FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bosentan Aristo 62,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Bosentan Aristo 125 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 62,5 mg de bosentan (como monohidrato).
Cada comprimido recubierto con película contiene 125 mg de bosentan (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

62.5 mg:

Comprimido recubierto con película, redondo (6 mm de diámetro), biconvexo, de color naranja, con "A53" grabado en una cara y liso por la otra.

125 mg:

Comprimido recubierto con película, ovalado (dimensiones 11 mm x 5,1 mm), biconvexo, de color naranja, con "A54" grabado en una cara y liso por la otra.

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 esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa.
- Hipertensión arterial pulmonar asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos y fisiología de Eisenmerger.

También se han observado mejorías en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional II de la OMS (ver sección 5.1).

Bosentan Aristo también está indicado para reducir el 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

Posología

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

Adultos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En pacientes adultos, el tratamiento con Bosentan Aristo debe iniciarse a una dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas y aumentando después a la dosis de mantenimiento de 125 mg dos veces al día. Las mismas recomendaciones aplican para la re-introducción de Bosentan Aristo 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 bosentan 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 de la dosis o de la frecuencia de la dosis 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 (HPPNR), bosentan no ha demostrado beneficio frente al tratamiento estándar. No se puede hacer una recomendación posológica (ver secciones 5.1 y 5.2).

Tratamiento en caso de deterioro clínico de la HAP
En caso de deterioro clínico (p.ej., reducción de al menos un 10 % en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos en comparación con la determinación previa al tratamiento) pese al tratamiento con Bosentan Aristo 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 mostraron respuesta al tratamiento con bosentan después de 8 semanas, pueden responder favorablemente después de 4 a 8 semanas adicionales de tratamiento.

En el caso de empeoramiento clínico tardío pese al tratamiento con Bosentan Aristo (es decir, después de varios meses de tratamiento), el tratamiento debe evaluarse de nuevo. Algunos pacientes que no responden bien a 125 mg de bosentan 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 Bosentan Aristo es limitada en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. No se ha observado evidencia de efecto rebote. Sin embargo, para evitar la aparición de un posible deterioro clínico contraproducente debido a un potencial efecto rebote, debe considerarse la reducción paulatina de la dosis (reduciendo ésta a la mitad durante 3 a 7 días). Se recomienda intensificar la vigilancia durante el periodo de interrupción.

Si se toma la decisión de retirar bosentan, se debe hacer gradualmente mientras se introduce un tratamiento alternativo.

<u>Esclerosis sistémica con afectación digital ulcerosa activa</u>
El tratamiento sólo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la esclerosis sistémica.

Adultos
El tratamiento con Bosentan Aristo se iniciará a una dosis de 62, 5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces a 125 mg dos veces al día. Se aplican las mismas recomendaciones para la re-introducción de Bosentan Aristo después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La respuesta del paciente al tratamiento y la necesidad de terapia continuada deberán ser re-evaluada regularmente. Debe realizarse una adecuada evaluación de la relación beneficio/riesgo, teniendo en consideración 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 de edad. No se disponen de datos farmacocinéticos para bosentan en niños con esta enfermedad.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática
Bosentan 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).

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

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

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.

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 aminotransferasas (AST) y/o alanino aminotransferasa (ALT), mayores de 3 veces el límite superior de la normalidad (ver sección 4.4).
- El uso 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

No se ha establecido la eficacia de bosentan en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave. Debe considerarse el cambio a un tratamiento que esté recomendado en la fase grave de la enfermedad (p.e., 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 hipertensión arterial pulmonar.

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

No se ha observado que bosentan posea un efecto beneficioso en la curación de las úlceras digitales existentes.

Función hepática

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La elevación de los valores de las aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa y alanino aminotansferasa (AST y /o ALT), asociada con bosentan , es dosis-dependiente. Los cambios en las enzimas hepáticas se producen generalmente durante las primeras 26 semanas de tratamiento aunque también podrían presentarse más tarde (ver sección 4.8). Dichas elevaciones pueden 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, están probablemente también involucrados en la aparición de esta alteración de la función hepática. No está excluida 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 alteración de la función hepática también puede aumentar cuando se administran simultáneamente medicamentos que inhiban la bomba exportadora de sales biliares, p.ej., rifampicina, glibenclamida y ciclosporia A (ver secciones 4.3 y 4.5).

