

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bosentán Accordpharma 32 mg comprimidos dispersables EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido dispersable contiene bosentán monohidrato, equivalente a 32 mg de bosentán

#### Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido dispersable contiene 3,7 mg de aspartamo

Este medicamento contiene menos de 0,07 mmol de sodio (1,52 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, aproximadamente de 10 mm, con cuatro ranuras por un lado y grabado “NC” y “1” en el otro lado.

La línea de corte está destinada a romper el comprimido. El comprimido se puede dividir en dosis 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).

Bosentan comprimidos 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 se deben añadir 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

medicamento ha sido administrado se debe añadir algo más de agua a la cuchara y ser tragado por el paciente. Si es posible, se debe tomar un vaso de agua para asegurar que todo el fármaco ha sido ingerido. Si es necesario, los comprimidos dispersables se pueden dividir partiéndolos a lo largo de las líneas de corte de la superficie (ver sección 6.6).

El comprimido dispersable únicamente 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 bosentán con el comprimido dispersable (ver sección 5.2). Por tanto, su uso en adultos se debe reservar 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 bosentán.

### Adultos

En pacientes adultos, el tratamiento con bosentán debe ser iniciado 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 bosentán, después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

### Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos pediátricos han mostrado que las concentraciones plasmáticas de bosentán 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 bosentán 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 de inicio recomendada 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), bosentán 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 bosentán durante al menos 8 semanas (por lo menos cuatro semanas con dosis de mantenimiento), se debe considerar el empleo de tratamientos alternativos. No obstante, algunos pacientes que no respondan al tratamiento con bosentán 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 bosentán (es decir, después de varios meses de tratamiento), este tratamiento debe ser evaluado de nuevo. Ciertos pacientes que no responden bien a 125 mg de bosentán dos veces al día pueden mejorar ligeramente su capacidad de ejercicio cuando la dosis se aumenta a 250 mg dos veces al día. Se debe realizar una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo, teniendo en cuenta que la toxicidad hepática es dosis-dependiente (ver las secciones 4.4 y 5.1).

### *Interrupción del tratamiento*

La experiencia en relación con la interrupción brusca de bosentán 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 suspender el tratamiento con bosentán, se debe hacer de forma gradual mientras se introduce una terapia alternativa.

### 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 bosentán.

### Adultos

El tratamiento con bosentán se debe iniciar 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 bosentán, 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. Se debe realizar una adecuada evaluación de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la toxicidad hepática de bosentán (ver las 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 de bosentán en niños con esta enfermedad.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia hepática*

Bosentán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver las 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 3 x el límite superior de la normalidad (LSN, ver

sección 4.4)

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

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La eficacia de bosentán no ha sido establecida en pacientes con HAP grave. Se debe considerar 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 bosentán en pacientes en clase funcional I de la OMS para la HAP.

Bosentán solo se debe iniciar si la presión arterial sistólica sistémica es superior a 85 mmHg.

No se ha observado que bosentán 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 bosentán, 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 se podrían presentar más tarde. Dicha elevación se puede deber 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 bosentán 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 bosentán medicamentos que inhiban la bomba exportadora de sales biliares, p.ej., rifampicina, glibenclamida y ciclosporina A (ver las secciones 4.3 y 4.5).

**Los niveles de aminotransferasa hepática se deben medir antes de iniciar el tratamiento y, posteriormente, a intervalos mensuales durante todo el tratamiento con bosentán. Además, los niveles de aminotransferasa hepática se deben medir dos semanas después de cualquier aumento de la dosis.**

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

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

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

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

El resultado se debe confirmar mediante una segunda prueba hepática; si se confirma, se debe tomar una decisión individualizada sobre si continuar con bosentán, posiblemente a una dosis reducida, o suspender la administración de bosentán (ver sección 4.2). Se debe continuar con la monitorización de los niveles de aminotransferasas al menos cada 2 semanas. Si los niveles de aminotransferasas vuelven a los valores previos al tratamiento, se debe considerar la posibilidad de continuar o reintroducir bosentán de acuerdo con las condiciones que se describen a continuación.

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

El resultado se debe confirmar mediante una segunda prueba hepática. 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 bosentán, según las condiciones descritas más abajo.

