinación se controlará atentamente la posible aparición de reacciones adversas relacionadas con Tracleer, así como los niveles de tacrólimus y sirólimus en sangre.

*Glibenclamida:* La administración simultánea de 125 mg de bosentan 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. No debe emplearse esta combinación. No se dispone de datos de interacción farmacológica con otras sulfonilureas.

*Rifampicina:* En 9 sujetos sanos, la administración concomitante durante 7 días de bosentan, 125 mg dos veces al día y rifampicina, un potente inductor del CYP2C9 y CYP3A4, produjo un descenso en las concentraciones plasmáticas de bosentan de un 58%; esta disminución podría alcanzar casi el 90% en algún caso. En consecuencia, es previsible que el efecto de bosentan se vea significativamente reducido cuando se administra concomitantemente con rifampicina. El uso concomitante de rifampicina y Tracleer no está recomendado. 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.

*Lopinavir+ritonavir (y otros inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir):* La administración simultánea de bosentan 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 a concentraciones mínimas iniciales de bosentan aproximadamente 48 veces superiores a las determinadas cuando se administró solo bosentan. En el día 9, las concentraciones plasmáticas de bosentan fueron aproximadamente 5 veces superiores a las observadas cuando se administró solo bosentan. Con mucha probabilidad esta interacción se deba a la inhibición, producida por el ritonavir, sobre la captación mediada por proteínas en el hepatocito y sobre el CYP3A4, con la consiguiente reducción del aclaramiento de bosentan. Se debe valorar la tolerabilidad del paciente a Tracleer cuando se administre concomitantemente a lopinavir+ritonavir u otro inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir.

Tras la coadministración de bosentan durante 9,5 días, la exposición plasmática a lopinavir y ritonavir disminuyó a niveles clínicamente no significativos (aproximadamente un 14% y 17%, respectivamente). Sin embargo, puede que no se alcanzase la inducción plena por bosentan por lo que no puede excluirse una disminución adicional de los inhibidores de la proteasa. Se recomienda una valoración adecuada del tratamiento del VIH. Es de esperar un efecto similar sobre otros inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (ver sección 4.4).

*Otros agentes antirretrovirales:* Debido a la falta de datos no se puede establecer ninguna recomendación específica con respecto a otros agentes antirretrovirales. Debido a la elevada hepatotoxicidad de nevirapina, que podría sumarse a la toxicidad hepática de bosentan, no se recomienda esta combinación.

*Anticonceptivos hormonales:* La administración concomitante de bosentan, 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 microgramos 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 un 56% y 66%, respectivamente, en algunos sujetos. Por ello, los tratamientos anticonceptivos hormonales en monoterapia, con independencia de la vía de administración (esto es, formas orales, inyectables, transdérmicas o implantables), no se consideran métodos anticonceptivos seguros (ver secciones 4.4 y 4.6).

*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 HAP, 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 estudios 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 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 bosentan, 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 durante 6 días de 62,5 mg de bosentan, dos veces al día, y ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, produjo 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 o 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.

*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, bosentan 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).

*Sildenafil*: La administración concomitante de 125 mg de bosentan 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 el caso de administración concomitante.

*Tadalafil*: Bosentan (125 mg dos veces al día) redujo la exposición sistémica de tadalafil (40 mg una vez al día) en un 42% y la  $C_{max}$  en un 27% tras la administración concomitante de dosis múltiples. Tadalafil no afectó a la exposición (AUC y  $C_{max}$ ) de bosentan o sus metabolitos.

*Digoxina*: La administración concomitante, durante 7 días, de 500 mg de bosentan, dos veces al día, y digoxina 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.

### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductora (teratogénesis, embriotoxicidad; ver sección 5.3). No hay datos fiables sobre el uso de Tracleer en mujeres embarazadas. El riesgo potencial para el ser humano sigue siendo desconocido. Tracleer está contraindicado en el embarazo (ver sección 4.3).

### 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 o 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.

### Lactancia

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

### Fertilidad

Estudios realizados en animales mostraron efectos testiculares (ver sección 5.3). En un ensayo clínico realizado para evaluar el efecto de bosentan en la función testicular en varones con HAP, seis de los 24

pacientes (25%) presentaron un descenso de al menos el 50% de la concentración de espermatozoides en comparación con la concentración basal a los 6 meses de tratamiento con bosentan. En base a estos hallazgos y datos pre-clínicos, no se puede descartar que bosentan tenga un efecto perjudicial en la espermatogénesis de los varones. En niños varones, no se puede descartar un impacto a largo plazo en la fertilidad tras el tratamiento con bosentan.

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

No se han realizado estudios específicos para evaluar el efecto directo de Tracleer sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, Tracleer puede inducir hipotensión, con síntomas de mareo, visión borrosa o síncope, que podría afectar a la capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

En 20 ensayos controlados frente a placebo, realizados en diversas indicaciones terapéuticas, se trató a un total de 2 486 pacientes con bosentan a dosis diarias entre 100 mg y 2 000 mg y a 1 838 pacientes con placebo. La duración media del tratamiento fue de 45 semanas. Las reacciones adversas fueron definidas como eventos que ocurren en al menos el 1% de los pacientes con bosentan y con una frecuencia de al menos un 0,5% más que con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (11,5%), edema/retención de líquidos (13,2%), trastornos de la función hepática (10,9%) y anemia/disminución de la hemoglobina (9,9%).

El tratamiento con bosentan se ha asociado con elevaciones dosis-dependientes de las aminotransferasas hepáticas y descensos en la concentración de hemoglobina (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas observadas en 20 ensayos controlados con placebo y la experiencia de postcomercialización con bosentan, se clasifican según su frecuencia, de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1 000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10 000$  a  $< 1/1 000$ ); muy raras ( $< 1/10 000$ ); desconocidas (la frecuencia no puede ser estimada de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las reacciones adversas entre los datos globales y las indicaciones aprobadas.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Anemia, descenso de la hemoglobina, (ver sección 4.4)
	Desconocida	Anemia o descenso de la hemoglobina que requirió transfusión de hematíes <sup>1</sup>
	Poco frecuente	Trombocitopenia <sup>1</sup>
	Poco frecuente	Neutropenia, leucopenia <sup>1</sup>
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuente	Reacciones de hipersensibilidad (incluida dermatitis, prurito y erupción cutánea) <sup>2</sup>
	Rara	Anafilaxia y/o angioedema <sup>1</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea <sup>3</sup>
	Frecuente	Síncope <sup>1, 4</sup>
Trastornos oculares	No conocida	Visión borrosa <sup>1</sup>
Trastornos cardíacos	Frecuente	Palpitaciones <sup>1, 4</sup>
Trastornos vasculares	Frecuente	Rubor facial
	Frecuente	Hipotensión <sup>1, 4</sup>
Trastornos respiratorios,	Frecuentes	Congestión nasal <sup>1</sup>

torácicos y mediastínicos		
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Enfermedad por reflujo gastroesofágico Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuente	Prueba anormal de función hepática, (ver sección 4.4)
	Poco frecuentes	Elevaciones de las aminotransferasas asociadas a hepatitis (incluyendo una posible exacerbación de la hepatitis) y/o ictericia <sup>1</sup> (ver sección 4.4)
	Raras	Cirrosis hepática, insuficiencia hepática <sup>1</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Edema, retención de líquidos <sup>5</sup>
<sup>1</sup> Información derivada de la experiencia de postcomercialización, la frecuencia basada en el modelo estadístico de datos de ensayos clínicos controlados con placebo <sup>2</sup> Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 9,9% de los pacientes con bosentan y el 9,1% de los pacientes con placebo. <sup>3</sup> Se notificó cefalea en el 11,5% de pacientes con bosentan y en el 9,8% de los pacientes con placebo. <sup>4</sup> Este tipo de reacciones también pueden ser debidas a una enfermedad subyacente. <sup>5</sup> Se notificó edema o retención de líquidos en el 13,2% de los pacientes con bosentan y en el 10,9% de los pacientes con placebo.		

En el periodo postcomercialización se notificaron casos raros de cirrosis hepática inexplicada tras tratamiento prolongado con Tracleer en pacientes con múltiples comorbilidades y terapias con medicamentos. También se han observado casos raros de insuficiencia hepática. Estos casos refuerzan la importancia de un cumplimiento estricto del programa de monitorización mensual de la función hepática durante todo el tratamiento con Tracleer (ver sección 4.4).

### Población pediátrica

#### *Estudios no controlados en pacientes pediátricos*

El perfil de seguridad del primer ensayo no controlado pediátrico realizado con comprimidos recubiertos con película (BREATHE-3: n = 19, mediana de edad 10 años [rango de 3 a 15 años], ensayo abierto con bosentan 2 mg/kg dos veces al día; duración del tratamiento 12 semanas) fue similar al observado en los ensayos pivotaes en pacientes adultos con HAP. En el BREATHE-3, los efectos adversos más frecuentes fueron rubor facial (21%), cefalea y pruebas de función hepática anormales (16% cada uno).

El análisis de datos agrupados de los ensayos pediátricos no controlados realizados en HAP con comprimidos dispersables de bosentan 32 mg (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extensión) incluyó un total de 100 niños en tratamiento con bosentan 2 mg/kg dos veces al día (n = 33), 2 mg/kg tres veces al día (n = 31), o 4 mg/kg dos veces al día (n = 36). En el momento de la inclusión, seis pacientes tenían edades comprendidas entre 3 meses y 1 año, 15 niños entre 1 y menos de 2 años, y 79 entre 2 y 12 años. La mediana de duración del tratamiento fue de 71,8 semanas (rango de 0,4 a 258 semanas).