Los valores de las aminotransferasas hepáticas deben medirse antes de iniciar el tratamiento y posteriormente a intervalos mensuales durante la duración del tratamiento con Bosentan Aristo. Además, los valores de aminotransferasas deben determinarse 2 semanas después de cualquier aumento en la de dosis.

Recomendaciones en caso de elevaciones de ALT/AST

Valores ALT/AST	**Recomendaciones para el tratamiento y la monitorización**
> 3 y ≤ 5 × ULN	El resultado debe ser confirmado mediante una segunda analítica; si se confirma, se debe decidir caso a caso si continuar Bosentan Aristo, posiblemente a una dosis reducida, o interrumpir la administración de Bosentan Aristo (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 vuelven a los valores previos al tratamiento, se debe considerar si continuar o reiniciar el tratamiento con Bosentan Aristo de acuerdo a las condiciones descritas más abajo.
> 5 y ≤ 8 × ULN	El resultado debe confirmase mediante una segunda analítica; si se confirma, se debe interrumpir el tratamiento y controlar los valores de aminotransferasas por lo menos cada 2 semanas. Si los valores de aminotransferasas vuelven a los valores previos al tratamiento, se debe considerar la re-introducción del tratamiento con Bosentan Aristo, de acuerdo a las condiciones descritas abajo.
> 8 x ULN	Se debe interrumpir el tratamiento y no considerará la re-introducción de Bosentan Aristo.

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 Bosentan Aristo.**

Re-introducción del tratamiento

La re-introducción del tratamiento con Bosentan Aristo sólo deberá considerarse si los posibles beneficios del tratamiento con bosentan 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 lal re-introducción, de nuevo transcurridas otras 2 semanas, y siguiendo las recomendaciones anteriores a partir de entonces.**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Concentración de hemoglobina

Se ha asociado el tratamiento con bosentan 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 Bosentan Aristo, y teniendo en cuenta el riesgo de que la hipertensión pulmonar empeora con el embarazo, así como los efectos teratogénicos observados en animales:

- No debe iniciarse el tratamiento con Bosentan Aristo 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 Bosentan Aristo.
- Se recomienda realizar test 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 veno-oclusiva

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

Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda concomitante

No se ha realizado ningún estudio específico en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y disfunción ventricular izquierda concomitante. Sin embargo, en un estudio controlado con placebo (estudio AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]), se trató a 1.611 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (ICC) grave (804 con bosentan y 807 con placebo) durante una media de 1,5 años. En este estudio se observó un aumento de la incidencia de hospitalización debido a ICC durante las primeras 4 - 8 semanas de tratamiento con bosentan, que pudo deberse a retención de líquidos. En este estudio, la retención de líquidos se manifestó con 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 de este estudio, no se observó ninguna diferencia en el total de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, ni en cuanto mortalidad, entre los pacientes tratados con bosentan y con placebo. Por lo tanto, se recomienda vigilar la aparición de signos de retención de líquidos (ej., aumento de peso), en especial en aquellos pacientes con disfunción sistólica severa. Si esto ocurriera, se recomienda iniciar el tratamiento con diuréticos, o aumentar la dosis de éstos. Se recomienda el tratamiento con diuréticos en aquellos pacientes que, con anterioridad al inicio del tratamiento con Bosentan Aristo, presenten evidencia de retención de líquidos.

Hipertensión arterial pulmonar asociada con infección VIH

La experiencia de estudios clínicos con el uso de bosentan en pacientes con HAP asociada a infección por el VIH que recibían tratamiento con medicamentos antirretrovirales, es limitada (ver seccion 5.1). Un estudio de interacción entre bosentan y lopinavir + ritonavir en sujetos sanos mostró un aumento de la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

concentración plasmástica de bosentan, con máximos niveles durante los primeros 4 días de tratamiento (ver sección 4.5). Cuando se inicia el tratamiento con bosentan en pacientes que requieren inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, se debe controlar cuidadosamente la tolerabilidad del paciente a bosentan especialmente al principio de la fase de inicial, en lo relativo al riesgo de hipotensión y a las pruebas de función hepática. No se puede excluir a largo plazo un aumento del riesgo de toxicidad hepática y acontecimientos adversos cuando se utiliza bosentan en combinación con productos medicinales antiretrovirales. 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 (estadío III de la clasificación GOLD). Se observó un aumento en la ventilación por minuto y un descenso en la saturación de oxígeno, siendo el acontecimiento adverso más frecuente la disnea, que desaparecería tras discontinuar bosentan.