$> 8 \times \text{LSN}$

Se debe interrumpir el tratamiento y no se considerará la re-introducción de bosentán.

**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), se **debe interrumpir el tratamiento y no se considerará la re-introducción de bosentán.**

#### **Reinicio del tratamiento**

La reintroducción del tratamiento con bosentán solo se debe considerar si los posibles beneficios del tratamiento con bosentán superan los posibles riesgos, y cuando los niveles de aminotransferasas hepáticas se encuentran dentro de los valores previos al tratamiento. Se recomienda consultar a un hepatólogo. La reintroducción debe seguir las directrices detalladas en la sección 4.2.

Los valores de las aminotransferasas hepáticas se deben volver a determinar 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 bosentán 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 bosentán 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 poscomercialización, 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 bosentán, 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 bosentán no se debe iniciar 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 bosentán.
- Se recomienda realizar tests de embarazo mensualmente, durante el tratamiento, para detectar de forma precoz el embarazo.

Para más información ver las 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 debe 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 bosentán. Durante el período poscomercialización se han notificado, de forma infrecuente, algunos casos de edema pulmonar en pacientes tratados con bosentán en los que se sospechó la existencia de enfermedad venooclusiva pulmonar.

### 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 bosentán 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 bosentán, que se pudo deber 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 bosentán 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 grave. 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 bosentán, presenten evidencia de retención de líquidos.

#### Hipertensión arterial pulmonar asociada a infección por VIH

La experiencia de ensayos clínicos con bosentán 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 bosentán y lopinavir+ritonavir en individuos sanos mostró un aumento de la concentración plasmática de bosentán, con máximos niveles durante los primeros 4 días de tratamiento (ver sección 4.5). Cuando se inicia tratamiento con bosentán en pacientes que requieren inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, se debe valorar cuidadosamente la tolerabilidad de bosentán, especialmente al principio de la fase inicial, en lo relativo a hipotensión y pruebas de función hepática. No se puede excluir a largo plazo un aumento del riesgo de toxicidad hepática y acontecimientos adversos hematológicos cuando se utiliza bosentán en combinación con medicamentos antirretrovirales. Debido a la potencial aparición de interacciones, relacionadas con el efecto inductor de bosentán sobre el CYP450 (ver sección 4.5), que podrían afectar a la eficacia del tratamiento antirretroviral, se debe también monitorizar cuidadosamente la infección por VIH en estos pacientes.

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

Se evaluó la seguridad y tolerabilidad de bosentán 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 bosentán.

#### Uso concomitante con otros medicamentos

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

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

Se debe evitar la administración concomitante de bosentán con inhibidores del CYP3A4 y CYP2C9 (ver sección 4.5).

#### Excipiente

Los comprimidos dispersables de bosentán 32 mg contienen una fuente de fenilalanina (aspartamo). 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**

Bosentán 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 bosentán simultáneamente. Se debe considerar 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 bosentán.

Bosentán es metabolizado por el CYP2C9 y CYP3A4. La inhibición de estas isoenzimas puede provocar un aumento de la concentración plasmática de bosentán (ver ketoconazol). No se ha estudiado la influencia de los inhibidores del CYP2C9 sobre la concentración de bosentán. La combinación se debe emplear 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 bosentán. 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 bosentán.

*Ciclosporina A:* la administración concomitante de bosentán y ciclosporina A (un inhibidor de la calcineurina) está contraindicada (ver sección 4.3). Cuando se administraron concomitantemente, las concentraciones mínimas iniciales de bosentán fueron aproximadamente unas 30 veces más elevadas que las determinadas después de administrar bosentán en monoterapia. En el estado estacionario, las concentraciones de bosentán en plasma fueron de 3 a 4 veces más elevadas que con bosentán en monoterapia. El mecanismo de esta interacción muy probablemente sea la inhibición por la ciclosporina de la entrada de bosentán 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 bosentán.

*Tacrólimus, sirólimus:* la administración concomitante de tacrólimus, o sirólimus, y bosentán no ha sido estudiada en el hombre. Sin embargo, la administración concomitante de tacrólimus, o sirólimus, y bosentán puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de bosentán, tal como se ha visto con la administración concomitante con ciclosporina A. La administración concomitante de bosentán puede producir una reducción en las concentraciones plasmáticas de tacrólimus y sirólimus. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de bosentán 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 bosentán, así como los niveles de tacrólimus y sirólimus en sangre.