El perfil de seguridad del análisis de datos agrupados de los estudios pediátricos no controlados fue similar al observado en los ensayos pivotaes en pacientes adultos con HAP excepto para las infecciones, que fueron más frecuentes que en los adultos (69,0% vs. 41,3%). Esta diferencia en la frecuencia de infección debe ser en parte debido a la más prolongada mediana de exposición del tratamiento en pediatría (mediana de 71,8 semanas) comparada con los adultos (mediana de 17,4 semanas). Las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones del tracto respiratorio superior (25%), hipertensión pulmonar (arterial) (20%), nasofaringitis (17%), pirexia (15%), vómitos

(13%), bronquitis (10%), dolor abdominal (10%) y diarrea (10%). No se observaron diferencias relevantes en la frecuencia de las reacciones adversas entre pacientes mayores o menores de 2 años, sin embargo esto está fundamentado en solo 21 niños menores de 2 años, incluyendo a 6 pacientes de edades comprendidas entre 3 meses y 1 año de edad. Las reacciones adversas relativas a alteraciones hepáticas y disminución de hemoglobina/anemia ocurrieron en un 9% y 5% de los pacientes, respectivamente.

En un ensayo randomizado controlado con placebo, realizado en pacientes con HPPRN (FUTURE-4), un total de 13 neonatos recibieron tratamiento con bosentan en comprimidos dispersables a una dosis de 2 mg/kg dos veces al día (8 pacientes fueron tratados con placebo). La mediana de duración del tratamiento con bosentan y placebo fue, respectivamente, de 4,5 días (rango de 0,5 a 10 días) y 4 días (rango de 2,5 a 6,5 días). Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con bosentan y placebo fueron respectivamente, anemia o disminución de la hemoglobina (7 y 2 pacientes), edema generalizado (3 y 0 pacientes), y vómitos (2 y 0 pacientes).

### Alteraciones analíticas

#### *Alteraciones analíticas hepáticas*

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

No está claro el mecanismo por el que aparece este efecto adverso. Estos aumentos en las aminotransferasas pueden revertir espontáneamente mientras se continúa el tratamiento con la dosis de mantenimiento de Tracleer, o después de reducir la dosis, aunque puede ser necesaria la interrupción o suspensión del tratamiento (ver sección 4.4).

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

En el análisis de datos agrupados de 100 niños con HAP de los ensayos pediátricos no controlados FUTURE 1/2 y FUTURE 3/Extensión, se observó un aumento de las aminotransferasas hepáticas  $\geq 3$  x LSN en el 2% de los pacientes.

En el ensayo FUTURE-4 realizado con 13 neonatos con HPPRN que recibieron bosentan a una dosis de 2 mg/kg dos veces al día durante menos de 10 días (rango de 0,5 a 10 días) no hubo casos de aumento de aminotransferasas  $\geq 3$  x LSN durante el tratamiento, pero 3 días después de finalizar el tratamiento con bosentan se produjo un caso de hepatitis.

#### *Hemoglobina*

En los ensayos controlados con placebo en adultos, se notificó un descenso medio en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g/dL desde el período basal hasta la finalización del estudio en el 8,0% de los pacientes tratados con bosentan y del 3,9% en los tratados con placebo (ver sección 4.4).

En el análisis de datos agrupados de 100 pacientes con HAP de los ensayos pediátricos no controlados FUTURE 1/2 y FUTURE 3/Extensión, se notificó un descenso en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g/dL en un 10,0% de los pacientes. No se observó ningún descenso por debajo de 8 g/dL.

En el ensayo FUTURE-4, 6 de 13 neonatos con HPPRN en tratamiento con bosentan experimentaron un descenso en la concentración de hemoglobina que fue desde el rango de referencia en el período basal hasta un nivel por debajo del límite inferior normal durante el tratamiento.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

### **4.9 Sobredosis**

Se ha administrado bosentan en dosis única de hasta 2 400 mg a voluntarios sanos y de hasta 2 000 mg/día durante 2 meses a pacientes con otra enfermedad distinta a la hipertensión pulmonar. La reacción adversa 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 postcomercialización se ha notificado la toma de una sobredosis de 10000 mg de Tracleer 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 HAP, 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 HAP e insuficiencia cardíaca, en ausencia de un antagonista de los receptores de endotelina, las concentraciones elevadas de ET-1 están en estrecha correlación con la gravedad y el pronóstico de estas enfermedades.

Bosentan compite con la unión de la ET-1 y otros péptidos ET, a ambos receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>, con una afinidad ligeramente superior por los receptores ET<sub>A</sub> (K<sub>i</sub> = 4,1–43 nanomolar) que por los receptores ET<sub>B</sub> (K<sub>i</sub> = 38–730 nanomolar). 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, 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 estudios 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 HAP (hipertensión pulmonar primaria o hipertensión pulmonar secundaria principalmente a esclerodermia). Después de 4 semanas de tratamiento con 62,5 mg de bosentan 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 125 mg dos veces al día o 250 mg dos veces al día en AC-052-352.

Bosentan fue añadido al tratamiento que en ese momento estuviese recibiendo el paciente, y que incluía 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.

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 bosentan 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 estudio, 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 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 bosentan 125 mg dos veces al día en los estudios 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.

Solo se evaluaron parámetros hemodinámicos invasivos en el primer estudio. El tratamiento con bosentan 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 con el tratamiento con bosentan. La valoración de la disnea durante la prueba de la marcha mostró una mejoría en los pacientes tratados con bosentan. En el estudio 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 bosentan 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 estudios fue significativamente superior entre los pacientes tratados con bosentan comparado con los pacientes tratados con placebo. El tratamiento con bosentan 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 resistencias vasculares pulmonares (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	

IC: intervalo de confianza; RVP = resistencias vasculares pulmonares; DE: desviación estándar

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%, intervalo de confianza [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 tres 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.

Se obtuvieron datos a largo plazo en la totalidad de los 173 pacientes que fueron tratados con bosentan en la fase controlada y/o que fueron cambiados de placebo a bosentan en la fase de extensión abierta del estudio EARLY. La exposición media al tratamiento con bosentan fue de 3,6 ± 1,8 años (llegando a los 6,1 años), con el 73% de los pacientes tratados durante al menos 3 años y el 62% al menos 4 años. En la fase de extensión abierta los pacientes podían recibir tratamiento adicional para la HAP si era necesario. La mayoría de los pacientes presentaban HAP idiopática o hereditaria (61%). En conjunto, el 78% de los pacientes se mantuvieron en clase funcional II de la OMS. Los estimados Kaplan-Meier de supervivencia fueron de 90% y 85% a los 3 y 4 años de iniciado el tratamiento, respectivamente. En los mismos puntos temporales, el 88% y el 79% de los pacientes no habían presentado deterioro de la HAP (definido como muerte por cualquier causa, trasplante pulmonar, septostomía auricular o inicio de tratamiento con prostanoide intravenoso o subcutáneo). Se desconoce la contribución relativa del tratamiento previo con placebo durante la fase de doble ciego, así como de otros tratamientos durante el periodo de extensión abierta.

En un ensayo prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (AC-052-405 [BREATHE-5]), los pacientes con HAP de clase funcional III de la OMS y fisiología de Eisenmenger asociada a cardiopatía congénita recibieron bosentan, 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas seguido de 125 mg dos veces al día durante 12 semanas (n = 37, de los que 31 tenían un cortocircuito bidireccional, predominantemente derecha-izquierda). El objetivo principal fue demostrar que bosentan no empeora la hipoxemia. Tras 16 semanas, la media de saturación de oxígeno aumentó en el grupo de bosentan en un 1,0% (IC 95% -0,7%; 2,8%) comparado con el grupo de placebo (n = 17), 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. Veintiséis pacientes siguieron recibiendo bosentan durante las 24 semanas de la fase de



extensión abierta (AC-052-409) del estudio BREATHE-5 (duración media del tratamiento = 24,4 ± 2.0 semanas), manteniéndose, en general, la eficacia.

Se realizó un ensayo abierto, no comparativo, (AC-052-362 [BREATHE-4]), en 16 pacientes con HAP asociada a infección por VIH en clase funcional III de la OMS. Los pacientes fueron tratados con bosentan 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 de la distancia en la prueba de la marcha de 6 minutos fue de 91,4 metros con respecto a los 332,6 metros basales de promedio ( $p < 0,001$ ). No se pueden extraer conclusiones definitivas en relación a los efectos de bosentan sobre la eficacia de los fármacos antirretrovirales (ver sección 4.4).

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 vital a largo plazo 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 [mín.: 0,1 años; máx.: 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 (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 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.

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

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

Bosentan en comprimidos recubiertos con película fue evaluado en un ensayo abierto, no controlado, en 19 pacientes pediátricos con HAP y edades comprendidas entre 3 y 15 años. Este ensayo fue inicialmente diseñado como un estudio farmacocinético (ver sección 5.2). Los pacientes tenían hipertensión pulmonar primaria 10 pacientes, o HAP relacionada a cardiopatía congénita, 9 pacientes y eran de clase funcional II de la OMS ( $n = 15$ , 79%) o clase III ( $n = 4$ , 21%) en el periodo basal. Los pacientes fueron divididos en tres grupos de pesos corporales y recibieron tratamiento con bosentan aproximadamente 2 mg/kg dos veces al día 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 estudio.