Uso concomitante con otros medicamentos

El uso concomitante de Bosentan Aristo y ciclosprina A está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de Bosentan Aristo con glibenclamida, fluconazol y rifampicina no está recomendado. Para más información referirse a la sección 4.5.

La administraticón concomitante de ambos, un inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor de CYP2C9 con bosentan debe evitarse (ver sección 4.5).
Debe evitarse la administración concomitante de Bosentan Aristo 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 los isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 del citocromo P450 (CYP). Datos *in vitro* también sugieren una inducción del CYP2C19. Por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por estas dos isoenzimas disminuirán cuando se co-administra Bosentan Aristo. 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 Bosentan Aristo.

Bosentan es metabolizado por CYP2C9 y CYP3A4. La inhibición de estos isoenzimas puede aumentar la concentración plasmática de bosentan (ver ketoconazol). No se ha estudiado la influencia de los inhibidores de CYP2C9 en la concentración de bosentan. La combinación debe utilizarse con precaución.

Fluconazol y otros inhibidores de CYP2C9 y 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. Esta combinación no está recomendada. Por las mismas razones, no se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como ketoconozol, itraconazol o ritonavir) y un inhibidor del CYP2C9 (tal como el voriconazol) junto con Bosentan Aristo.

Ciclosporina A:
La administración concomitante de Bosentan Aristo y ciclosporina A (un inhibidor de la calcineuria) 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 plasmáticas de bosentan fueron 3-4 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

hepatocito mediada por proteínas transportadoras. Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina A (un substrato del CYP3A4) disminuyeron aproximadamente un 50%. Esto, muy probablemente, se deba a la inducción del CYP3A4 por bosentan.

Tacrolimus, sirolimus:
La administración concomitante de tacrolimus o sirolimus y bosentan no ha sido estudiada en el hombre pero la administración concomitante de tacrolimus o sirolimus y bosentan 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 bosentan puede producir una reducción en las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y sirolimus. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Bosentan Aristo y tacrolimus y sirolimus. En aquellos pacientes en los que sea necesario administrar la combinación se controlará la posible aparición de reacciones adversas relacionadas con Bosentan Aristo, así como los niveles de tacrolimus y sirolimus en sangre.

Glibenclamida: la administración concomitante 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. Esta combinación no debe utilizarse. No se dispone de datos de interacción farmacológica con otras sulfonilureas.

Rifampicina:
La administración concomitante, en 9 sujetos sanos, durante 7 días de 125 mg de bosentan dos veces al día y rifampicina, un potente inductor del CYP2C9 y CYP3A4, produjo un descenso en las concentraciones plasmática de bosentan de un 58%, y esta disminución podría alcanzar casi el 90% en casos individuales. En consecuencia, es previsible que el efecto de bosentan se vea significativamente reducido cuando se administra concomitante con rifampicina. El uso concomitante de rifampicina y Bosentan Aristo 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.

Liponavir+ritonavir (y otros inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir):
La administración concomitante de 125 mg de bosentan dos veces al día y liponavir+ritonavir 400 + 100 mg dos veces al día durante 9,5 días en voluntarios sanos dio lugar a concentraciones en plasma mínimas iniciales de bosentan aproximadamente 48 veces superiores a las determinadas cuando se administró sólo bosentan. En el día 9, las concentraciones plasmáticas de bosentan fueron aproximadamente 5 veces superiores a las observadas cuando se administró sólo bosentan. Con mucha probabilidad esta interacción se deba a la inhibición, producida por el ritonavir, sobre la captación mediada por proteína en el hepatocito y sobre el CYP3A4, con la consiguiente reducción del aclaramiento de bosentan. Se debe valorar la tolerabilidad del paciente a Bosentan Aristo cuando se administre concomitantemente a lopinavir+ritonavir u otro inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir.