*Glibenclamida:* la administración simultánea de 125 mg de bosentán 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 bosentán 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 bosentán inhiben la bomba exportadora de sales biliares, lo cual podría explicar la elevación de las aminotransferasas. No se debe emplear 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 bosentán, 125 mg dos veces al día y rifampicina, un potente inductor del CYP2C9 y CYP3A4, produjo un descenso en las concentraciones plasmáticas de bosentán de un 58%; esta disminución podría alcanzar casi el 90% en algún caso. En consecuencia, es previsible que el efecto de bosentán se vea significativamente reducido cuando se administra concomitantemente con rifampicina. El uso concomitante de rifampicina y bosentán 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 bosentán. 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 bosentán 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 bosentán aproximadamente 48 veces superiores a las determinadas cuando se administró solo bosentán. En el día 9,

las concentraciones plasmáticas de bosentán fueron aproximadamente 5 veces superiores a las observadas cuando se administró solo bosentán. Con mucha probabilidad esta interacción se debe 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 bosentán. Se debe valorar la tolerabilidad del paciente a bosentán cuando se administre concomitantemente a lopinavir+ritonavir u otro inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir.

Tras la coadministración de bosentán 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 bosentán por lo que no se puede excluir 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 se podría sumar a la toxicidad hepática de bosentán, no se recomienda esta combinación.

*Anticonceptivos hormonales:* la administración concomitante de bosentán, 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 las secciones 4.4 y 4.6).

*Warfarina:* la administración simultánea de bosentán 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 bosentán con warfarina en pacientes con HAP, no produjo cambios clínicos relevantes en el INR (Índice 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 bosentán y placebo. No es necesario ajustar la dosis de warfarina u otros anticoagulantes orales similares cuando se inicia el tratamiento con bosentán, si bien se recomienda intensificar el control de los valores del INR, especialmente durante la introducción de bosentán y el periodo de incremento de dosis.

*Simvastatina:* la administración simultánea de 125 mg de bosentán, 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 bosentán no se vieron afectadas por la administración concomitante de simvastatina. Se debe valorar 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 bosentán, dos veces al día, y ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, produjo un aumento de aproximadamente dos veces en las concentraciones plasmáticas de bosentán. No es necesario ajustar la dosis de bosentán. Aunque no se ha demostrado mediante estudios *in vivo*, se esperan aumentos similares en las concentraciones plasmáticas de bosentán con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como itraconazol o ritonavir). No obstante, cuando bosentán 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 bosentán, 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, bosentán y epoprostenol muestran que, tanto tras la administración de dosis única como de dosis múltiples, los valores de  $C_{max}$  y AUC de bosentán fueron similares en pacientes con o sin infusión continua de epoprostenol (ver sección 5.1).

*Sildenafil*: la administración concomitante de 125 mg de bosentán 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 bosentán. Se recomienda precaución en el caso de administración concomitante.

*Tadalafil*: bosentán (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 bosentán o sus metabolitos.

*Digoxina*: la administración concomitante, durante 7 días, de 500 mg de bosentán, 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 bosentán en mujeres embarazadas. El riesgo potencial para el ser humano sigue siendo desconocido. Bosentán está contraindicado en el embarazo (ver sección 4.3).

### Mujeres en edad fértil

Antes de iniciar el tratamiento con bosentán 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, bosentán 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 bosentán, 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 bosentán para permitir una detección precoz del mismo.

### Lactancia

Los datos de un caso notificado describen la presencia de bosentán en la leche materna en baja concentración. No hay suficiente información sobre los efectos de bosentán en el lactante. No se puede excluir riesgo en el lactante. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con bosentán.

## Fertilidad

Estudios realizados en animales mostraron efectos testiculares (ver sección 5.3). En un ensayo clínico realizado para evaluar el efecto de bosentán 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 bosentán. Según estos hallazgos y datos preclínicos, no se puede descartar que bosentán 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 bosentán.