Se obtuvieron parámetros hemodinámicos en 17 pacientes. El aumento medio del índice cardíaco desde el periodo basal 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 RVP de  $389 \text{ dinas} \cdot \text{seg} \cdot \text{cm}^{-5}$ . Esta mejoría hemodinámica 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.

##### FUTURE 1/2 (AC-052-365/AC-052-367)

El FUTURE 1 es un ensayo abierto, no controlado que fue realizado con bosentan en comprimidos dispersables administrados a una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg dos veces al día a 36 pacientes de edades comprendidas entre 2 y 11 años. Este ensayo fue inicialmente diseñado como un estudio farmacocinético (ver sección 5.2). En el periodo basal, los pacientes tenían HAP idiopática (31 pacientes [86%]) o familiar (5 pacientes [14%]), y eran de clase funcional II de la OMS ( $n = 23$ , 64%) o clase III ( $n = 13$ , 36%). En el ensayo FUTURE 1, la mediana de exposición al tratamiento en estudio fue de 13,1 semanas (rango de 8,4 a 21,1). En la fase de extensión no controlada del FUTURE 2, 33 de estos pacientes recibieron tratamiento continuado con bosentan en comprimidos dispersables a una dosis de 4 mg/kg dos veces al día con una duración mediana total de tratamiento de 2,3 años (rango de 0,2 a 5 años). En el periodo basal del FUTURE 1, 9 pacientes estaban en tratamiento con epoprostenol. 9 pacientes estaban iniciando el tratamiento específico para la HAP durante el estudio.

El estimado de Kaplan-Meier para el deterioro de la HAP (muerte, trasplante de pulmón u hospitalización por empeoramiento de la HAP) fue del 78,9% a 2 años. La supervivencia estimada según el método de Kaplan-Meier fue del 91,2%.

#### FUTURE 3 (AC-052-373)

En este ensayo abierto randomizado con bosentan en comprimidos dispersables de 32 mg, se randomizaron a 64 niños con HAP estable de edades comprendidas entre 3 meses y 11 años durante 24 semanas de tratamiento con bosentan a 2 mg/kg dos veces al día (n = 33) o 2 mg/kg tres veces al día (n = 31). 43 (67,2%) tenían  $\geq 2$  años hasta 11 años de edad, 15 (23,4%) tenían de 1 a 2 años de edad, y 6 (9,4%) tenían de 3 meses a 1 año de edad. El ensayo fue inicialmente diseñado como un estudio farmacocinético (ver sección 5.2) y las variables de eficacia eran solo exploratorias. La etiología de la HAP, de acuerdo con la clasificación Dana Point, incluye HAP idiopática (46%), HAP hereditaria (3%), HAP asociada a cirugía cardíaca correctora (38%), y HAP asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares, incluyendo el síndrome de Eisenmenger (13%). Los pacientes al inicio del tratamiento en estudio estaban en clase funcional I de la OMS (n = 19, 29%), clase funcional II (n = 27, 42%) o clase funcional III (n = 18, 28%). Al inicio del ensayo, los pacientes recibían tratamiento para la HAP (con más frecuencia un inhibidor de la Fosfodiesterasa tipo 5 [sildenafil] solo [35,9%], bosentan solo [10,9%], y una combinación de bosentan, iloprost, y sildenafil [10,9%]) y continuaron su tratamiento de HAP durante el ensayo.

Cuando se inició el ensayo, menos de la mitad de los pacientes incluidos (45,3% = [29/64]) fueron tratados con bosentan solo sin otra medicación para la HAP. Un 40,6% (26/64) permanecieron en monoterapia con bosentan durante las 24 semanas de tratamiento en estudio sin experimentar un empeoramiento de la HAP. El análisis de la muestra total incluida (64 pacientes) mostró que la mayoría habían permanecido como mínimo estables (es decir, sin deterioro) en base a una evaluación de la clase funcional de la OMS no específica para pediatría (97% dos veces al día, 100% tres veces al día) y la impresión clínica global de los investigadores (94% dos veces al día, 93% tres veces al día) durante el periodo de tratamiento. El estimado de Kaplan-Meier para el deterioro de la HAP (muerte, trasplante de pulmón u hospitalización por empeoramiento de la HAP) fue del 96,9% y del 96,7% en los grupos de dos veces al día y tres veces al día, respectivamente a 24 semanas.

No hubo evidencia de ningún beneficio clínico con 2 mg/kg tres veces al día comparado con 2 mg/kg dos veces al día.

*Ensayo realizado en neonatos con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN):*

#### FUTURE 4 (AC-052-391)

Este fue un ensayo randomizado controlado con placebo doble ciego en neonatos a término o prematuros (edad gestacional de 36 a 42 semanas) con HPPRN. Los pacientes con respuesta insuficiente al óxido nítrico inhalado (NOi), después de como mínimo 4 horas de tratamiento continuo, fueron tratados con bosentan en comprimidos dispersables a una dosis de 2 mg/kg dos veces al día (N = 13) o placebo (N = 8) a través de una sonda nasogástrica como terapia añadida al NOi hasta la retirada total del NOi o hasta el fallo en el tratamiento (definido como la necesidad de oxigenación por membrana extracorporal [ECMO] o de iniciar tratamiento con un vasodilatador pulmonar alternativo) durante un máximo de 14 días.

La mediana de exposición al tratamiento en estudio fue de 4,5 días (rango de 0,5 a 10,0 días) en el grupo de bosentan y 4,0 días (rango de 2,5 a 6,5 días) en el grupo de placebo.

Los resultados no mostraron un beneficio adicional de bosentan en esta población:

- La mediana de duración hasta completar la retirada gradual de NOi fue de 3,7 días (95% intervalo de confianza [ICs] 1,17 y 6,95) con bosentan y 2,9 días (95% ICs 1,26 y 4,23) con placebo (p = 0,34).
- La mediana de tiempo hasta completar la retirada gradual de la ventilación mecánica fue de 10,8 días (95% ICs 3,21 y 12,21 días) con bosentan y 8,6 días (95% ICs 3,71 y 9,66 días) con placebo (p = 0,24).

- Un paciente del grupo de bosentan sufrió un fallo en el tratamiento (requirió por protocolo oxigenación por membrana extracorporeal (ECMO)), que fue declarado en base al aumento de los valores del Índice de Oxigenación dentro de las 8 horas después de la primera dosis del fármaco en estudio. El paciente se recuperó dentro de los 60 días del periodo de seguimiento.

#### *Tratamiento combinado con epoprostenol*

La combinación de bosentan 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 estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, en grupos paralelos, en el que se comparó bosentan con placebo en 33 pacientes con HAP grave que estaban recibiendo tratamiento concomitante con epoprostenol. El estudio AC-052-356, fue un estudio abierto, no controlado en el que 10 de los 19 pacientes pediátricos recibieron tratamiento concomitante con bosentan y epoprostenol durante las 12 semanas del estudio. 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 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 bosentan 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 estos 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 bosentan 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 HAP 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 semivida 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 solo 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 inhibitor 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.

### Comparación entre formulaciones

En un estudio cruzado de farmacocinética (AC-052-116), 16 sujetos adultos sanos recibieron 62,5 mg de bosentan utilizando la formulación de comprimido de 62,5 mg recubierto con película o 64 mg de bosentan utilizando la formulación de comprimido dispersable de 32 mg. Tras el tratamiento con el comprimido dispersable, la exposición a bosentan fue inferior que con el comprimido recubierto con película (cociente de medias geométricas de el  $AUC_{0-\infty}$  0,87 [90% CI: 0,78, 0,97]). El  $T_{max}$  y la  $t_{1/2}$  de bosentan no se vieron afectados de forma significativa por la formulación.

### 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.

## Niños

La farmacocinética fue estudiada en pacientes pediátricos en 4 ensayos clínicos (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 y FUTURE-4 ver sección 5.1). Debido a la limitación de datos en niños de edad inferior a los 2 años, la farmacocinética sigue no bien caracterizada en este rango de edad.

El estudio AC-052-356 ([BREATHE-3) evaluó la farmacocinética en dosis orales únicas y múltiples de bosentan en comprimidos recubiertos con película en 19 niños de edades comprendidas entre 3 y 15 años con hipertensión arterial pulmonar (HAP) cuya dosis se había ajustado de acuerdo con el peso corporal con 2 mg/kg dos veces al día. En este ensayo la exposición a bosentan disminuyó con el tiempo en concordancia con las conocidas propiedades auto-inductoras enzimáticas de bosentan. Los valores medios de AUC (CV%) de bosentan en pacientes pediátricos tratados con dosis de 31,25; 62,5 o 125 mg dos veces al día fueron de 3 496 (49), 5 428 (79) y 6 124 (27) ng h/ml, respectivamente, y fueron menores que el valor de 8 149 (47) ng h/ml observado en pacientes adultos con HAP que recibieron dosis de 125 mg dos veces al día. En el estado estacionario, la exposición sistémica en pacientes pediátricos con pesos entre 10 y 20 kg, 20 y 40 kg y más de 40 kg fue del 43%, 67% y 75% de la observada en pacientes adultos, respectivamente.