Después de la administración concomitante 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 pueden hacerse recomendaciones específicas en relación con otros agentes antirretrovirales disponibles. Debido a la marcada hepatotoxicidad de nepiravina, que podría añadirse a la toxicidad hepática de bosentan, esta combinación no está recomendada.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Anticonceptivos hormonales:
La administración concomitante de 125 mg de bosentan dos veces al día durante 7 días con una dosis única de un anticonceptivo oral que contenía 1 mg de noretisterona + 35 mg de etinilestradiol provocó una disminución en el AUC de noretisterona y 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 concomitante de bosentan a dosis de 500 mg dos veces al día durante 6 días, redujo las concentraciones plasmáticas de S-warfarina (un sustrato del CYP2C9) y de R-warfarina (un sustrato del CYP3A4) en un 29% y 38%, respectivamente. La experiencia clínica de administración concomitante de bosentan con warfarina en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, no produjo cambios clínicos relevantes en el INR (Cociente Normalizado Internacional) o en las dosis de warfarina (valores basales versus finales en los estudios clínicos). Asimismo, la frecuencia de cambios en la dosis de warfarina durante los 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 concomitante de 125 mg de bosentan, dos veces al día, durante 5 días redujo las concentraciones plasmáticas de simvastatina (un substrato del CYP3A4) y de su metabolito activo, el β-hidroxiácido, en un 34% y 46%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de bosentan no se vieron afectadas por la administración concomitante de simvastatina. Debe valorase realizar un control de los niveles de colesterol con el consiguiente ajuste de la dosis.

Ketoconazol:
La administración concomitante durante 6 días de 62,5 mg de bosentan, dos veces al día, y ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, produjo en un aumento de aproximadamente dos veces en las concentraciones plasmáticas de bosentan. No es necesario ajustar la dosis de Bosentan Aristo. 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 Bosentan Aristo 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 limitados 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).

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.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 solo se han realizado en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductiva (teratogénesis, embriotoxicidad, ver sección 5.3). No hay datos fiables sobre el uso de bosentan en mujeres embarazadas. El riesgo potencial para los humanos es desconocido. Bosentan Aristo está contraindicado en el embarazo (ver sección 4.3).

Mujeres en edad fértil
Antes de iniciar el tratamiento con Bosentan Aristo 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 médicos deben tener en cuenta que, debido a las potenciales interacciones farmacocinéticas, Bosentan Aristo puede hacer que los tratamientos anticonceptivos hormonales sean ineficaces (ver sección 4.5). Por consiguiente, las mujeres en edad fértil no deben utilizar anticonceptivos hormonales (incluyendo las formas orales, inyectables, transdérmicas o implantables) como único método anticonceptivo, sino que se deberán utilizar métodos adicionales 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 Bosentan Aristo, 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 Bosentan Aristo 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 Bosentan Aristo.

Fertilidad

Estudios realizados en animales mostraron efectos testiculares (ver sección 5.3). En un estudio realizado para evaluar el efecto de bosentan en la función testicular en varones con HAP, se observó que después de 3 a 6 meses de tratamiento con bosentan, 8 de 24 pacientes mostraron un descenso de al menos el 42% de la concentración de espermatozoides en comparación con la concentración basal. 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 los niños, 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 bosentan sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, Bosentan Aristo puede inducir hipotensión, con síntomas de mareo, visión borrosa o síncope, que podría afectar a la capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.8. Reacciones adversas

En 20 estudios controlados con placebo, realizados en diversas indicaciones terapéuticas, un total de 2.486 pacientes fueron tratados 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 ha sido asociado con elevaciones dosis-dependientes en las aminotransferarasas hepáticas y disminuciones en la concentración de hemoglobina (ver sección 4.4., Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Las reacciones adversas observadas en 20 estudios controlados con placebo y la experiencia post-comercialización con bosentan se clasifican según la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); desconocidas (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.