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

No se han realizado estudios específicos para evaluar el efecto directo de bosentán sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, bosentán 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 2486 pacientes con bosentán a dosis diarias entre 100 mg y 2000 mg y a 1838 pacientes con placebo. La duración media del tratamiento fue de 45 semanas. Las reacciones adversas fueron definidas como acontecimientos que ocurren en al menos el 1% de los pacientes con bosentán 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 bosentán 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 poscomercialización con bosentán, 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>Sistema de clasificación de órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>		<b>Reacción adversa</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente		Anemia, hemoglobina
	Desconocida		Anemia o hemoglobina transfusión
	Poco frecuente		Trombocitopenia
	Poco frecuente		Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuente		Reacciones de hipersensibilidad (incluida dermatitis de erupción cutánea)
	Rara		Anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente		Cefalea <sup>3</sup>
	Frecuente		Síncope <sup>1, 4</sup>

Trastornos oculares	No conocida		Visión borro
---------------------	-------------	--	--------------

Trastornos cardíacos	Frecuente	Palpitaciones <sup>1, 4</sup>
Trastornos vasculares	Frecuente	Rubor facial
	Frecuente	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 hepato biliares	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 poscomercialización, 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 bosentán y el 9,1% de los pacientes con placebo. <sup>3</sup> Se notificó cefalea en el 11,5% de pacientes con bosentán 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 bosentán y en el 10,9% de los pacientes con placebo.		

En el periodo poscomercialización se notificaron casos raros de cirrosis hepática inexplicada tras tratamiento prolongado con bosentán 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 bosentán (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 bosentán 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 bosentán 32 mg (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extensión) incluyó un total de 100 niños en tratamiento con bosentán 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 aleatorizado controlado con placebo, realizado en pacientes con HPPRN (FUTURE-4), un total de 13 neonatos recibieron tratamiento con bosentán 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 bosentán 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 bosentán 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 poscomercialización, 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 bosentán, 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  $\geq 3x$  LSN en el 11,2% de los pacientes tratados con bosentán, 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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán en dosis única de hasta 2400 mg a voluntarios sanos y de hasta 2000 mg/día durante 2 meses a pacientes con otra enfermedad distinta a la hipertensión pulmonar. 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 poscomercialización se ha notificado la toma de una sobredosis de 10000 mg de bosentán 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: bosentán 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

Bosentán 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>). Bosentán 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.

Bosentán 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). Bosentán 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 bosentán, redujo la resistencia vascular pulmonar e invirtió la hipertrofia vascular pulmonar y la hipertrofia ventricular derecha. En los modelos animales de fibrosis pulmonar, bosentán redujo el depósito de colágeno en los pulmones.

### *Eficacia en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar*

Se han realizado dos estudios multicéntricos, aleatorizados, 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 bosentán 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.

Bosentán 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 principal 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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán provocó un aumento significativo del índice cardíaco 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 bosentán. La valoración de la disnea durante la prueba de la marcha mostró una mejoría en los pacientes tratados con bosentán. 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 bosentán 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 bosentán comparado con los pacientes tratados con placebo. El tratamiento con bosentán 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 bosentán 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)	Bosentán (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentán (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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán en la fase controlada y/o que fueron cambiados de placebo a bosentán en la fase de extensión abierta del estudio EARLY. La exposición media al tratamiento con bosentán 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 prostanoides 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 bosentán, 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 bosentán no empeora la hipoxemia. Tras 16 semanas, la media de saturación de oxígeno aumentó en el grupo de bosentán en un 1,0% (IC 95% -0,7%; 2,8%) comparado con el grupo de placebo (n = 17), demostrando que bosentán no empeora la hipoxemia. El valor medio de resistencia vascular pulmonar se redujo significativamente en el grupo tratado con bosentán (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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán sobre la eficacia de los fármacos antirretrovirales (ver sección 4.4).