En el estudio AC-052-365 (FUTURE 1) se administraron comprimidos dispersables en 36 niños con HAP con edades entre 2 y 11 años. No se observó proporcionalidad de dosis. Las concentraciones plasmáticas de bosentan en estado estacionario y las AUC fueron similares a las dosis orales de 2 y 4 mg/kg (AUC<sub>τ</sub>: 3 577 ng h/ml y 3 371 ng h/ml para 2 mg/kg dos veces al día y 4 mg/kg dos veces al día, respectivamente). La exposición media a bosentan en estos pacientes pediátricos fue casi la mitad de la exposición en pacientes adultos con la dosis de mantenimiento de 125 mg dos veces al día, aunque mostró un gran solapamiento con la exposición en adultos.

En el ensayo AC-052-373 (FUTURE 3), con comprimidos dispersables, la exposición a bosentan en pacientes tratados con 2 mg/kg dos veces al día fue comparable a la exposición en el ensayo FUTURE 1. En el total de la población (n = 31), una dosis de 2 mg/kg dos veces al día resultó en una exposición diaria de 8 535 ng h/ml; el AUC<sub>τ</sub> fue de 4 268 ng h/ml (CV: 61%). En los pacientes de edades comprendidas entre 3 meses y 2 años, la exposición diaria fue de 7 879 ng h/ml; el AUC<sub>τ</sub> fue de 3 939 ng h/ml (CV: 72%). En los pacientes de edades comprendidas entre 3 meses y 1 año (n=2), el AUC<sub>τ</sub> fue de 5 914 ng h/ml (CV: 85%) y en los pacientes de edades comprendidas entre 1 y 2 años (n=7), el AUC<sub>τ</sub> fue de 3 507 ng h/ml (CV: 70%). En los pacientes mayores de 2 años (n = 22) la exposición diaria fue de 8 820 ng h/ml; el AUC<sub>τ</sub> fue de 4 410 ng h/ml (CV: 58%). Una dosis de 2 mg/kg de bosentan tres veces al día no aumentó la exposición, la exposición diaria fue de 7 275 ng h/ml (CV: 83%, n = 27).

En base a los hallazgos de los estudios BREATHE-3, FUTURE 1, y FUTURE-3, parece que la exposición a bosentan alcanza una meseta a dosis inferiores en pacientes pediátricos que en adultos, y que las dosis superiores a 2 mg/kg dos veces al día (4 mg/kg dos veces al día o 2 mg/kg tres veces al día) no resultarán en una mayor exposición a bosentan en pacientes pediátricos.

En el ensayo AC-052-391 [FUTURE 4] realizado en neonatos, la concentración de bosentan aumentó progresivamente durante el primer intervalo de dosificación, dando lugar a una baja exposición (AUC<sub>0-12</sub> en sangre total: 164 ng h/ml, n = 11). En el estado estacionario, el AUC<sub>τ</sub> fue de 6 165 ng h/ml (CV: 133%, n = 7), que es similar a la exposición observada en pacientes adultos con HAP y una dosis de 125 mg dos veces al día, teniendo en cuenta que el cociente de distribución sangre/plasma es 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.

## *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.

El impacto de insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de bosentan y de su principal metabolito Ro 48-5033 ha sido investigado en un estudio en el que se incluyeron 5 pacientes con hipertensión pulmonar asociada a hipertensión portal e insuficiencia hepática clase B de Child-Pugh y 3 pacientes con HAP por otras causas con función hepática normal. En los pacientes con insuficiencia hepática clase B de Child-Pugh, el AUC media (IC 95%) de bosentan en el estado estacionario fue de 360 (212-613) ng h/ml, es decir, 4,7 veces superior, y el AUC media (IC 95%) del metabolito activo Ro 48-5033 fue de 106 (58,4-192) ng h/ml, es decir, 12,4 veces superior, que en pacientes con función hepática normal (bosentan: media [IC 95%] AUC : 76,1 [9,07-638] ng h/ml; Ro 48-5033: media [IC 95%] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng h/ml). Aunque el número de pacientes fue limitado y la variabilidad elevada, estos datos indican un marcado incremento de la exposición a bosentan y a su principal metabolito Ro 48-5033 en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh).

No se ha estudiado la farmacocinética de bosentan en pacientes con insuficiencia hepática clase C de Child-Pugh. Tracleer está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave, es decir clase B o C de Child-Pugh (ver sección 4.3).

#### *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).

El desarrollo de atrofia tubular testicular y alteración de la fertilidad se ha relacionado con la administración crónica de antagonistas de los receptores de la endotelina en roedores.

En estudios de fertilidad en ratas macho y hembra, no se observaron efectos en el recuento, movilidad y viabilidad de los espermatozoides, ni sobre el apareamiento o fertilidad a exposiciones que fueron 21 y 43 veces el nivel terapéutico estimado en humanos, respectivamente; así como tampoco se observaron efectos adversos en el desarrollo del embrión previo a la implantación o sobre la implantación.

Se observó un ligero aumento de la incidencia de la atrofia tubular testicular en ratas a las que se le había administrado bosentan por vía oral a una dosis tan baja como 125 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la dosis máxima humana recomendada [DMHR] y la dosis inferior estudiada) durante dos años, pero no se observó a dosis tan elevadas como 1 500 mg/kg/día (aproximadamente 50 veces el DMHR) durante 6 meses. En un estudio de toxicidad con ratas jóvenes, en el que las ratas fueron tratadas desde el día 4 *post partum* hasta la edad adulta, se observó un descenso del peso absoluto de los testículos y epidídimos, y un menor número de espermatozoides en los epidídimos tras el periodo de destete. El índice NOAEL fue 21 veces (el día 21 *post partum*) y 2,3 veces (el día 69 *post partum*) superior a la exposición terapéutica humana, respectivamente.

Sin embargo, no se detectaron efectos en el desarrollo general, crecimiento, función sensorial, función cognitiva y desarrollo reproductivo a dosis de 7 veces (machos) y 19 veces (hembras) la exposición terapéutica en humanos el día 21 *post partum*. A la edad adulta, (día 69 *post partum*) no se detectaron efectos con bosentan a dosis de 1,3 veces (machos) y 2,6 (hembras) veces la exposición terapéutica en niños con HAP.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina  
Hidrógeno fosfato Cálcico anhidro  
Croscarmelosa sódica  
Sílice coloidal anhidro  
Ácido Tartárico  
Aroma de Tutti frutti  
Aspartamo (E951)  
Acesulfamo potásico  
Estearato de magnesio

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

5 años

Las partes restantes de un comprimido dispersable dividido pueden almacenarse a temperatura ambiente y deben usarse en menos de 7 días.

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

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

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

Tiras blíster de aluminio que contienen 14 comprimidos dispersables  
Envase de cartón que contiene 56 comprimidos dispersables.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

El comprimido dispersable se encuentra en un blíster a prueba de niños.

Cada comprimido dispersable puede disolverse en agua para hacer una solución líquida, añadiendo el comprimido a una cuchara con agua, usando suficiente agua para cubrir todo el comprimido. Cuando el comprimido se haya disuelto por completo, dar el líquido al paciente.

Si es necesario, el comprimido dispersable puede dividirse partiéndolo por las líneas de corte. Mantenga el comprimido entre el pulgar y el dedo índice a ambos lados de una de las líneas, con la línea mirando hacia arriba, y rompa el comprimido a lo largo de la línea (ver figura inferior).



Las partes restantes de un comprimido dispersable dividido pueden almacenarse a temperatura ambiente y deben usarse en menos de 7 días.

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

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

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

EU/1/02/220/006

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

Fecha de la primera autorización: 15/mayo/2002

Fecha de la última renovación: 20/abril/2012

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

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.



## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs, incluyendo los informes hepáticos, para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

### **• Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El programa educativo consiste en una Tarjeta de Alerta para el Paciente que deberá guardar el paciente. El objetivo general de esta Tarjeta de Alerta para el Paciente es enseñar a los pacientes información importante de seguridad que tienen que conocer antes y durante el tratamiento con Tracleer.

La finalidad de la tarjeta de alerta para el paciente, que se entrega junto con el envase del producto, es:

- facilitar el conocimiento del paciente de la necesidad de realizar análisis regulares de sangre para la función hepática.
- informar a los pacientes de la necesidad de evitar el embarazo y asegurar que se toman medidas anticonceptivas efectivas.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR  
CAJA CON 14, 56 y 112 COMPRIMIDOS**

**CAJA EXTERIOR/BLÍSTERES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tracleer 62,5 mg comprimidos recubiertos con película

bosentan

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

14 comprimidos recubiertos con película

56 comprimidos recubiertos con película

112 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE  
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Tracleer 62,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR  
CAJA CON 56 Y 112 COMPRIMIDOS**

**CAJA EXTERIOR/ BLÍSTERES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tracleer 125 mg comprimidos recubiertos con película

bosentan

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 comprimidos recubiertos con película

112 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE  
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25 °C.