Sistema de clasificación de órganos	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia, descenso de la hemoglobina (ver sección 4.4.)
	Desconocidas[1]	Anemia o descenso de la hemoglobina requiriendo transfusión sanguínea
	Poco frecuentes	Trombocitopenia
	Poco frecuentes	Neutropenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmune	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo dermatitis, prurito y erupción cutánea) [2]
	Raras	Anafilaxis y/o angioedema
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea[3]
	Frecuentes	Síncope [4]
Trastornos oculares	No conocida	Visión borrosa[1]
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Palpitaciones [4]
Trastornos vasculares	Frecuentes	Rubor facial
	Frecuentes	Hipotensión [4]
Trastornos del sistema respiratorio, torácico y mediastínicos	Frecuentes	Congestión nasal[1]
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 (ver sección 4.4)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Raras	Cirrosis hepática, insuficiencia hepática
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[5]

1 Información derivada de la experiencia de post-comercialización, la frecuencia basada en el modelo estadístico de datos de ensayos clínicos controlados con placebo.
2 Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 9,9% de los pacientes con bosentan y el 9,1 de los pacientes con placebo.
3 Se notificó cefalea en el 11,5% de pacientes con bosentan y en el 9,8% de los pacientes con placebo.
4 Este tipo de reacciones también pueden ser debidas a una enfermedad subyacente.
5 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 post-comercialización se han notificado casos raros de cirrosis hepática inexplicable después de un tratamiento prolongado con bosentan en pacientes con múltiples co-morbilidades y en tratamiento con medicamentos. Se han notificado también casos raros de fallo hepático. Estos casos refuerzan la importancia de un cumplimiento estricto del programa de monitorización mensual de la función hepática durante todo el tratamiento con Bosentan Aristo (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Estudios no controlados en pacientes pediátricos

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

El análisis de datos agrupados de los estudios pediátricos no controlados realizados en HAP con comprimidos dispersables de bosentan 32 mg (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extension) 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 tres 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 meidana de duracióndel tratamiento fue de 71,8 semanas (rango de 0,4 a 258 semanas).

El perfil de seguridad en este análisis de datos agrupados de estudios pediátricos no controlados fue similar a lo observado en estudios pivotales en pacientes adultos con HAP excepto para las infecciones, que fueron más frecuentes que en adultos (69,0% vs 41,3%). Esta diferencia en la frecuencia de infección debe en parte ser debido a la más prolongada media de exposición del tratamiento en pediatría (mediana 71,8 semanas) comparada con adultos (mediana 17,4 semanas). Los efectos adversos 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 hubo diferencias relevantes en las frecuencias de los efectos adversos entre pacientes mayores y menores de 2 años, sin embargo esto está basado únicamente en 21 niños menores de 2 años, incluyendo 6 pacientes 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 estudio aleatorizado controlado con placebo, realizado en pacientes con HPPRN (FUTURE-4), un total de 13 neonatos fueron tratados con bosentan en comprimidos dispersables a una dosis de 2mg/kg dos veces al día (8 pacientes fueron placebo). La mediana de duración del tratamiento con bosentan y placebo fue, respectivamente, 4,5 días (rango de 0,5 – 10,0 días) y 4,0 días (rango de 2,5 – 6,5 días). Los efectos adversos 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Alteraciones analíticas

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

El mecanismo de este efecto adverso no está claro. Estas elevaciones en las aminotransferasas pueden revertir espontáneamente mientras se continúa el tratamiento con la dosis de mantenimiento de Bosentan Aristo, o después de reducir la dosis, aunque puede ser necesaria la interrupción o suspensión del tratamiento (ver sección 4.4).

En los 20 estudios controlados con placebo se observaron elevaciones de los niveles de las aminotransferasas hepáticas de 3 veces el límite superior de la normalidad (ULN) en el 11,2% de los pacientes tratados con bosentan, comparado con el 2,4% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron elevaciones ≥ 8 x ULN en el 3,6% de los pacientes tratados con bosentan y el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Las elevaciones de las aminotransferasas se asociaron con elevación de la bilirrubina (≥ 2 x ULN) 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 pacientes con HAP de los estudios pediátricos no controlados FUTURE 1/2 y FUTURE 3/Extension, se observaron elevaciones de las animotransferasas hepáticas ≥3 x ULN en el 2% de los pacientes.