No se han realizado ensayos para demostrar los efectos favorables del tratamiento con bosentán 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 bosentán 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 bosentán fue de 1,9 ± 0,7 años [mín.: 0,1 años; máx.: 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 bosentán, 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)**

Bosentán en comprimidos recubiertos con película se evaluó 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 bosentán 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 l/min/m<sup>2</sup>, 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<sup>-5</sup>. 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 bosentán 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 bosentán 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 aleatorizado con bosentán 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 bosentán 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%], bosentán solo [10,9%], y una combinación de bosentán, 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 bosentán solo sin otra medicación para la HAP. Un 40,6% (26/64) permanecieron en monoterapia con bosentán 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 aleatorizado 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 bosentán 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 NO i hasta la retirada total del NOi o hasta el fallo en el tratamiento (definido como la necesidad de oxigenación por membrana extracorporea [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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán y 8,6 días (95% ICs 3,71 y 9,66 días) con placebo ( $p = 0,24$ ).
- Un paciente del grupo de bosentán sufrió un fallo en el tratamiento (requirió por protocolo oxigenación por membrana extracorporea (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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán en el tiempo hasta la curación de las úlceras digitales en ninguno de los dos ensayos.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de bosentán ha sido estudiada principalmente en sujetos sanos. Los datos, de carácter limitado, obtenidos en pacientes, demuestran que la exposición a bosentán en pacientes adultos con HAP es unas 2 veces superior a la observada en sujetos adultos sanos. En adultos sanos, bosentán 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 bosentán 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

Bosentán se fija en gran medida a las proteínas plasmáticas (> 98%), principalmente a la albúmina. Bosentán 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 bosentán 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.

Bosentán 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.

Bosentán 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.

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

Datos *in vitro* han demostrado que bosentán no ejerce ningún efecto inhibitorio significativo sobre los isoenzimas del CYP ensayados (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Por consiguiente, no se espera que el bosentán 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 bosentán utilizando la formulación de comprimido de 62,5 mg recubierto con película o 64 mg de bosentán utilizando la formulación de comprimido dispersable de 32 mg. Tras el tratamiento con el

comprimido dispersable, la exposición a bosentán 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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán disminuyó con el tiempo en concordancia con las conocidas propiedades auto-inductoras enzimáticas de bosentán. Los valores medios de AUC (CV%) de bosentán 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 bosentán en estado estacionario y las AUC fueron similares a las dosis orales de 2 y 4 mg/kg ( $AUC_{\tau}$ : 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 bosentán 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 bosentán 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  $AUC_{\tau}$  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  $AUC_{\tau}$  fue de 3 939 ng h/ml (CV: 72%). En los pacientes de edades comprendidas entre 3 meses y 1 año (n=2), el  $AUC_{\tau}$  fue de 5 914 ng h/ml (CV: 85%) y en los pacientes de edades comprendidas entre 1 y 2 años (n=7), el  $AUC_{\tau}$  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  $AUC_{\tau}$  fue de 4.410 ng h/ml (CV: 58%). Una dosis de 2 mg/kg de bosentán 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 bosentán 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 bosentán en pacientes pediátricos.

En el ensayo AC-052-391 [FUTURE 4] realizado en neonatos, la concentración de bosentán 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  $AUC_{\tau}$  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 bosentán.

#### *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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán 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 (bosentán: 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 bosentán 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 bosentán en pacientes con insuficiencia hepática clase C de Child-Pugh. Bosentán 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 bosentán disminuyeron en aproximadamente un 10%.

Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de bosentán 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 bosentán 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 bosentán 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 bosentán fueron negativas. En ratas, se observó evidencia de discretas alteraciones hormonales tiroideas inducidas por bosentán. Sin embargo, no hubo evidencia de que bosentán afectara la función tiroidea (tiroxina, TSH) en el ser humano.

Se desconoce el efecto de bosentán sobre la función mitocondrial.

Bosentán 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. Se deben adoptar 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 bosentán 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 bosentán 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  
Croscarmelosa sódica  
Povidona K 30  
Estearato de magnesio  
Hidrógeno fosfato cálcico  
Ácido Tartárico  
Aroma Tutti Frutti  
Aspartamo  
Acesulfamo potásico

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

2 años

Las partes restantes de un comprimido dispersable dividido se pueden almacenar a temperatura

ambiente y se deben usar en menos de 7 días.

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

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de almacenamiento.

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

Envase de 56 comprimidos dispersables en blíster Alu-Alu.

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

Cada comprimido dispersable se puede disolver 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 se puede dividir 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 se pueden almacenar a temperatura ambiente y se deben usar en menos de 7 días.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center.  
Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est, 6ª planta.  
08039, Barcelona  
España

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

90.585

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

Octubre 2025

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

Julio 2025