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/220/004  
EU/1/02/220/005

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Tracleer 125 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR  
CAJA CON 56 COMPRIMIDOS**

**CAJA EXTERIOR/ BLÍSTERES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tracleer 32 mg comprimidos dispersables

bosentan

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido dispersable contiene 32 mg de bosentan (como monohidrato)

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Aspartamo (E951), para mayor información consultar el prospecto.  
El aspartamo (E951) puede ser perjudicial para individuos con fenilcetonuria.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 comprimidos dispersables (14 x 4)

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE  
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

No conservar a temperatura superior a 25 °C

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/220/006

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Tracleer 32 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO  
CAJA CON 56 COMPRIMIDOS**

**CAJA EXTERIOR Y ETIQUETA DEL FRASCO/ FRASCOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tracleer 62,5 mg comprimidos recubiertos con película

bosentan

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

No tragar el secante.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

Usar en los 30 días siguientes de la primera apertura

Fecha de apertura:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/220/007

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE (SOLO APLICABLE A LA CAJA)**

Tracleer 62,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D (SOLO APLICABLE A LA CAJA)**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES (SOLO APLICABLE A LA CAJA)**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO  
CAJA CON 56 COMPRIMIDOS**

**CAJA EXTERIOR Y ETIQUETA DEL FRASCO/ FRASCOS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tracleer 125 mg comprimidos recubiertos con película

bosentan

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

56 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

No tragar el secante.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {MM/AAAA}

Usar en los 30 días siguientes de la primera apertura

Fecha de apertura:

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/02/220/008

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE (SOLO APLICABLE A LA CAJA)**

Tracleer 125 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D (SOLO APLICABLE A LA CAJA)**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES (SOLO APLICABLE A LA CAJA)**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLISTERES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tracleer 62,5 mg comprimidos

bosentan

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag Int

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**



**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLISTERES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tracleer 125 mg comprimidos

bosentan

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag Int

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLISTERES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tracleer 32 mg comprimidos dispersables

bosentan

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag Int

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP {MM/AAAA}

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**TARJETA DE INFORMACIÓN  
PARA EL PACIENTE**

<p>((Portada))</p> <p><b>Alertas Importantes de Seguridad para pacientes tratados con Tracleer (bosentan)</b></p> <p>Esta tarjeta contiene información importante sobre Tracleer. Por favor lea esta tarjeta detenidamente antes de empezar el tratamiento con Tracleer.</p> <p>Su nombre: _____</p> <p>Médico prescriptor: _____</p> <p>Si tiene preguntas sobre Tracleer pregunte a su médico.</p> <p>Janssen-Cilag International NV</p>	<p>((Contraportada))</p> <p><b>Anticoncepción</b></p> <p><i>¿Utiliza o toma anticonceptivos actualmente?</i></p> <p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p><b>En caso afirmativo, escriba los nombres aquí:</b></p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Entregue esta tarjeta a su médico o ginecólogo en la próxima visita y él/ella podrán aconsejarle si necesita usar métodos anticonceptivos adicionales o alternativos</p>												
<p>((Dentro 1))</p> <p><b>Si es una mujer en edad de tener hijos lea detenidamente esta página</b></p> <p><b>Embarazo</b></p> <p>Tracleer puede dañar el desarrollo del feto. Por lo tanto, no debe tomar Tracleer si está embarazada y tampoco debe quedarse embarazada mientras esté tomando Tracleer.</p> <p>Además, si padece hipertensión pulmonar, debe saber que el embarazo puede empeorar gravemente los síntomas de su enfermedad. Si sospecha que puede estar embarazada, dígaselo a su médico o ginecólogo.</p> <p><b>Anticoncepción</b></p> <p>Los métodos anticonceptivos hormonales tales como los anticonceptivos orales o píldoras anticonceptivas, las inyecciones de hormonas, los implantes, o los parches transdérmicos, no previenen de forma segura el embarazo en las mujeres que están siendo tratadas con Tracleer. Para impedir el embarazo necesita usar un método de barrera – como un preservativo, diafragma o esponja vaginal – junto con cualquiera de los métodos anticonceptivos hormonales disponibles. Asegúrese de comentar cualquier duda que pueda tener con su médico o ginecólogo – complete el cuestionario que se incluye en el reverso de esta tarjeta y entrégueselo a su médico o ginecólogo en la próxima visita.</p> <p>Debe hacerse una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Tracleer y cada mes durante todo el tiempo que dure el tratamiento incluso aunque piense que no está embarazada.</p> <p>Fecha de la primera prueba de embarazo mensual: _____</p>	<p>((Dentro 2))</p> <p><b>Análisis de sangre para controlar la función hepática</b></p> <p>Se han detectado anomalías en las pruebas sanguíneas de función hepática en algunos pacientes que estaban tomando Tracleer. Durante el tratamiento con Tracleer, su médico programará análisis de sangre regulares para vigilar los cambios que se pudieran producir en su función hepática.</p> <p><b>Recuerde que deben realizarle un análisis de sangre para controlar su función hepática cada mes. Después de aumentar la dosis, le realizarán un análisis adicional al cabo de 2 semanas.</b></p> <p>Fecha del primer análisis mensual: _____</p> <p>Calendario mensual de análisis de sangre para controlar la función hepática:</p> <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Enero _____</td> <td><input type="checkbox"/> Mayo _____</td> <td><input type="checkbox"/> Septiembre _____</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Febrero _____</td> <td><input type="checkbox"/> Junio _____</td> <td><input type="checkbox"/> Octubre _____</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Marzo _____</td> <td><input type="checkbox"/> Julio _____</td> <td><input type="checkbox"/> Noviembre _____</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Abril _____</td> <td><input type="checkbox"/> Agosto _____</td> <td><input type="checkbox"/> Diciembre _____</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> Enero _____	<input type="checkbox"/> Mayo _____	<input type="checkbox"/> Septiembre _____	<input type="checkbox"/> Febrero _____	<input type="checkbox"/> Junio _____	<input type="checkbox"/> Octubre _____	<input type="checkbox"/> Marzo _____	<input type="checkbox"/> Julio _____	<input type="checkbox"/> Noviembre _____	<input type="checkbox"/> Abril _____	<input type="checkbox"/> Agosto _____	<input type="checkbox"/> Diciembre _____
<input type="checkbox"/> Enero _____	<input type="checkbox"/> Mayo _____	<input type="checkbox"/> Septiembre _____											
<input type="checkbox"/> Febrero _____	<input type="checkbox"/> Junio _____	<input type="checkbox"/> Octubre _____											
<input type="checkbox"/> Marzo _____	<input type="checkbox"/> Julio _____	<input type="checkbox"/> Noviembre _____											
<input type="checkbox"/> Abril _____	<input type="checkbox"/> Agosto _____	<input type="checkbox"/> Diciembre _____											

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Tracleer 62,5 mg comprimidos recubiertos con película Tracleer 125 mg comprimidos recubiertos con película bosentan

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Tracleer y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tracleer
3. Cómo tomar Tracleer
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tracleer
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Tracleer y para qué se utiliza

Los comprimidos de Tracleer contienen bosentan, que bloquea la hormona natural llamada endotelina-1 (ET-1), que causa estrechamiento de los vasos sanguíneos. Tracleer causa, por consiguiente, dilatación de los vasos sanguíneos y pertenece a la clase de medicamentos denominados “antagonistas de los receptores de la endotelina”.

Tracleer se usa para tratar:

- **Hipertensión arterial pulmonar (HAP):** La HAP es una enfermedad de estrechamiento grave de los vasos sanguíneos de los pulmones dando lugar a un aumento de la presión arterial de los vasos sanguíneos (arterias pulmonares) que llevan sangre del corazón a los pulmones. Esta presión disminuye la cantidad de oxígeno que puede llegar a la sangre en los pulmones, haciendo que la actividad física sea más difícil. Tracleer ensancha las arterias pulmonares, haciendo fácil el bombeo de la sangre por el corazón a través de ellas. Esto reduce la presión arterial y alivia los síntomas.

Tracleer se utiliza para el tratamiento de pacientes con HAP en clase III para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio (la habilidad para realizar una actividad física). La “clase” refleja la gravedad de la enfermedad: ‘clase III’ implica una limitación marcada de la actividad física. Se han observado algunas mejorías en pacientes con HAP clase II. La ‘clase II’ implica ligera limitación de la actividad física. La HAP para la que Tracleer está indicado puede ser:

- primaria (en la que no se identifica la causa o hereditaria);
  - causada por esclerodermia (también llamada esclerosis sistémica, enfermedad en la que hay un crecimiento anormal del tejido conectivo que forma el soporte de la piel y otros órganos);
  - causada por defectos congénitos del corazón (de nacimiento) con cortocircuitos (comunicaciones anormales) que causan un flujo anormal de sangre entre el corazón y los pulmones.
- **Úlceras digitales** (úlceras en los dedos de las manos y de los pies) en pacientes adultos que padecen una enfermedad llamada esclerodermia. Tracleer reduce el número de nuevas úlceras digitales (en manos y pies) que aparecen.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tracleer

### No tome Tracleer

- **si es alérgico al bosentan** o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- **si tiene problemas de hígado** (pregunte a su médico)
- **si está embarazada, o podría quedarse embarazada** por no estar utilizando métodos anticonceptivos fiables. Por favor lea la información del apartado “Anticonceptivos” y “Otros medicamentos y Tracleer”
- **si está tomando ciclosporina A** (un medicamento empleado después de un trasplante o para tratar la psoriasis)

Si tiene alguna de estas condiciones, informe a su médico.

### Advertencias y precauciones

#### Análisis a los que su médico le someterá antes de recetarle el tratamiento

- un análisis de sangre para valorar la función hepática
- un análisis de sangre para detectar si hay anemia (hemoglobina baja)
- una prueba de embarazo si es una mujer en edad fértil

Se han encontrado alteraciones de las pruebas de función hepática y anemia en algunos pacientes que toman Tracleer.