En el estudio 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 ≥3 x ULN durante el tratamiento, pero 3 días después de finalizar el tratamiento con bosentan se produjo un caso de hepatitis.

Hemoglobina
En los estudios 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: http://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Bosentan se ha administrado como dosis única hasta 2.400 mg en sujetos sanos y hasta 2.000 mg/día durante 2 meses en pacientes con otra enfermedad diferente a la hipertensión pulmonar. La reacción adversa más común fue cefalea de intensidad moderada a media.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Una sobredosis masiva puede resultar en una pronunciada hipotensión requiriendo soporte cardiovascular activo. En el período post-comercialización se informó de una sobredosis de 10.000 mg de bosentan tomado por un paciente adolescente varón. Presentó síntomas de náuseas, vómitos, hipotensión, mareos, sudoración y visión borrosa. Se recuperó completamente dentro de las 24 horas siguientes son soporte para la tensión 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 en un antagonista dual del receptor de la endotelina (ERA) con afinidad por los receptores de endotelina A y B (ET_A y ET_B). Bosentan disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica, dando lugar a un aumento del gasto cardiaco sin aumento de la frecuencia cardiaca.

La endotelina-1 (ET-1), una neurohormona, es uno de los vasoconstrictores más potentes conocidos, y puede también inducir fibrosis, proliferación celular, hipertrofia cardiaca y remodelación, y es pro-inflamatoria. Estos efectos están mediados por la unión de la endotelina a los receptores ET_A y ET_B situados en el endotelio y en las células del músculo liso vascular. Las concentraciones de ET-1 en los tejidos y en el plasma están aumentadas en trastornos cardiovasculares y en enfermedades del tejido conectivo, incluyendo hipertensión arterial pulmonar, esclerodermia, insuficiencia cardiaca aguda y crónica, isquemia del miocardio, hipertensión sistémica y ateroesclerosis, lo que sugiere un papel patogénico de la ET-1 en estas enfermedades. En la hipertensión arterial pulmonar y en la insuficiencia cardiaca, en ausencia de los antagonistas del receptor de endotelina, elevadas concentraciones de ET-1 están fuertemente correlacionadas con la severidad y el pronóstico de estas enfermedades.

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

Eficacia

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

Eficacia en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar
Se ha realizado dos estudios aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, controlados con placebo en 32 (estudio AC-052-351) y 213 (estudio AC-052-352 [BREATHE-1]) pacientes adultos con clase funcional III-IV de la OMS para la hipertensión arterial pulmonar (hipertensión pulmonar primaria o hipertensión pulmonar secundaria principalmente a esclerodermia). Después de 4 semanas de tratamiento con 62,5 mg de bosentan dos veces al día, la dosis de mantenimiento estudiada en estos estudios fue de 125 mg dos veces al día en AC-052-351, y 125 mg dos veces al día y 250 mg dos veces al día en AC-052-352.

Se añadió bosentan al tratamiento que en ese momento estuviese recibiendo el pacientes, y que podía incluir una combinación de anticoagulantes, vasodilatadores (p.e., bloqueantes de los canales de calcio), diuréticos, oxígeno y digoxina, pero no epoprostenol. Como control se empleó placebo además del tratamiento del paciente en ese momento.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La variable primaria de eficacia en cada estudio fue el cambio en la distancia recorrida en la prueba de 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 resultó en aumentos significativos en 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 dos grupos, a los que se administró 125 mg dos veces al día y 250 mg dos veces al día, no fueron estadísticamente significativas, pero se observó una tendencia hacia una mejoría de la capacidad de ejercicio en el grupo tratado con 250 mg dos veces al día.

La mejoría en la distancia recorrida se observó a las 4 semanas de tratamiento, fue claramente evidente a las de 8 semanas de tratamiento, y se mantuvo durante un total de 28 semanas de tratamiento doble ciego en un subconjunto de pacientes.