#### Análisis de sangre que su médico le hará durante el tratamiento

Durante el tratamiento con Tracleer su médico le programará análisis sanguíneos regulares para controlar los cambios en su función hepática y en el nivel de hemoglobina.

Para todas estas pruebas por favor diríjase a la Tarjeta de Alerta para el Paciente (dentro de la caja de comprimidos de Tracleer). Es importante que realice controles sanguíneos regulares mientras esté tomando Tracleer. Le sugerimos que escriba la fecha de la prueba más reciente y también su próxima prueba (pregunte a su médico por la fecha) en la Tarjeta de Alerta para el Paciente, de cara a ayudarle a recordar cuándo tiene su próxima visita.

#### Análisis de sangre para función hepática

Estos análisis se han de realizar mensualmente durante toda la duración del tratamiento con Tracleer. Después de un aumento de la dosis se ha de realizar una prueba adicional después de 2 semanas.

#### Análisis de sangre para anemia

Estos análisis se realizarán mensualmente durante los primeros 4 meses de tratamiento y posteriormente cada 3 meses, ya que los pacientes que toman Tracleer pueden presentar anemia.

Si estos análisis resultan anormales, su médico puede decidir reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Tracleer y realizar pruebas adicionales para investigar la causa.

### Niños y adolescentes

Tracleer no está recomendado en pacientes pediátricos con esclerosis sistémica con alteración digital ulcerosa activa. Ver también sección 3. Como tomar Tracleer.

### Otros medicamentos y Tracleer

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Es especialmente importante que informe a su médico si toma:

- ciclosporina A (medicamento administrado después de los trasplantes y para tratar la psoriasis) que no se debe administrar junto con Tracleer.
- sirólimus o tacrólimus, que son medicamentos administrados después de los trasplantes, y no está recomendado administrar junto con Tracleer.

- glibenclamida (medicamento para la diabetes), rifampicina (medicamento para la tuberculosis), fluconazol (un medicamento contra las infecciones fúngicas), ketoconazol (un medicamento utilizado para tratar el síndrome de Cushing) o nevirapina (medicamento para el VIH) ya que no está recomendado administrar estos medicamentos junto con Tracleer.
- otros medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH, que administrados junto con Tracleer pueden requerir un control especial.
- anticonceptivos orales, que no son efectivos como único método anticonceptivo cuando se está en tratamiento con Tracleer. Dentro del envase de comprimidos de Tracleer encontrará una Tarjeta de Alerta para el Paciente que debe leer detenidamente. Su doctor y/o ginecólogo establecerá el método anticonceptivo que sea apropiado para usted.
- otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar: sildenafil y tadalafilo;
- warfarina (anticoagulante);
- simvastatina (utilizada para tratar la hipercolesterolemia).

### **Conducción y uso de máquinas**

Tracleer no tiene influencia o esta es insignificante sobre la conducción y uso de máquinas. Sin embargo, Tracleer puede inducir hipotensión (disminución de la presión sanguínea) que puede causar mareos, afectar a su visión y afectar la capacidad de conducción y uso de máquinas. Por consiguiente, si se siente mareado o ve borroso mientras está en tratamiento con Tracleer, no conduzca o maneje herramientas o maquinaria.

### **Mujeres en edad fértil**

NO tome Tracleer si está embarazada o planea quedarse embarazada.

### **Pruebas de embarazo**

Tracleer puede afectar a los niños no nacidos concebidos antes o durante el tratamiento. Si es una mujer en edad fértil su médico le pedirá que se realice una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento con Tracleer, y regularmente cuando esté tomando Tracleer.

### **Anticonceptivos**

Si es posible que pueda quedarse embarazada, utilice un método anticonceptivo fiable (anticoncepción) mientras esté tomando Tracleer. Su médico o ginecólogo le aconsejarán sobre métodos anticonceptivos fiables mientras tome Tracleer. Dado que Tracleer puede hacer que la anticoncepción hormonal no sea efectiva (p.ej. oral, inyección, implante, o parches dérmicos), este método por sí solo no es fiable. Por lo tanto, si usa anticonceptivos hormonales debe también utilizar un método de barrera (p. ej., preservativo femenino, diafragma, esponja contraceptiva, o su pareja debe también usar preservativo). Dentro de la caja de comprimidos de Tracleer encontrará la Tarjeta de Alerta para el Paciente. Debe completar esta tarjeta y traerla a su médico en su próxima visita para que su médico o ginecólogo puedan determinar si necesita un método alternativo o adicional anticonceptivo fiable. Se recomienda realizar una prueba de embarazo mensual mientras esté tomando Tracleer y esté en edad fértil.

Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada mientras está tomando Tracleer, o planea quedarse embarazada en el futuro próximo.

### **Lactancia**

**Informe a su médico** inmediatamente si está en **periodo de lactancia**. Se le aconseja interrumpir el periodo de lactancia si se le prescribe Tracleer ya que no se conoce si este medicamento pasa a la leche materna.

### **Fertilidad**

Si es usted un hombre y está tomando Tracleer, es posible que este medicamento le disminuya el número de espermatozoides. No se puede descartar que pueda afectarle a una posible paternidad. Hable con su médico si tiene alguna duda o preocupación al respecto.

### **Tracleer contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **3. Cómo tomar Tracleer**

El tratamiento con Tracleer solo debe ser iniciado y controlado por un médico que tenga experiencia en el tratamiento con HAP o esclerosis sistémica. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

#### **Uso de Tracleer con alimentos y bebidas**

Tracleer puede administrarse con o sin alimentos.

#### **La dosis recomendada es**

##### **Adulto**

El tratamiento en adultos se inicia habitualmente con 62,5 mg dos veces al día (mañana y noche) durante las primeras 4 semanas, después su médico normalmente le aconsejará tomar un comprimido de 125 mg dos veces al día, dependiendo de cómo reaccione a Tracleer.

##### **Niños y adolescentes**

La dosis recomendada en niños es solo para HAP. Para niños a partir de 1 año de edad, el tratamiento con Tracleer se inicia habitualmente con 2 mg por kg de peso dos veces al día (mañana y noche). Su doctor le aconsejará acerca de la dosis.

Por favor, recuerde que Tracleer también está disponible en comprimidos dispersables de 32 mg, que puede facilitar la dosificación correcta en niños y pacientes con bajo peso o dificultades para tragar comprimidos recubiertos con película.

Si usted tiene la impresión de que el efecto de Tracleer es demasiado fuerte o demasiado débil, consulte con su médico para verificar si necesita un ajuste de dosis.

#### **Cómo tomar Tracleer**

Los comprimidos deben tomarse (mañana y noche), con agua. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

#### **Si toma más Tracleer del que debe**

Si toma más comprimidos de los que debiera, consulte inmediatamente a su médico.

#### **Si olvidó tomar Tracleer**

Si olvidó tomar Tracleer, tome la dosis en cuanto se acuerde y después continúe tomándolo en su horario habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Tracleer**

Si interrumpe repentinamente el tratamiento con Tracleer, sus síntomas pueden empeorar. No deje de tomar Tracleer a no ser que así se lo indique su médico. Su médico puede indicarle que reduzca la dosis durante algunos días antes de dejar de tomarlo por completo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.



Los efectos adversos más graves con Tracleer son:

- Función hepática anormal que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas
- Anemia (valor sanguíneo disminuido) que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas. La anemia puede requerir ocasionalmente transfusión de sangre.

Sus valores hepáticos y sanguíneos serán analizados durante el tratamiento con Tracleer (ver sección 2). Es importante que se haga estos análisis como se lo haya prescrito su médico.

Los signos de que su hígado puede no estar funcionando correctamente incluyen:

- náuseas (necesidad de vomitar)
- vómitos
- fiebre (temperatura elevada)
- dolor en el estómago (abdomen)
- ictericia (coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos)
- orina de color oscuro
- picor en la piel
- letargo o fatiga (cansancio inusual o agotamiento)
- síndrome pseudogripal (dolor articular y muscular con fiebre)

Si tiene alguno de estos síntomas, **consulte con su médico inmediatamente**

#### Otros efectos adversos

**Muy frecuentes** (pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas):

- Dolor de cabeza
- Edema (hinchazón de las piernas y tobillos u otros signos de retención de líquidos)

**Frecuentes** (pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas):

- Rubefacción (enrojecimiento de la piel)
- Reacciones de hipersensibilidad (incluida inflamación cutánea, picor y erupción cutánea)
- Reflujo gastroesofágico (reflujo de ácido)
- Diarrea
- Síncope (desmayo)
- Palpitaciones (latidos cardíacos rápidos o irregulares)
- Presión arterial baja
- Congestión nasal

**Poco frecuentes** (pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas):

- Trombocitopenia (descenso de número de plaquetas en sangre)
- Neutropenia/leucopenia (descenso del número de células blancas de la sangre)
- Pruebas de función hepática elevadas con hepatitis (inflamación del hígado) incluyendo una posible exacerbación de la hepatitis y/o ictericia subyacentes (tinte amarillo de la piel o del blanco de los ojos)

**Raros** (pueden afectar **hasta 1 de cada 1 000** personas):

- Anafilaxia (reacción alérgica generalizada), angioedema (hinchazón, con más frecuencia alrededor de los ojos, labios, lengua o garganta)
- Cirrosis (fibrosis) del hígado, fallo hepático (alteración grave de la función del hígado)

También se han comunicado casos de visión borrosa con frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

## Efectos adversos en niños y adolescentes

Los efectos adversos que han sido observados en niños tratados con Tracleer son los mismos que en los adultos.

## Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Tracleer

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de "EXP".

Para los frascos de polietileno de alta densidad blancos, usar en los 30 días siguientes a la primera apertura.

Para los blísteres de PVC/PE/PVDC/aluminio:

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Para los frascos de polietileno de alta densidad blancos:

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Tracleer

- **Tracleer 62,5 mg comprimidos recubiertos con película:** El principio activo es bosentan monohidrato. Cada comprimido contiene 62,5 mg de bosentan (como monohidrato).
- **Tracleer 125 mg comprimidos recubiertos con película:** El principio activo es bosentan monohidrato. Cada comprimido contiene 125 mg de bosentan (como monohidrato).
- **Los demás componentes** del núcleo del comprimido son almidón de maíz, almidón pregelatinizado, carboximetilalmidón sódico (Tipo A), povidona, dibehenato de glicerol y estearato de magnesio. **La cubierta pelicular** contiene hipromelosa, triacetato de glicerol, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172) y etilcelulosa.

### Aspecto del producto y contenido del envase

#### Tracleer 62,5 mg comprimidos recubiertos con película:

Tracleer 62,5 mg son comprimidos, redondos de color naranja-blanco, recubiertos con película y grabados con «62,5» en una cara.

#### **Blísteres de PVC/PE/PVDC/aluminio que contienen 14 comprimidos recubiertos con película.**

Los envases contienen 14, 56 o 112 comprimidos recubiertos con película (Tracleer 62,5 mg comprimidos recubiertos con película).

**Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) blancos con un secante de gel de sílice** que contienen 56 comprimidos recubiertos con película. Envase de cartón que contiene 56 comprimidos recubiertos con película (Tracleer 62,5 mg comprimidos recubiertos con película).  
No tragar el secante.

Tracleer 125 mg comprimidos recubiertos con película:

Tracleer 125 mg son comprimidos, ovalados de color naranja-blanco, recubiertos con película y grabados con «125» en una cara.

**Blísteres de PVC/PE/PVDC/aluminio** que contienen **14 comprimidos recubiertos con película**. Los envases contienen 56 o 112 comprimidos recubiertos con película (Tracleer 125 mg comprimidos recubiertos con película).

**Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) blancos con un secante de gel de sílice** que contienen 56 comprimidos recubiertos con película. Envase de cartón que contiene 56 comprimidos recubiertos con película (Tracleer 125 mg comprimidos recubiertos con película).  
No tragar el secante.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización:**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**Responsable de la fabricación:**

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111

jancil@its.jnj.com

### **Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

### **Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

### **España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

### **France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

### **Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

### **Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: 1 800 709 122  
medinfo@its.jnj.com

### **Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

### **Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

### **Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

### **Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

janssen@jacnl.jnj.com

### **Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

### **Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

### **Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

### **Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

### **România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

### **Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

### **Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

### **Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

### **Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

### **United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444  
medinfo@its.jnj.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Prospecto: información para el usuario

### Tracleer 32 mg comprimidos dispersables bosentan

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Tracleer y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tracleer
3. Cómo tomar Tracleer
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tracleer
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Tracleer y para qué se utiliza

Los comprimidos de Tracleer contienen bosentan, que bloquea la hormona natural llamada endotelina-1 (ET-1), que causa estrechamiento de los vasos sanguíneos. Tracleer causa por consiguiente dilatación de los vasos sanguíneos y pertenece a la clase de medicamentos denominados “antagonistas de los receptores de la endotelina”.

Tracleer se usa para tratar:

- **Hipertensión arterial pulmonar (HAP):** La HAP es una enfermedad de estrechamiento grave de los vasos sanguíneos de los pulmones dando lugar a un aumento de la presión arterial de los vasos sanguíneos (arterias pulmonares) que llevan sangre del corazón a los pulmones. Esta presión disminuye la cantidad de oxígeno que puede llegar a la sangre en los pulmones, haciendo que la actividad física sea más difícil. Tracleer ensancha las arterias pulmonares, haciendo fácil el bombeo de la sangre por el corazón a través de ellas. Esto reduce la presión arterial y alivia los síntomas.

Tracleer se utiliza para el tratamiento de pacientes con HAP en clase III para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio (la habilidad para realizar una actividad física). La “clase” refleja la gravedad de la enfermedad: ‘clase III’ implica una limitación marcada de la actividad física. Se han observado algunas mejorías en pacientes con HAP clase II. La ‘clase II’ implica ligera limitación de la actividad física. La HAP para la que Tracleer está indicado puede ser:

- primaria (en la que no se identifica la causa o hereditaria);
  - causada por esclerodermia (también llamada esclerosis sistémica, enfermedad en la que hay un crecimiento anormal del tejido conectivo que forma el soporte de la piel y otros órganos);
  - causada por defectos congénitos del corazón (de nacimiento) con cortocircuitos (comunicaciones anormales) que causan un flujo anormal de sangre entre el corazón y los pulmones.
- **Úlceras digitales:** (úlceras en los dedos de las manos y de los pies) en pacientes adultos que padecen una enfermedad llamada esclerodermia. Tracleer reduce el número de nuevas úlceras digitales (en manos y pies) que aparecen.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tracleer

### No tome Tracleer

- **si es alérgico al bosentan** o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- **si tiene problemas de hígado** (pregunte a su médico)
- **si está embarazada, o podría quedarse embarazada** por no estar utilizando métodos anticonceptivos fiables. Por favor lea la información del apartado “Anticonceptivos” y “Otros medicamentos y Tracleer”
- **si está tomando ciclosporina A** (un medicamento empleado después de un trasplante o para tratar la psoriasis)

Si tiene alguna de estas condiciones, informe a su médico.

### Advertencias y precauciones

#### Análisis a los que su médico le someterá antes de recetarle el tratamiento

- un análisis de sangre para valorar la función hepática
- un análisis de sangre para detectar si hay anemia (hemoglobina baja)
- una prueba de embarazo si es una mujer en edad fértil

Se han encontrado alteraciones de las pruebas de función hepática y anemia en algunos pacientes que toman Tracleer.

#### Análisis de sangre que su médico le hará durante el tratamiento

Durante el tratamiento con Tracleer su médico le programará análisis sanguíneos regulares para controlar los cambios en su función hepática y en el nivel de hemoglobina.

Para todas estas pruebas por favor diríjase a la Tarjeta de Alerta para el Paciente (dentro de la caja de comprimidos de Tracleer). Es importante que realice controles sanguíneos regulares mientras esté tomando Tracleer. Le sugerimos que escriba la fecha de la prueba más reciente y también su próxima prueba (pregunte a su médico por la fecha) en la Tarjeta de Alerta para el Paciente, de cara a ayudarle a recordar cuándo tiene su próxima visita.

#### Análisis de sangre para función hepática

Estos análisis se han de realizar mensualmente durante toda la duración del tratamiento con Tracleer. Después de un aumento de la dosis se ha de realizar una prueba adicional después de 2 semanas.

#### Análisis de sangre para anemia

Estos análisis se realizarán mensualmente durante los primeros 4 meses de tratamiento y posteriormente cada 3 meses, ya que los pacientes que toman Tracleer pueden presentar anemia.

Si estos análisis resultan anormales, su médico puede decidir reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Tracleer y realizar pruebas adicionales para investigar la causa.

### Niños y adolescentes

Tracleer no está recomendado en pacientes pediátricos con esclerosis sistémica con alteración digital ulcerosa activa. Ver también sección 3. Como tomar Tracleer.

### Otros medicamentos y Tracleer

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Es especialmente importante que informe a su médico si toma:

- ciclosporina A (medicamento administrado después de los trasplantes y para tratar la psoriasis) que no se debe administrar junto con Tracleer.
- sirólimus o tacrólimus, que son medicamentos administrados después de los trasplantes, y no está recomendado administrar junto con Tracleer.

- glibenclamida (medicamento para la diabetes), rifampicina (medicamento para la tuberculosis), fluconazol (un medicamento contra las infecciones fúngicas), ketoconazol (un medicamento utilizado para tratar el síndrome de Cushing) o nevirapina (medicamento para el VIH) ya que no está recomendado administrar estos medicamentos junto con Tracleer.
- otros medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH, que administrados junto con Tracleer pueden requerir un control especial.
- anticonceptivos orales, que no son efectivos como único método anticonceptivo cuando se está en tratamiento con Tracleer. Dentro del envase de comprimidos de Tracleer encontrará una Tarjeta de Alerta para el Paciente que debe leer detenidamente. Su doctor y/o ginecólogo establecerá el método anticonceptivo que sea apropiado para usted.
- otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar: sildenafil y tadalafilo;
- warfarina (anticoagulante);
- simvastatina (utilizada para tratar la hipercolesterolemia).

### **Conducción y uso de máquinas**

Tracleer no tiene influencia o esta es insignificante sobre la conducción y uso de máquinas. Sin embargo, Tracleer puede inducir hipotensión (disminución de la presión sanguínea) que puede causar mareos, afectar a su visión y afectar la capacidad de conducción y uso de máquinas. Por consiguiente, si se siente mareado o ve borroso mientras está en tratamiento con Tracleer, no conduzca o maneje herramientas o maquinaria.

### **Mujeres en edad fértil**

NO tome Tracleer si está embarazada o planea quedarse embarazada.

### **Pruebas de embarazo**

Tracleer puede afectar a los niños no nacidos concebidos antes o durante el tratamiento. Si es una mujer en edad fértil su médico le pedirá que se realice una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento con Tracleer, y regularmente cuando esté tomando Tracleer.

### **Anticonceptivos**

Si es posible que pueda quedarse embarazada, utilice un método anticonceptivo fiable (anticoncepción) mientras esté tomando Tracleer. Su médico o ginecólogo le aconsejarán sobre métodos anticonceptivos fiables mientras tome Tracleer. Dado que Tracleer puede hacer que la anticoncepción hormonal no sea efectiva (p.ej. oral, inyección, implante, o parches dérmicos), este método por sí solo no es fiable. Por lo tanto, si usa anticonceptivos hormonales debe también utilizar un método de barrera (p. ej., preservativo femenino, diafragma, esponja contraceptiva, o su pareja debe también usar preservativo). Dentro de la caja de comprimidos de Tracleer encontrará la Tarjeta de Alerta para el Paciente. Debe completar esta tarjeta y traerla a su médico en su próxima visita para que su médico o ginecólogo puedan determinar si necesita un método alternativo o adicional anticonceptivo fiable. Se recomienda realizar una prueba de embarazo mensual mientras esté tomando Tracleer y esté en edad fértil.

Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada mientras está tomando Tracleer, o planea quedarse embarazada en el futuro próximo.

### **Lactancia**

**Informe a su médico** inmediatamente si está en **periodo de lactancia**. Se le aconseja interrumpir el periodo de lactancia si se le prescribe Tracleer ya que no se conoce si este medicamento pasa a la leche materna.

### **Fertilidad**

Si es usted un hombre y está tomando Tracleer, es posible que este medicamento le disminuya el número de espermatozoides. No se puede descartar que pueda afectarle a una posible paternidad. Hable con su médico si tiene alguna duda o preocupación al respecto.



### **Tracleer contiene aspartamo y sodio**

Este medicamento contiene 3,7 mg de aspartamo en cada comprimido dispersable. El aspartamo contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN), una enfermedad genética rara en la que la fenilalanina se acumula debido a que el organismo no es capaz de eliminarla correctamente.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **3. Cómo tomar Tracleer**

El tratamiento con Tracleer solo debe ser iniciado y controlado por un médico que tenga experiencia en el tratamiento con HAP o esclerosis sistémica. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

#### **Uso de Tracleer con alimentos y bebidas**

Tracleer puede administrarse con o sin alimentos.

#### **La dosis recomendada es**

##### **Adulto**

El tratamiento en adultos se inicia habitualmente con 62,5 mg dos veces al día (mañana y noche) durante las primeras 4 semanas, después su médico normalmente le aconsejará tomar un comprimido de 125 mg dos veces al día, dependiendo de cómo reaccione a Tracleer.

##### **Niños y adolescentes**

La dosis recomendada en niños es solo para HAP. Para niños a partir de 1 año de edad, el tratamiento con Tracleer se inicia habitualmente con 2 mg por kg de peso dos veces al día (mañana y noche). Su doctor le aconsejará acerca de la dosis.

Si es necesario el comprimido dispersable se puede dividir por las marcas en 4 partes iguales.

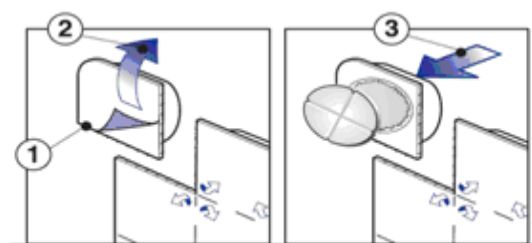
Si usted tiene la impresión de que el efecto de Tracleer es demasiado fuerte o demasiado débil, consulte con su médico para verificar si necesita un ajuste de dosis.

#### **Cómo tomar Tracleer**

Los comprimidos deben tomarse (mañana y noche), con agua. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

El comprimido dispersable se encuentra en un blíster a prueba de niños.

Para extraer el comprimido dispersable:



1. Separar la cavidad del blíster individual en las perforaciones.
2. Estirar de la capa superior
3. Oprimir el producto farmacéutico a través de la lámina.

Cada comprimido dispersable de Tracleer puede disolverse en agua para hacer un fármaco líquido. Para hacer un fármaco líquido, añadir el comprimido a una pequeña cuchara con agua. Usar suficiente agua para cubrir todo el comprimido. Dejar cerca de un minuto, hasta que el comprimido se disuelva por completo, y entonces tragar todo el líquido. Añadir algo más de agua a la cuchara y tragar todo el líquido para asegurarse de que se ha tomado toda la medicina. Si es posible, debe tomarse un vaso de agua para asegurar que todo el fármaco ha sido ingerido.

Si es necesario, el comprimido dispersable puede ser dividido partiéndolo por las líneas de corte. Mantenga el comprimido entre el pulgar y el dedo índice a ambos lados de una de las líneas, con la línea mirando hacia arriba, y rompa el comprimido a lo largo de la línea (ver figura inferior).



#### **Si toma más Tracleer del que debe**

Si toma más comprimidos de los que debiera, consulte inmediatamente a su médico.

#### **Si olvidó tomar Tracleer**

Si olvidó tomar Tracleer, tome la dosis en cuanto se acuerde y después continúe tomándolo en su horario habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Tracleer**

Si interrumpe repentinamente el tratamiento con Tracleer, sus síntomas pueden empeorar. No deje de tomar Tracleer a no ser que así se lo indique su médico. Su médico puede indicarle que reduzca la dosis durante algunos días antes de dejar de tomarlo por completo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más graves con Tracleer son:

- Función hepática anormal que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas
- Anemia (valor sanguíneo disminuido) que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas. La anemia puede requerir ocasionalmente transfusión de sangre.

Sus valores hepáticos y sanguíneos serán analizados durante el tratamiento con Tracleer (ver sección 2). Es importante que se haga estos análisis como se lo haya prescrito su médico.

Los signos de que su hígado puede no estar funcionando correctamente incluyen:

- náuseas (necesidad de vomitar)
- vómitos
- fiebre (temperatura elevada)
- dolor en el estómago (abdomen)
- ictericia (coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos)
- orina de color oscuro
- picor en la piel
- letargo o fatiga (cansancio inusual o agotamiento)
- síndrome gripal (dolor articular y muscular con fiebre)

Si tiene alguno de estos síntomas, **consulte con su médico inmediatamente.**

Otros efectos adversos:

**Muy frecuentes** (pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas):

- Dolor de cabeza
- Edema (hinchazón de las piernas y tobillos u otros signos de retención de líquidos)

**Frecuentes** (pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas):

- Rubefacción (enrojecimiento de la piel)
- Reacciones de hipersensibilidad (incluida inflamación cutánea, picor y erupción cutánea)
- Reflujo gastroesofágico (reflujo de ácido)
- Diarrea
- Síncope (desmayo)
- Palpitaciones (latidos cardiacos rápidos o irregulares)
- Presión arterial baja
- Congestión nasal

**Poco frecuentes** (pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas):

- Trombocitopenia (descenso de número de plaquetas en sangre)
- Neutropenia/leucopenia (descenso del número de células blancas de la sangre)
- Pruebas de función hepática elevadas con hepatitis (inflamación del hígado) incluyendo una posible exacerbación de la hepatitis y/o ictericia subyacentes (tinte amarillo de la piel o del blanco de los ojos)

**Raros** (pueden afectar **hasta 1 de cada 1 000** personas):

- Anafilaxia (reacción alérgica generalizada), angioedema (hinchazón, con más frecuencia alrededor de los ojos, labios, lengua o garganta)
- Cirrosis (fibrosis) del hígado, fallo hepático (alteración grave de la función del hígado)

También se han comunicado casos de visión borrosa con frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

### **Efectos adversos en niños y adolescentes**

Los efectos adversos que han sido observados en niños tratados con Tracleer son los mismos que en los adultos.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Tracleer**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de “EXP”.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Las partes restantes del comprimido dispersable dividido pueden almacenarse a temperatura ambiente y deberían usarse en menos de 7 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Tracleer

- El principio activo es bosentan monohidrato. Cada comprimido dispersable contiene 32 mg de bosentan (como monohidrato).
- Los demás componentes son: celulosa microcristalina, hidrógeno fosfato cálcico anhidro, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidro, ácido tartárico, aroma de tutti frutti, aspartamo (E951, por favor consultar la información adicional al final de la sección 2), acesulfamo potásico, estearato de magnesio.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos dispersables de Tracleer 32 mg son comprimidos dispersables con forma de trébol, de color amarillo pálido a blanquecino, con cuatro ranuras por un lado y “32” grabado en el otro lado. Los comprimidos dispersables pueden dividirse en cuatro partes iguales.

Tiras de blísteres con 14 comprimidos dispersables: los envases contienen 56 comprimidos dispersables.

### Titular de la autorización de comercialización:

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

### Responsable de la fabricación:

Janssen Pharmaceutica NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

#### **България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

#### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

#### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC

Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

Tel: +44 1 494 567 444

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.