En un análisis de respuesta retrospectivo basado en el cambio en la distancia recorrida, la clase funcional de la OMS y la disnea de 95 pacientes aleatorizados a recibir 125 mg de bosentan dos veces al día en estudios controlados con placebo, se encontró 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 empeoraron respecto a los parámetros basales. De los 7 pacientes que empeoraron en la semana 8, 3 mejoraron en la semana 12/16 y 4 empeoraron respecto a los parámetros basales.

En el primer estudió sólo se evaluaron parámetros hemodinámicos invasivos. El tratamiento con bosentan condujo a aumentos significativos en el índice cardiaco asociado con una reducción significativa en la presión de la arteria pulmonar, resistencia vascular pulmonar y presión auricular derecha media.

Se observó una reducción de los síntomas de hipertensión arterial pulmonar 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 estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (AC-052-364 [EARLY]), l85 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 sildenafilo (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^5)		**Distancia TM6M (m)**	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Basal (BL); media (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Cambio respecto BL; media (SD)	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	

RVP = resistencias vasculares pulmonares

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El tratamiento con bosentan se asoció con una reducción de la tasa de deterioro clínico, definida como una variable combinada de progresión sintomática, hospitalización por HAP y muerte, comparada con placebo (reducción proporcional del riesgo 77%, IC 95% 20%-94%, p=0,0114). El efecto del tratamiento fue observado mediante la mejoría del componente de progresión sintomática. Hubo una hospitalización relacionada con el empeoramiento de la HAP en el grupo de bosentan y 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 hipertensión arterial pulmonar 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 estudio 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, bosentan aumentó la media de saturación de oxígeno en un 1,0% (IC 95% – 0,7%; 2,8%) comparado con placebo (n = 17 pacientes), 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 estudio abierto, no controlado, (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 estudios para demostrar los efectos favorables del tratamiento con bosentan sobre la supervivencia. No obstante, se ha hecho un seguimiento del estado de la totalidad de los 235 pacientes que fueron tratados con bosentan en los dos estudios pivotales 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 ± 0,7 años (min: 0,1 años; max: 3,3 años) y la media de seguimiento fue de 2,0 ± 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 estudio abierto, no-controlado, en 19 pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar y edades comprendidas entre 3 y 15 años. Este estudio fue inicialmente diseñado como un estudio farmacocinético (ver sección 5.2). Los pacientes tenían hipertensión pulmonar primaria, 10 pacientes, o hipertensión arterial pulmonar 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 2mg/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 epopostrenol se mantuvo constante durante todo el estudio.

Se obtuvieron parámetros hemodinámicos en 17 pacientes. El aumento medio del índice cardíaco fue de 0,5 L/min/m2, el descenso medio en la presión arterial pulmonar media fue de 8 mmHg, y el descenso medio en la RVP de 389 dinas·seg·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 estudio 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 cómo un estudio farmacocinético (ver sección 5.2). En el periodo basal, los pacientes tenían HAP idiopática (31 pacientes [86%]) o HAP familiar (5 pacientes [14%]), y eran de clase funcional II de la OMS (n = 23 pacientes, 64%) o clase III (n = 13 pacientes, 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, un total de 33 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 estudio abierto aleatorizado con bosentan en comprimidos dispersables de 32 mg, se aleatorizaron 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 ≥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 estudio 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 pacientes, 29%), clase funcional II (n = 27 pacientes, 42%) o clase funcional III (n = 18 pacientes, 28%). Al inicio del estudio, los pacientes recibían tratamiento para la HAP (con más frecuencia un inhibidor de la PDE-5 [sildenafilo] solo [35,9%], bosentan solo [10,9%], y una combinación de bosentan, iloprost, y sildenafilo en un 10,9% de los pacientes) y continuaron su tratamiento de HAP durante el estudio.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Cuando se inició el estudio, 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 cómo mínimo estables (es decir, sin deterioro) en base a una evaluación de la clase funcional no específica para pediatría (97% dos veces al día, 100% tres veces al día) y la impresión 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 estudio aleatorizado controlado con placebo doble ciego en neonatos a término o prematuros (edad gestacional de 36 a 42 semanas) con HPPRN. Los pacientes que no respondieron al óxido nítrico inhalado (NOi), después de cómo 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 cómo terapia añadida al NOi hasta la retirada total del NOi o hasta el fallo en el tratamiento (definido cómo 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% CLs 1,17 y 6,95) con bosentan y 2,9 días (95% CLs 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% CLs 3,21 y 12,21 días) con bosentan y 8,6 días (95% CLs 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 extracorporal (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 estudios: 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 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 estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 122 (estudio AC-052-401 [RAPIDS-1]) y 190 (estudio AC-052-331 [RAPIDS-2]) pacientes adultos con esclerosis sistémica con afectación digital ulcerosa activa (tanto úlceras digitales activas como antecedentes de úlceras digitales en el último año). En el estudio AC-052-331, los pacientes debían de tener al menos una úlcera digital de reciente aparición, y entre los dos ensayos un

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 éstos permanecían constantes durante al menos 1 mes antes del inicio del tratamiento y durante el periodo en que en el ensayo era doble ciego.

La variable principal en ambos estudios fue el número de nuevas úlceras digitales en comparación con la situación basal. En el grupo tratado con 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 vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) es de 5,4 horas.

Después de la administración de dosis múltiples, las concentraciones plasmáticas de bosentan disminuyen gradualmente al 50%–65% de las observadas después de la administración de dosis únicas. Esta

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

disminución probablemente se debe a la autoinducción de los enzimas hepáticos involucrados en su metabolismo. El equilibrio estacionario se alcanza en un plazo de 3 a 5 días.

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

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

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

Datos *in vitro* han demostrado que bosentan no ejerce ningún efecto inhibidor 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 ó 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 AUCs fueron similares a las dosis orales de 2 y 4 mg/kg (AUC_τ: 3.577 ng·h/mL y 3.371 ng·h/mL para 2 mg/kg dos veces al día y 4 mg/kg tres 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; la AUC_τ 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; la AUC_τ fue de 3.939 ng·h/mL (CV: 72%). En los pacientes de edades comprendidas entre 3 meses y 1 año (n=2), la AUC_τ fue de 5.914

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ng·h/mL (CV: 85%) y en los pacientes de edades comprendidas entre 1 y 2 años (n=7), la AUC_{τ} 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; la AUC_{τ} 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 estudio 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_{0-12} en sangre total: 164 ng·h/mL, n = 11). En el estado estacionario, el AUC_{τ} 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 alto, 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 1500 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 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) la exposición terapéutica en niños con HAP.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

<u>Núcleo del comprimido:</u>
Almidón de maíz
Carboximetil almidón sódico de patata (tipo A)
Almidón de maíz pregelatinizado
Povidona
Glicerol dibehenato
Estearato magnésico

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Recubrimiento:
Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Triacetina
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)
Etilcelulosa
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Bosentan Aristo 62,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Blíster PVC/Aclar/Aluminio:18 meses.
Fráscos de HDPE: 2 años.

Bosentan Aristo 125 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Blíster PVC/Aclar/Aluminio y fráscos de HDPE 2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Bosentan Aristo 62,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Blíster PVC/Aclar/Aluminio: No conservar a temperatura superior a 30ºC.
Frascos de HDPE: Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Bosentan Aristo 125 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Blíster PVC/Aclar/Aluminio y frascos de HDPE: Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Bosentan Aristo 62,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Blíster PVC/Aclar/Aluminio
Envases de 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 y 112 comprimidos recubiertos con película.
Envases perforados unidosis de 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1 y 112x1 comprimidos recubiertos con película.

Frascos de HDPE con tapón de polipropileno a prueba de niños con un desecante
Contienen 60 y 100 comprimidos recubiertos con película

Bosentan Aristo 125 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Blíster PVC/Aclar/Aluminio
Envases de 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 y 112 comprimidos recubiertos con película.
Envases perforados unidosis de 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 90x1, 98x1, 100x1 y 112x1 comprimidos recubiertos con película.

Frascos de HDPE con tapón de polipropileno a prueba de niños con un desecante
Contienen 60 y 100 comprimidos recubiertos con película

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bosentan Aristo 62,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 81.688
Bosentan Aristo 125 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 81.689

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

Junio 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2018

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios