

TRACLEER®
BOSENTAN 62,5 mg y 125 mg
Comprimidos recubiertos

Vía oral
Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de TRACLEER® 62,5 mg contiene bosentán monohidrato equivalente a 62,5 mg de bosentán.

Cada comprimido recubierto de TRACLEER® 125 mg contiene bosentán monohidrato equivalente a 125 mg de bosentán.

Lista de excipientes: Almidón, almidón de maíz pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, povidona, dibehenato de glicerilo, estearato de magnesio, hipromelosa, triacetato de glicerol, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), etilcelulosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: C02KX01

INDICACIONES Y USO

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Bosentan es un antagonista dual de los receptores de la endotelina (ERA) con afinidad tanto a los receptores ET_A como a los ET_B. Bosentan disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica, dando lugar a un aumento del volumen sanguíneo circulante sin aumentar la frecuencia cardíaca.

La neurohormona endotelina-1 (ET-1), es uno de los vasoconstrictores más potentes conocidos y puede también inducir la fibrosis, proliferación celular, hipertrofia cardíaca y remodelación, y es proinflamatoria. Estos efectos están mediados por la unión de la endotelina a los receptores ET_A y

ET_B situados en el endotelio y las células del músculo liso vascular. Las concentraciones de ET-1 en tejidos y plasma aumentan en varios trastornos cardiovasculares y enfermedades del tejido conectivo, incluyendo la hipertensión arterial pulmonar, esclerodermia, falla cardíaca aguda y crónica, isquemia miocárdica, hipertensión sistémica y aterosclerosis, sugiriendo un papel patogénico de la ET-1 en estas enfermedades. En la hipertensión arterial pulmonar y falla cardíaca, en ausencia de un antagonista de los receptores de endotelina, las concentraciones elevadas de ET-1 están en estrecha correlación con la gravedad y el pronóstico de estas enfermedades.

Bosentan compite con la endotelina (ET) por la unión a los receptores ET_A y ET_B, con una afinidad algo más elevada por los receptores ET_A (K_i=4,1 - 43 nM) que por los receptores ET_B (K_i=38 - 730 nM). Bosentan antagoniza específicamente a los receptores ET y no se une a otros receptores.

Farmacodinamia

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

Eficacia clínica

Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

Se llevaron a cabo dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en 32 (estudio AC-052-351) y 213 (BREATHE-1) pacientes con HAP de clase funcional III-IV de la OMS (hipertensión arterial pulmonar primaria o hipertensión pulmonar secundaria predominantemente en un contexto de esclerodermia). Después de un tratamiento de 4 semanas con TRACLEER[®] 62,5 mg dos veces al día fueron estudiadas las dosis de mantenimiento de 125 mg dos veces al día en AC-052-351 y 125 mg y 250 mg dos veces al día en BREATHE-1.

TRACLEER[®] fue añadido al tratamiento actual de los pacientes, que podían consistir en una combinación de anticoagulantes, vasodilatadores (p.ej. antagonistas de calcio), diuréticos, oxígeno y digoxina, pero no epoprostenol. El grupo control recibió un placebo además del tratamiento actual.

El criterio primario de valoración para cada estudio fue el cambio en una caminata de 6 minutos de distancia a las 12 semanas para el primer estudio, y a las 16 semanas para el segundo estudio. En ambos ensayos, el tratamiento con TRACLEER[®] resultó en aumentos significativos de la capacidad de ejercicio físico.

Los aumentos corregidos por placebo en la distancia recorrida en comparación con el valor basal fueron 76 metros (p= 0,02; prueba t) y 44 metros (p= 0,0002; prueba U de Mann-Whitney), respectivamente, al tiempo del criterio primario de valoración de cada estudio. Las diferencias entre ambos grupos con 125 mg y 250 mg dos veces al día no fueron estadísticamente significantes, pero hubo una tendencia hacia una mejoría de la capacidad de ejercicio físico en el grupo tratado con 250 mg dos veces al día.

La mejoría en la distancia recorrida fue evidente luego de las 4 semanas de tratamiento, fue claramente evidente luego de 8 semanas de tratamiento y se mantuvo por hasta 28 semanas de tratamiento doble ciego que se llevó a cabo en un subconjunto de pacientes.

Un análisis de respuesta retrospectivo basado en los cambios en la distancia recorrida, la clase funcional de la OMS y la disnea arrojaron los siguientes resultados en 95 pacientes que fueron asignados al brazo de dosificación de 125 mg de TRACLEER[®] dos veces al día en los estudios

controlados por placebo: en la semana 8, hubo una mejoría en 66 pacientes, 22 permanecieron estables, y un deterioro ocurrió en 7. De los 22 pacientes estables a la semana 8, 6 mejoraron en la semana 12/16 y 4 empeoraron en comparación con los parámetros basales. De los 7 pacientes que deterioraron a la semana 8, 3 mejoraron en la semana 12/16 y 4 empeoraron con respecto a los parámetros basales.

Los parámetros hemodinámicos obtenidos por métodos invasivos sólo se evaluaron en el primer estudio. El tratamiento con TRACLEER® llevó a un aumento significativo del índice cardiaco asociado con una reducción significativa de la presión arterial pulmonar, resistencia vascular pulmonar y presión auricular derecha media.

Se observó una reducción de los síntomas de HAP y una mejoría de la capacidad de ejercicio físico en el tratamiento con TRACLEER®. En los pacientes tratados con TRACLEER® se observó una mejoría de la disnea durante la valoración de la prueba de la marcha. Al principio del estudio BREATHE-1, el 92% de los 213 pacientes fueron clasificados como clase funcional III de la OMS y el 8% como clase IV. El tratamiento con TRACLEER® resultó en una mejoría de la clase funcional de la OMS en el 42,4% de los pacientes (placebo 30,4%). El cambio global de la clase funcional de la OMS en ambos estudios fue significativamente superior entre los pacientes tratados con TRACLEER® que entre los tratados con placebo. El tratamiento con TRACLEER® fue asociado a una reducción significativa en la frecuencia de deterioro clínico en comparación con los tratados con placebo a las 28 semanas (10,7% vs. 37,1%; $p = 0,0015$).

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (EARLY), 185 pacientes con HAP con síntomas leves clase funcional II de la OMS (con media basal en la prueba de marcha de 6 minutos de 443 m) recibieron 62,5 mg de bosentán dos veces al día durante 4 semanas, luego 125 mg dos veces al día ($n=93$) o placebo ($n=92$) durante 6 meses. Los pacientes no estaban en tratamiento específico ($n=156$) o estaban recibiendo una dosis estable de sildenafil ($n=29$). Los criterios de valoración co-primarios fueron el cambio del valor en las resistencias vasculares pulmonares (RVP) y el cambio respecto al valor en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos al 6º mes en comparación con el placebo. El tiempo hasta el deterioro clínico (consiste en muerte, hospitalización por complicaciones de la HAP o empeoramiento sintomático de la HAP), escala de disnea de Borg, cambio de la clase funcional de la OMS y hemodinámica han sido valorados como criterios secundarios. Luego de 6 meses de tratamiento se redujo la RVP en un 22,6% en comparación con placebo ($p < 0,0001$). La mejora de la distancia media de marcha de 6 minutos del grupo bosentán en comparación con el grupo placebo fue de 13,8 m ($p = 0,0758$). Debido al bajo número de pacientes, no se pudo mostrar ninguna significancia en la HAP secundaria asociada a VIH, falla cardíaca congénita, enfermedades del tejido conectivo o subgrupos con terapia combinada con sildenafil en relación al cambio de RVP.

Con bosentán, el deterioro clínico fue retrasado significativamente en comparación con el placebo (reducción de riesgo relativo de 77,3 %, $p=0,0114$). Bosentan redujo la incidencia de deterioro en al menos una clase funcional (3,4% bosentán vs. 13,2% placebo, $p=0,0285$) y mejoró la hemodinámica (mPAP, TPR, índice cardiaco y SVO₂; $p < 0,05$).

En un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (BREATHE-5), con HAP clase funcional III de la OMS causada por enfermedad cardíaca congénita y síndrome de Eisenmenger, se administró TRACLEER® ($n=37$) o placebo ($n=17$) por 16 semanas usando el mismo régimen terapéutico que en los estudios pivotaes. El criterio de valoración primario fue demostrar que TRACLEER® no empeora la hipoxemia. Luego de 16 semanas, TRACLEER® mejoró la saturación de oxígeno en un 1% (IC del 95% - 0,7; 2,8%) en

comparación con placebo. Esto demuestra que bosentán no empeora la hipoxemia. El tratamiento con TRACLEER® resultó en una reducción significativa de la resistencia vascular pulmonar y mejoró la capacidad de ejercicio físico. Luego de 16 semanas, el incremento corregido por placebo en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos fue de 53 metros ($p = 0,0079$).

Los pacientes con HAP asociada a infección de VIH no fueron incluidos en estudios pivotaes (estudio AC-052-351 y estudio BREATHE-1). En un estudio multicéntrico, abierto, no comparativo (BREATHE-4), 16 pacientes con HAP (clase funcional III y IV de la OMS) asociada a una infección por VIH fueron tratados usando el mismo régimen de tratamiento que en los estudios pivotaes. Después de 16 semanas se observaron mejorías significativas en el ejercicio físico y hemodinámica cardiopulmonar en comparación a los valores de base. La clase funcional de la OMS mejoró en 14 pacientes. La mayoría de estos pacientes (15/16) estaban recibiendo tratamiento antirretroviral estable con inhibidores de la transcriptasa reversa nucleósidos y no nucleósidos más un inhibidor de la proteasa, terapia combinada comúnmente más usada. Durante el estudio, TRACLEER® no tuvo ningún efecto perceptible sobre los parámetros de control de la infección por VIH, tales como cantidad de células CD4 y títulos de VIH-1-ARN.

Los datos a largo plazo de la HAP de la clase funcional II de la OMS fueron determinados de todos los 173 pacientes que fueron tratados con bosentán en el estudio controlado EARLY y/o en su extensión abierta. La duración media al tratamiento con bosentán fue de $3,6 \pm 1,8$ años (hasta 6,1 años). 73% de todos los pacientes fueron tratados por al menos 3 años y el 62% por al menos 4 años. Según fuera necesario, los pacientes en el estudio de continuación abierto también podían ser tratados con otras medicaciones para HAP. En la mayoría de los pacientes el diagnóstico hecho fue hipertensión arterial pulmonar idiopática o hereditaria (61%). La capacidad de ejercicio físico (la marcha de 6 minutos) se mantuvo durante el tratamiento con bosentán (la variación media en comparación con el valor basal fue de $-3,7$ m). En total, 78% de los pacientes permaneció en una clase funcional II de la OMS. La supervivencia estimada según Kaplan-Meier fue del 90% y 85% siguiendo un tratamiento con bosentán de una duración de 3 y 4 años, respectivamente. En el mismo periodo, el 88% y 79% de los pacientes, respectivamente, no tuvieron un deterioro de la HAP (definido como mortalidad total, trasplante de pulmón, septostomía atrial o comienzo de una terapia con prostanóide SC o IV).

En el estudio de extensión abierto en pacientes con la clase funcional III de la OMS y síndrome de Eisenmenger debido a una falla cardíaca congénita (BREATHE-5), 26 pacientes fueron tratados con bosentán por 24 semanas adicionales (media: $24,4 \pm 2,0$ semanas). El efecto de bosentán, que fue demostrado durante la fase de tratamiento doble ciego, fue principalmente mantenido durante la duración del tratamiento (duración total del tratamiento de 40 semanas).

Niños y adolescentes con hipertensión arterial pulmonar

Se ha realizado un estudio en niños con hipertensión arterial pulmonar. TRACLEER® fue evaluado en un estudio abierto, no controlado en 19 pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar (AC-052-356, BREATHE-3: 10 pacientes con hipertensión pulmonar primaria y 9 pacientes con hipertensión arterial pulmonar relacionada a un defecto cardíaco congénito). El estudio fue diseñado principalmente para recopilar parámetros farmacocinéticos (ver “Farmacocinética”). Los pacientes se dividieron igualmente en tres grupos de peso corporal (ver “Uso en niños y adolescentes”) y recibieron una dosis apropiada durante 12 semanas. Al comienzo del estudio, la mitad de los pacientes en cada grupo estaba siendo tratado con epoprostenol intravenoso. La dosis de epoprostenol se mantuvo constante durante todo el estudio. El rango de edad fue 3-15 años. Al

inicio del estudio, todos los pacientes eran clase funcional II (N=15 pacientes, 79%) o clase III (N=4 pacientes, 21%) de la OMS.

Se recopilaron parámetros hemodinámicos en 17 pacientes. En comparación con el valor basal, el aumento medio del índice cardíaco fue de 0,5 l/min/m², el descenso medio en la presión arterial pulmonar media fue de 8 mmHg, y el descenso medio en la resistencia vascular pulmonar de 389 dinas·seg·cm⁻⁵. Estas mejorías de los parámetros hemodinámicos, en comparación con los parámetros basales, tuvo lugar tanto con el tratamiento simultáneo con epoprostenol como sin él. Los cambios en los parámetros relacionados con la capacidad de ejercicio en la semana 12, en relación con los parámetros basales, fueron muy variables y ninguno fue estadísticamente significativo.

FUTURE-1/-2

Se ha llevado a cabo un estudio abierto no controlado (FUTURE 1) en el cual 36 pacientes de entre 2 y 11 años de edad fueron tratados con bosentán en su forma de comprimidos dispersables. Los pacientes tenían HAP idiopática (31 pacientes [86 %] o familiar (5 pacientes [14 %]) y al inicio del estudio fueron catalogados como clase funcional II (n=23 pacientes, 64 %) o III (n=13 pacientes, 36 %) de la OMS. Los pacientes recibieron una dosis inicial de bosentán de 2 mg/kg dos veces al día por 4 semanas seguido de una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg dos veces al día. La exposición mediana al tratamiento del ensayo fue de 13,1 semanas (rango: 8,4 a 21,1 semanas). En 33 pacientes se ha continuado el tratamiento con 4 mg/kg dos veces al día de comprimidos dispersables de bosentán en la fase de prolongación no controlada FUTURE 2 hasta alcanzar un tiempo medio total de tratamiento de 2,3 años (0,2 a 5,0 años). Al inicio del estudio FUTURE 1, 9 pacientes estaban tomando epoprostenol. Nueve pacientes estaban bajo drogas específicas de HAP durante el estudio. La estimación según Kaplan-Meier de supervivencia en ausencia de eventos en relación al deterioro de la HAP (muerte, trasplante de pulmón u hospitalización como consecuencia del empeoramiento de la HAP) fue del 78,9 % después de 2 años. La estimación según Kaplan-Meier para la supervivencia general fue del 91,2 % después de 2 años.

FUTURE 3

En un estudio abierto con bosentán como comprimido dispersable, 64 pacientes con HAP de entre 3 meses y 11 años de edad fueron aleatorizados para recibir bosentán 2 mg/kg (n = 33) bosentán dos veces al día o 2 mg/kg de bosentán tres veces al día (n = 31). Etiológicamente, la HAP fue HAP idiopática (46 %), HAP hereditaria (3 %), HAP asociada (38 %) y HAP-CHD en asociación con shunts arteriales sistémicos a pulmonares (13 %). Al inicio del tratamiento del estudio, los pacientes se clasificaron en la clase funcional I (n = 19 pacientes, 29 %), II (n = 27 pacientes, 42 %) o III (n=18 pacientes, 28 %) de la OMS. La exposición mediana al tratamiento del estudio fue de 24,1 semanas (rango: 6,0 a 26,4 semanas) para el grupo tratado dos veces al día y 24,3 semanas (rango: 0,4 a 28,7 semanas) para el grupo tratado tres veces al día.

Al inicio del estudio, menos de la mitad de los pacientes incluidos (45,3 % = 29/64) recibieron una monoterapia de bosentán. Monoterapia de bosentán fue recibida por 40,6 % (26/64) durante las 24 semanas de estudio sin causar un empeoramiento en la HAP. El análisis de cohortes de todos los pacientes seleccionados (64 pacientes) mostró que la mayoría de ellos mantuvieron estables durante la fase de tratamiento (es decir, sin empeoramiento) cuando se usó la clasificación funcional específica no pediátrica de la OMS (97 % con dos tomas diarias, 100 % con tres tomas diarias) y también en cuanto a la valoración médica del estado clínico general (94 % con dos tomas

diarias, 93 % con tres tomas diarias). Después de 24 semanas, la estimación según Kaplan-Meier para la supervivencia en ausencia de eventos de empeoramiento de la HAP (muerte, trasplante de pulmón, hospitalización por empeoramiento de la HAP) era del 96,9 % en el grupo tratado dos veces al día y del 96,7 % en el grupo tratado tres veces al día.

No hubo evidencia de beneficio clínico para la dosificación de 2 mg/kg de tres veces al día en comparación a 2 mg/kg dos veces al día.

Ensayo realizado en recién nacidos con HPPRN (Hipertensión Pulmonar Persistente en el Recién Nacido)

FUTURE 4

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

La edad mediana a la primera dosis fue 1,4 días (rango: 0,6-5,6 días) para la administración de bosentán y 1,7 días (rango: 0,6-5,9 días) en el caso del placebo. Al inicio del tratamiento, el índice de oxigenación mediano de los pacientes que recibieron bosentán fue de 18,3 (rango: 5,9-44,3) y de 13,2 (rango: 7,1-39,4) en el grupo placebo. La dosis mediana de iNO al inicio de la medicación en estudio fue de 20 ppm en ambos grupos. La exposición mediana al tratamiento en estudio fue de 4,5 días (rango: 0,5-10,0 días) en el grupo de bosentán y de 4,0 días (rango: 2,5-6,5 días) en el grupo de placebo.

Los resultados no mostraron un beneficio adicional para bosentán en esta cohorte. El período mediano de tiempo para la retirada completa del iNO fue de 3,7 días con bosentán (límite de confianza 95 % [CL]: 1,17, 6,95) y 2,9 días con placebo (CL 95 %: 1,26, 4,23) (valor log-rank-p de diferencia entre los grupos: 0,3407).

Tasa de supervivencia a largo plazo en hipertensión arterial pulmonar

Se determinó la tasa de supervivencia a largo plazo para todos los 235 pacientes de TRACLEER[®] en los dos estudios principales controlados con placebo (AC-052-351 y AC-052-352) y en sus extensiones de estudios abiertos (AC-052-353 y AC-052-354). La duración media de la exposición a bosentán fue de 1,9 años +/- 0,7 años (min: 0,1; máx: 3,3 años) y los pacientes fueron seguidos por un promedio de 2,0 ± 0,6 años. La mayoría de los pacientes tenían un diagnóstico de hipertensión pulmonar primaria (HPP) (72%) y se incluían en la clase funcional III de la OMS (84%). La tasa de supervivencia para la población total luego de 1 y 2 años de tratamiento con TRACLEER[®] fue 93% y 84%, respectivamente, según Kaplan-Meier. La tasa de supervivencia en el subgrupo con HAP primaria fue superior (96% y 89%) tras 1 o 2 años, respectivamente. Una comparación con los datos de los pacientes de epoprostenol de seis centros de tratamiento especializados (n = 682) revelaron que TRACLEER[®] mejora por la tasa de supervivencia de pacientes con hipertensión arterial pulmonar al menos tanto como el epoprostenol.

Esclerosis sistémica con enfermedad de ulceración digital activa.

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

En ambos estudios el número de nuevas úlceras digitales entre el valor basal y el final del estudio fue el criterio de valoración primario.

El tratamiento con TRACLEER[®] resultó en menos úlceras digitales nuevas durante la duración del tratamiento en comparación con placebo. En el estudio RAPIDS-1 durante las 16 semanas de tratamiento doble ciego, los pacientes tratados con bosentán desarrollaron, en promedio, 1,4 nuevas úlceras digitales en comparación con 2,7 nuevas úlceras digitales en el grupo placebo ($p=0,0042$). En los correspondientes valores del estudio RAPIDS-2 durante las 24 semanas de tratamiento doble ciego, fueron de 1,9 y 2,7, respectivamente, nuevas úlceras digitales ($p=0,0351$). En ambos estudios los pacientes tratados con bosentán desarrollaron menos nuevas úlceras digitales múltiples durante el estudio en comparación con el grupo placebo y tardaron más tiempo en desarrollar nuevas úlceras digitales.

Mientras que el efecto de bosentán sobre la reducción del número de nuevas úlceras digitales era independiente del número de úlceras digitales iniciales, el efecto era más marcado sobre los pacientes con múltiples úlceras digitales.

El efecto de bosentán en la curación de las úlceras digitales fue analizado como criterio de valoración secundario en el estudio RAPIDS-1 y como criterio de valoración co-primario en el estudio RAPIDS-2. No se observó ningún efecto de bosentán en ambos estudios.

Farmacocinética

Hay datos farmacocinéticos disponibles de dosis administradas por la vía oral e intravenosa en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar. Los datos muestran que la disponibilidad sistémica de bosentán en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar es aproximadamente 2 veces más alta que en sujetos adultos sanos. Bosentan muestra en adultos sanos una farmacocinética dependiente de la dosis y el tiempo. El aclaramiento y el volumen de distribución disminuyen con dosis intravenosas crecientes y continúan aumentando con el tiempo. Después de la administración oral, la exposición sistémica es proporcional hasta una dosis de 500 mg. Ante dosis orales más elevadas, la C_{max} y el AUC aumentan menos que en proporción a las dosis.

Absorción

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

Distribución

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

Bosentan no penetra en los eritrocitos. El volumen de distribución (V_{ss}) de unos 18 litros se fijó tras una dosis intravenosa de 250 mg.

Metabolismo y eliminación

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

Después de la administración de dosis repetidas, las concentraciones plasmáticas generalmente disminuyen a 50%-65% de la concentración después de una dosis única. Esta disminución es probablemente debido a la autoinducción de las enzimas hepáticas involucradas en su metabolismo. Las condiciones de equilibrio estacionario se alcanzan en un plazo de 3 a 5 días.

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

Bosentán forma tres metabolitos, de los cuales uno es farmacológicamente activo y puede contribuir en hasta un 20% de la actividad de bosentán. Bosentan es un inductor del CYP2C9 y CYP3A4 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 las isoenzimas del CYP ensayadas (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Por consiguiente, no se espera que bosentán aumente las concentraciones en plasma de fármacos metabolizados por estas isoenzimas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Sexo, peso corporal, raza, edad

En relación con los aspectos investigados para cada parámetro individual, no se espera que la farmacocinética de bosentán en adultos sea influida de forma relevante por el sexo, peso corporal, raza, o edad en la población adulta.

Niños y adolescentes

La farmacocinética en pacientes pediátricos fue investigada en 4 ensayos clínicos (BREATHE 3, FUTURE 1, FUTURE 3 Y FUTURE 4). Debido a la limitada cantidad de datos en niños menores de 2 años de edad, la farmacocinética en este rango de edad permanece pobremente caracterizada.

La farmacocinética luego de la administración de dosis únicas y múltiples fueron estudiadas en niños y adolescentes con hipertensión arterial pulmonar que recibieron una dosis apropiada según el peso corporal (BREATHE-3, ver “Características farmacológicas”). La disponibilidad sistémica de bosentán disminuyó con el tiempo en concordancia con las conocidas propiedades inductoras enzimáticas de bosentán. El AUC medio (CV%) de bosentán en niños tratados con 31,25; 62,5 o 125 mg dos veces al día fueron de 3496 (49), 5428 (79) y 6124 (27) ng·h/ml, respectivamente, y fueron menores que el valor de 8149 (47) ng·h/ml observado en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar que recibieron dosis de 125 mg dos veces al día. En el estado estacionario, la disponibilidad sistémica en pacientes pediátricos en los grupos de peso corporal de 10 - 20 kg, 20 - 40 kg y > 40 kg fue del 43%, 67% y 75%, respectivamente, de la disponibilidad sistémica en adultos. La razón de esta diferencia no es clara y probablemente esté relacionada con un aumento del metabolismo hepático y eliminación. Adicionalmente, aproximadamente el 50 % de los niños

presentaron un defecto cardíaco, resultando en una hemodinámica anormal que podría haber influido en la farmacocinética.

En un segundo estudio farmacocinético (FUTURE 1), 36 pacientes con HAP con edades de entre 2-11 años recibieron dosis de 2 y 4 mg/kg dos veces al día en forma de comprimidos dispersables. No se observó proporcionalidad de dosis en el ensayo FUTURE 1. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario fueron similares a las dosis orales de 2 y 4 mg/kg. El área bajo la curva concentración-tiempo fue de 3577 ng·h/ml para 2 mg/kg dos veces al día y 3371 ng·h/ml para 4 mg/kg dos veces al día. La disponibilidad sistémica de bosentán en estos niños fue aproximadamente la mitad que en adultos.

En el estudio FUTURE 3 la exposición a bosentán de los pacientes tratados con 2 mg/kg dos veces al día fue comparable a aquellos en estudio FUTURE 1. La exposición diaria fue 8535 ng·h/ml (AUC_T fue 4268 ng·h/ml). La exposición a bosentán fue similar en niños menores y mayores a 2 años. A una dosis de tres veces al día de 2 mg de bosentán por kg, la exposición no aumentó (exposición diaria de 7275 ng·h/ml).

En base a estos resultados, parece que la disponibilidad de bosentán en niños alcanza un pico a menores dosis que en adultos. En niños, las dosis superiores a 2 mg/kg dos veces al día no dan una mayor biodisponibilidad.

En el estudio FUTURE 4, en el que bosentán fue administrado a una dosis de 2 mg/kg, las concentraciones en sangre aumentaron lentamente y continuamente durante el primer intervalo de dosificación y resultaron en una exposición baja (AUC_{0-12} en sangre entera: 164 ng·h/ml). En estado estacionario, el AUC_T en sangre entera fue 6165 ng·h/ml y es, por lo tanto, similar a la exposición de pacientes adultos con HAP tratados dos veces al día con 125 mg y teniendo en cuenta un índice de distribución sangre a plasma de 0,6.

Se desconoce si estos resultados tienen consecuencias en relación a la hepatotoxicidad. El sexo y el uso concomitante de epoprostenol intravenoso no tuvo un efecto significativo sobre las propiedades farmacocinéticas de bosentán.

Disfunción hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh clase A) no se observaron cambios relevantes en la farmacocinética. En pacientes con insuficiencia hepática leve, el área bajo la curva concentración-tiempo en el estado estacionario para bosentán fue 9 % mayor y la del principal metabolito Ro 48-5033 fue 33% mayor que en voluntarios sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de bosentán en pacientes con insuficiencia hepática clase B o C de Child-Pugh.

Insuficiencia Renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-30 ml/min) las concentraciones en plasma de bosentán disminuyeron en aproximadamente un 10%. Las concentraciones en plasma de los metabolitos de bosentán aumentaron 2 veces en estos pacientes en comparación con sujetos con función renal normal. No hay experiencia clínica específica en pacientes sometidos a diálisis. Basado en las propiedades fisicoquímicas y la alta fracción plasmática unida a proteínas, no se espera que bosentán sea eliminado de la circulación sistémica de forma significativa mediante diálisis (ver “Posología y modo de administración”).

DATOS PRECLINICOS

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

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

En ratas, hubo evidencia de leves alteraciones hormonales tiroideas inducidas por bosentán. Sin embargo, no hubo evidencia de que bosentán afectara la función tiroidea (tiroxina, TSH) en humanos.

En dos modelos de predicción a cobayas para establecer el potencial alergénico (tipo I y IV), el tratamiento realizado con bosentán causó reacciones alérgicas. En ambos modelos las reacciones alérgicas solo se observaron si se administraban simultáneamente adyuvantes. En el modelo tipo I de alergias no se indujeron reacciones alérgicas en el ratón. En el modelo de ratones para alergias tipo I, no se indujeron reacciones alérgicas.

Se desconoce el efecto de bosentán sobre la función mitocondrial.

Bosentan ha demostrado ser teratogénico en ratas a niveles plasmáticos superiores a 1,5 veces las concentraciones plasmáticas alcanzadas a las dosis terapéuticas en humanos. Los efectos teratogénicos, incluyendo malformaciones de la cabeza y cara y los principales grandes vasos sanguíneos, fueron dependientes de la dosis. La similitud del patrón de malformaciones observadas con otros antagonistas de los receptores de la ET y en ratones knock-out de ET indica un efecto de clase. Deberán adoptarse las precauciones adecuadas en mujeres en edad fértil (ver “Contraindicaciones”, “Embarazo/Lactancia”).

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

En ratas a las que recibieron una dosis oral de 125 mg/kg/día de bosentán durante 2 años (se corresponde aproximadamente con 4 veces de la dosis máxima recomendada para humanos [MRHD], la menor dosis testada), se observó un pequeño aumento en la incidencia de atrofia de los túbulos testiculares; sin embargo, no a una dosis de hasta 1500 mg/kg/día (50 veces la de MRHD) administrada por 6 meses. En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes, en el que los animales se trataron a partir del día 4 post-parto hasta la edad adulta, se observó una disminución en el peso absoluto de los testículos y epidídimos y un recuento de espermatozoides reducido en los epidídimos después de la retirada. El nivel de efecto adverso no observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) fue 21 veces (en el día 21 post-parto) y 2,3 veces (día 69 post-parto) que la concentración terapéutica en humanos.

Sin embargo, no se han observado efectos al día 21 postparto sobre el desarrollo general, el crecimiento, las funciones sensoriales y cognitivas ni la capacidad de reproducción en animales jóvenes con 7 veces (en ratas masculinas) y 19 veces (en ratas femeninas) la dosis terapéutica en

humanos. En edad adulta (día 69 postparto) no se observaron efectos de bosentán con 1,3 veces (machos) o 2,6 veces (hembras) la exposición terapéutica de niños con HAP.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

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

TRACLEER[®] se toma por las mañanas y por las noches, con o sin comida. Los comprimidos recubiertos se tragan enteros con un poco de agua.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

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

Esclerosis sistémica con enfermedad de ulceración digital activa

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

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

Suspensión del tratamiento

Hay limitada experiencia con la interrupción abrupta de TRACLEER[®]. No se han observado evidencias de un efecto rebote. Para evitar la aparición de un posible deterioro clínico severo debido a un potencial efecto rebote, debe considerarse la reducción gradual de la dosis (reduciendo ésta a la mitad durante 3 a 7 días). Se recomienda intensificar el control durante el periodo de interrupción.

Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis (ver “Farmacocinética”) en pacientes con insuficiencia hepática leve (es decir, Child-Pugh clase A). TRACLEER[®] está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave o en caso de aminotransferasas hepáticas que hayan aumentado a más de tres veces el límite superior de lo normal antes del inicio del tratamiento (ver “Contraindicaciones” y “Farmacocinética”).

Para el procedimiento ante un aumento de aminotransferasas hepáticas durante el tratamiento, ver “Advertencias y precauciones de empleo”.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes sometidos a diálisis (ver “Farmacocinética”).

Dosificación en pacientes de edad avanzada

No se han estudiado suficientemente los efectos de la edad.

Uso en niños y adolescentes

Hipertensión arterial pulmonar

En pacientes pediátricos de 1 año de edad y mayores, la dosis inicial y de mantenimiento recomendada de TRACLEER® es de 2 mg/kg por la mañana y por la noche.

La experiencia clínica en pacientes pediátricos menores a un año de edad es limitada. En recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente (HPPRN), bosentán no exhibió ningún beneficio en el tratamiento de referencia. No es posible hacer una recomendación de dosificación.

Esclerosis sistémica con enfermedad de ulceración digital activa

No existe información de seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años de edad.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a bosentán o a uno de los excipientes
- Insuficiencia hepática moderada a grave (Child-Pugh Clase B o C, ver “Farmacocinética”).
- Aumento de las aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) más de tres veces el límite superior de lo normal antes del inicio del tratamiento(ver “Advertencias y precauciones de empleo”).
- Embarazo.
- Mujeres en edad fértil que no toman medidas anticonceptivas adecuadas.
- Uso simultáneo de ciclosporina A y glibenclamida.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

No se ha investigado el perfil riesgo/beneficio de bosentán en pacientes con clase funcional I de la OMS para la hipertensión arterial pulmonar (ver “Características farmacológicas”).

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

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

Función del Hígado

La elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa y/o alanina aminotransferasa (AST y/o ALT), asociada con bosentán, es dependiente de la dosis. Los cambios en los valores de las enzimas hepáticas generalmente ocurren en las primeras 26 semanas del tratamiento (ver “Reacciones adversas”), pero también pueden aparecer posteriormente. El aumento de los valores de las enzimas hepáticas usualmente se desarrollan gradual y asintóticamente. Éstos aumentos de las aminotransferasas pueden revertir espontáneamente mientras se continúa con el tratamiento de la dosis de mantenimiento de TRACLEER® o tras la reducción de la dosis, sin embargo, puede ser necesario hacer una

interrupción o suspensión. Se han reportado casos raros de cirrosis hepática y fallo hepático durante el periodo posterior a la comercialización.

Se desconoce el mecanismo de este efecto secundario. El aumento de las aminotransferasas puede deberse en parte a la inhibición competitiva de la eliminación de las sales biliares de los hepatocitos. Sin embargo, es probable que otros mecanismos, que no han sido claramente demostrados, también estén involucrados en la aparición de disfunciones hepáticas. No se ha descartado la acumulación de bosentán en los hepatocitos, llevando a una citólisis con un potencial daño severo del hígado, o un mecanismo inmunológico. El riesgo de insuficiencia hepática también podría aumentar si bosentán es co-administrado con otros medicamentos que inhiban la bomba exportadora de sales biliares (BSEP, por sus siglas en inglés), p. ej. rifampicina, glibenclamida y ciclosporina A (ver “Contraindicaciones” e “Interacciones”). Sin embargo, los datos existentes son limitados.

Antes de iniciar el tratamiento se deben medir los niveles de las aminotransferasas hepáticas y posteriormente en intervalos mensuales durante el tratamiento con TRACLEER[®]. Adicionalmente, se deben evaluar los niveles de aminotransferasas hepáticas 2 semanas tras cada aumento de la dosis.

Recomendaciones ante el aumento de los valores ALT/AST

Tratamiento y recomendaciones de control

ALT/AST >3 y $\leq 5 \times$ LSN (límite superior de lo normal): Confirmar con otro ensayo hepático. Si se confirma el hallazgo, se debe reducir la dosificación o suspender la medicación y se realizará un control de los valores de las aminotransferasas al menos cada 2 semanas. Si los valores de las aminotransferasas vuelven al valor anterior al inicio del tratamiento, se puede considerar la continuación o reiniciación del tratamiento con TRACLEER[®], según las condiciones descritas abajo.

ALT/AST >5 y $\leq 8 \times$ LSN: Confirmar con otro ensayo hepático. Si se confirma el hallazgo, se debe suspender la medicación y se deberán controlar los valores de las aminotransferasas al menos cada 2 semanas. Si los valores de las aminotransferasas vuelven a los valores anteriores al inicio del tratamiento, se puede considerar la continuación o reiniciación del tratamiento con TRACLEER[®] según las condiciones descritas abajo.

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

En caso de síntomas clínicos asociados a daño hepático, es decir, náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia, letargo inusual o cansancio, síntomas de tipo gripal (artralgia, mialgia, fiebre) se debe interrumpir el tratamiento. No se debe considerar la reanudación del tratamiento con TRACLEER[®].

Reanudación del tratamiento

La reanudación/continuación del tratamiento con TRACLEER[®] solo debe considerarse si los potenciales beneficios del tratamiento con TRACLEER[®] superan los potenciales riesgos y cuando los niveles de las aminotransferasas hepáticas han regresado a los valores previos al tratamiento. Se recomienda pedir consejo a un hepatólogo. En caso de reanudación del tratamiento, se debería seguir el régimen de dosificación de la sección “Posología y Forma de administración”. Siguiendo la reanudación del tratamiento, se deben controlar los niveles de las aminotransferasas dentro de los 3 primeros días, luego nuevamente después transcurridas 2 semanas, y luego según las recomendaciones descritas arriba.

Hemoglobina, coagulación de la sangre

El tratamiento con bosentán se ha asociado a una disminución dependiente de la dosis de la concentración de hemoglobina (ver “Reacciones adversas”). Los descensos de la concentración de hemoglobina no fueron progresivos en los estudios controlados con plasma y se estabilizaron dentro de las primeras 4 a 12 semanas luego del comienzo del tratamiento. Durante el periodo posterior a la comercialización, se han reportado casos de anemia, que requirieron una transfusión de eritrocitos (ver “Efectos no deseados”). Se recomienda comprobar la concentración de hemoglobina antes de comenzar el tratamiento, mensualmente durante los primeros 4 meses de tratamiento y después cuatrimestralmente. Si ocurre una reducción clínicamente relevante de la concentración de hemoglobina se debería llevar a cabo una posterior evaluación e investigación para determinar la causa y la necesidad de un tratamiento específico.

Se llama la atención sobre el hecho de que, en pacientes tratados con anticoagulantes orales, se recomienda un monitoreo de cerca del RIN, especialmente al inicio del tratamiento y durante el período de incremento de la dosis (ver “Interacciones, warfarina”).

Anemia de células falciformes

En pacientes tratados con TRACLEER® que tenían anemia de células falciformes previamente al inicio del tratamiento, se han observado algunos casos raros de crisis de anemia de células falciformes durante el período posterior a la comercialización.

Uso en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP)

Se han notificado casos de edema pulmonar asociado a vasodilatadores (principalmente prostaciclina) al usarse en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP). Por eso, si ocurren signos de edema pulmonar cuando se administra TRACLEER® en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP), se debe considerar la posibilidad de una enfermedad venooclusiva pulmonar asociada. Hay pocos reportes del periodo posterior a la comercialización de edemas pulmonares en pacientes tratados con TRACLEER® y una sospecha de diagnóstico de enfermedad venooclusiva pulmonar.

Uso en pacientes con hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia cardíaca izquierda concomitante

En estudios controlados con placebo en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, se reportaron edemas periféricos y disminución de los niveles de hemoglobina, sin embargo, no se pudo demostrar un incremento de la incidencia de hospitalizaciones más tempranas a causa de un deterioro de la condición clínica. En un estudio de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave se observó un aumento de la incidencia de hospitalizaciones debida a retención de líquidos poco después de iniciado el tratamiento. Dado que los pacientes con HAP también pueden sufrir una insuficiencia cardíaca izquierda concomitante y en los ensayos controlados con placebo con TRACLEER® en pacientes HAP también se observó retención de líquidos, se recomienda monitorear a los pacientes por signos de retención de líquidos (p. ej. aumento de peso). En tal caso, se recomienda iniciar el tratamiento con diuréticos, o aumentar la dosis de éstos. Se debería considerar el tratamiento con diuréticos en pacientes con evidencia de retención de líquidos antes del inicio del tratamiento con bosentán.

Hipertensión arterial pulmonar asociada a infección por VIH

Hay experiencia limitada en el uso de TRACLEER® en pacientes con HAP e infección VIH que están siendo tratados con drogas antirretrovirales. Un estudio de interacción con bosentán y lopinavir + ritonavir en voluntarios sanos mostró un aumento de la concentración de bosentán en plasma (ver “Interacciones”). Cuando se introduzca el tratamiento con TRACLEER® en pacientes que reciben tratamiento con un inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir, se debe monitorear la tolerabilidad de TRACLEER®. A causa del posible potencial de interacción, el cual afecta en la eficacia de las drogas antirretrovirales, los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente en relación a una infección por VIH.

Epoprostenol

La combinación de TRACLEER® y epoprostenol ha sido investigada en dos estudios: BREATHE-2 y BREATHE-3.

BREATHE-2 fue un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico en el que se comparó TRACLEER® (n=22) con placebo (n=11) en 33 pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa recibiendo epoprostenol al mismo tiempo.

BREATHE-3 fue un estudio abierto, no controlado. Diez de los 19 pacientes pediátricos recibieron la combinación TRACLEER® más epoprostenol por 12 semanas.

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

En el estudio en adultos, dos pacientes tomando TRACLEER®/epoprostenol fallecieron de una enfermedad avanzada. El beneficio clínico de la combinación no ha sido demostrado.

Fertilidad

Experimentos en animales han mostrado efectos testiculares. En un estudio, en el cual se examinó el efecto de bosentán en la función testicular en pacientes masculinos con HAP, 8 de 24 pacientes mostraron una disminución de la concentración de espermatozoides de al menos un 42 % con respecto al valor basal después de 3 o 6 meses de tratamiento con bosentán. Basado en esta información y datos preclínicos, no es posible descartar el hecho que bosentán podría tener un efecto nocivo sobre la espermatogénesis en los hombres.

En niños varones, no se puede descartar una influencia a largo plazo en la fertilidad luego de un tratamiento con bosentán.

Ver también “Datos preclínicos”.

Uso en mujeres en edad fértil

Ver “Embarazo/lactancia”.

Uso concomitante de otros medicamentos

Ver “Interacciones”.

INTERACCIONES

Bosentan es un inductor de las isoenzimas citocromo P450, CYP2C9 y CYP3A4. Los datos *in vitro* también sugieren una inducción del CYP2C19. Consecuentemente, las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por estas isoenzimas podrían disminuirse cuando TRACLEER® es co-administrando. Debería considerarse la posibilidad de una alteración en la

eficacia de los medicamentos metabolizados por estas isoenzimas. Puede que se requiera ajustar la dosificación de estos medicamentos tras el inicio, cambio de dosis o discontinuación del tratamiento concomitante con TRACLEER®.

Bosentan es metabolizado por CYP2C9 y CYP3A4. La inhibición de estas isoenzimas podría aumentar de la concentración plasmática de bosentán (ver “ketoconazol”). No se ha estudiado la influencia de los inhibidores del CYP2C9 sobre la concentración de bosentán. Esta combinación debe emplearse con precaución.

La coadministración con fluconazol, que inhibe principalmente el CYP2C9 pero, en cierta medida también el CYP3A4, podría llevar a grandes aumentos de la concentración plasmática de bosentán. No se recomienda esta combinación. No se recomienda la coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como el ketoconazol, itraconazol y ritonavir) y un inhibidor del CYP2C9 (como el voriconazol) con TRACLEER®.

Estudios específicos de interacción con fármacos han demostrado lo siguiente:

Anticonceptivos hormonales: La coadministración de TRACLEER® 125 mg, 2 por día durante 7 días con un anticonceptivo oral (conteniendo 1 mg de noretisterona y 35 µg de etinilestradiol) disminuyó la AUC de noretisterona en un 14% y la de etinilestradiol en un 31%. Sin embargo, en algunos sujetos, se observó una disminución de hasta 56% y 66%, respectivamente. Por ello, los anticonceptivos hormonales en monoterapia, independientemente de la vía de administración (es decir, oral, intramuscular, transdérmicas, vaginales o formas implantables), no se consideran métodos anticonceptivos confiables.

Ciclosporina A: La coadministración de TRACLEER® y ciclosporina A está contraindicada (ver “Contraindicaciones”). Cuando se usa concomitantemente, las concentraciones mínimas iniciales de bosentán eran aproximadamente 30 veces mayores que aquellas determinadas después de bosentán solo. En el estado estacionario, las concentraciones de bosentán en plasma eran de 3 a 4 veces más elevadas que con bosentán en monoterapia. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Las concentraciones en plasma de ciclosporina A (un sustrato del CYP3A4) disminuyeron aproximadamente un 50%. Tanto ciclosporina como bosentán inhiben la bomba exportadora de sales biliares, lo que puede llevar a un aumento de los valores de aminotransferasas.

Tacrolimus, sirolimus: La coadministración de tacrolimus o sirolimus y TRACLEER® no ha sido estudiada en humanos. La coadministración de tacrolimus o sirolimus (análogo a la coadministración de ciclosporina A) puede producir un incremento de los niveles plasmáticos de bosentán. La coadministración de TRACLEER® puede reducir la concentración plasmática de tacrolimus o sirolimus. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de TRACLEER® y tacrolimus o sirolimus. Los pacientes tomando la combinación deben ser monitoreados de cerca en relación a efectos secundarios relacionados con TRACLEER® y así como los niveles sanguíneos de tacrolimus y sirolimus.

Glibenclamida: La coadministración de 125 mg de TRACLEER® dos veces al día durante 5 días disminuyó las concentraciones plasmáticas de glibenclamida (un sustrato del CYP3A4) en un 40%, con una posible disminución significativa del efecto hipoglucemiante. Las concentraciones plasmáticas de bosentán también disminuyeron en un 29%. Además, se observó un aumento de la incidencia de aminotransferasas elevadas en pacientes tratados con esta combinación. Tanto la

glibenclamida como el bosentán inhiben la bomba exportadora de sales biliares, lo cual podría explicar la elevación de las aminotransferasas. Por ello, no se debe usar esta combinación (ver “Contraindicaciones”). No hay datos disponibles de datos para interacciones con otras sulfonilureas.

Warfarina: La coadministración de TRACLEER® (500 mg dos veces al día) redujo las concentraciones plasmáticas de S-warfarina (un sustrato del CYP2C9) y de R-warfarina (un sustrato del CYP3A4) en aproximadamente 30%. En pacientes con hipertensión arterial pulmonar tratados crónicamente con warfarina, la administración de TRACLEER® 125 mg dos veces al día no tuvo efectos clínicos relevantes en el tiempo de protrombina/RIN. No es necesario ajustar la dosis de warfarina u otros anticoagulantes orales similares cuando se inicia el tratamiento con bosentán, pero se recomienda intensificar el control de los valores del RIN, especialmente al comenzar el tratamiento y durante el periodo de incremento de dosis.

Simvastatina: La c-administración de TRACLEER® 125 mg dos veces al día redujo las concentraciones plasmáticas de simvastatina (un sustrato del CYP3A4) y su metabolito activo β -hidroxiácido, en un 34% y 46% respectivamente. La concentración plasmática de bosentán no fue afectada por la coadministración de simvastatina. Debe considerarse monitorear los niveles de colesterol y el subsecuente ajuste de la dosis de simvastatina.

Ketoconazol: La co-administración de TRACLEER® 65,2 mg dos veces al día durante 6 días y ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, aumentó casi el doble la concentración plasmática de bosentán. No es necesario ajustar la dosis de TRACLEER®. Aunque no se confirmó por estudios *in vivo*, se esperan aumentos similares en las concentraciones en plasma de bosentán con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (como p. ej. itraconazol o ritonavir). Durante el uso combinado con un inhibidor del CYP3A4, los pacientes que son metabolizadores pobres del CYP2C9 están en riesgo de mayores aumentos en la concentración plasmática de bosentán, lo que puede dar lugar a efectos secundarios potencialmente nocivos.

Digoxina: La coadministración de 500 mg de bosentán dos veces al día durante 7 días produjo una disminución en el AUC, C_{max} y C_{min} de digoxina en un 12%, 9% y 23%, respectivamente. El mecanismo para esta interacción puede ser la inducción de la glicoproteína-P. Es poco probable que esta interacción tenga relevancia clínica.

Rifampicina: Rifampicina es un potente inductor del CYP2C9 y CYP3A4. La coadministración de rifampicina y TRACLEER® 125 mg (2 por día durante 7 días) reduce las concentraciones en plasma de bosentán en un 58%. Se debe tener en cuenta la reducción en la eficacia de bosentán.

Sildenafil: La coadministración de TRACLEER® 125 mg 2 veces al día con sildenafil 80 mg 3 veces al día da como resultado una reducción del AUC de sildenafil de un 63% y un incremento del AUC de bosentán de un 50%. La combinación fue bien tolerada. No se considera necesario el ajuste de la dosificación de TRACLEER®.

Tadalafilo: Luego de varias dosis de coadministración de bosentán (125 mg dos veces al día) y tadalafilo (40 mg una vez al día), bosentán disminuyó la disponibilidad sistémica de tadalafilo en un 42% y disminuyó la C_{max} de tadalafilo en un 27%. Tadalafilo no afectó la disponibilidad (AUC y C_{max}) de bosentán o sus metabolitos.

Lopinavir + ritonavir: Durante la co-administración de TRACLEER® 125 mg dos veces al día y lopinavir + ritonavir 400 + 100 mg dos veces al día durante 9,5 días en voluntarios sanos, la concentración plasmática mínima de bosentán en el día 4 fue 48 veces mayor que con la administración de bosentán sólo. En el día 10, la concentración en plasma de bosentán fue aproximadamente 5 veces superiores que cuando se administró sólo bosentán. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de lopinavir y ritonavir disminuyeron en aproximadamente 14% y 17%, respectivamente.

Durante la co-administración de TRACLEER® con lopinavir + ritonavir u otro tratamiento inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir, debería monitorearse la tolerabilidad de TRACLEER® y el tratamiento del VIH (ver “Advertencias y precauciones de empleo”).

Embarazo/Lactancia

Se encontró toxicidad reproductiva en experimentos animales (teratogénesis, embriotoxicidad; ver “Datos preclínicos”). Hay una mínima cantidad de datos disponibles del periodo posterior a la comercialización sobre el uso de TRACLEER® en mujeres embarazadas. TRACLEER® está contraindicado durante el embarazo (ver “Contraindicaciones”).

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, se debe descartar el embarazo, se debe aconsejar adecuadamente sobre métodos anticonceptivos fiables y se debe comenzar con un método anticonceptivo fiable. Los pacientes y los médicos que prescriben deben tener en cuenta que TRACLEER® puede causar pérdida de eficacia de los anticonceptivos hormonales debido a una posible interacción farmacocinética (ver “Interacciones”). Es por ello que las mujeres en edad fértil no deben usar anticonceptivos hormonales (formas orales, intramusculares, transdérmicas, vaginales e implantables) como único método anticonceptivo, sino que deberán utilizar otro método adicional o un método anticonceptivo alternativo que sea fiable (el condón para mujeres, el diafragma, los óvulos anticonceptivos, uso del preservativo por parte de la pareja). Deberá considerarse consultar a un ginecólogo si surge alguna duda cuando se aconseja sobre anticonceptivos a un paciente en particular. Se debe seguir con anticonceptivos durante tres meses más una vez finalizado el tratamiento con TRACLEER®.

Debido al posible fallo de los anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con TRACLEER®, y teniendo en cuenta el riesgo de que la hipertensión pulmonar empeore significativamente con el embarazo, se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con TRACLEER® para permitir una detección precoz del embarazo. Las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento deben ser informadas del peligro potencial para el feto.

Se desconoce si bosentán se excreta en la leche materna. Las madres que amamanten y estén siendo tratadas con TRACLEER® deberían dejar de amamantar.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen de información de estudios controlados con placebo

En 20 estudios controlados con placebo con múltiples indicaciones terapéuticas, fueron tratados un total de 2486 pacientes con bosentán a dosis diarias entre 100 mg a 2000 mg y 1838 pacientes fueron tratados con placebo. La duración promedio del tratamiento fue de 45 semanas. Los efectos adversos más frecuentemente reportados (ocurriendo en al menos 1% de los pacientes tratados con bosentán y con al menos una frecuencia 0,5% mayor con bosentán que con placebo) fueron cefalea (11,5% vs 9,8%), edema/retención de líquidos (13,2% vs 10,9%), valores anormales de enzimas hepáticas (10,9% vs 4,6%) y anemia/disminución de la hemoglobina (9,9% vs 4,9%).

Los efectos secundarios se ordenan según la clasificación de órganos y sistemas con las frecuencias, según la siguiente convención:

muy frecuente	($\geq 1/10$)
frecuente	($\geq 1/100, < 1/10$)
poco frecuente	($\geq 1/1.000, < 1/100$)
rara	($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
muy rara	(<1/10.000)

Los reportes de la experiencia posterior a la comercialización se presenta en cursiva. Otros factores, tales como la variación de la duración de los estudios, enfermedades pre-existentes y características de base de los pacientes no son tomadas en cuenta durante la clasificación en un rango de frecuencia.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Efectos adversos
Sangre y sistema linfático	Frecuente	Anemia, disminución del nivel de hemoglobina
	Poco frecuente	<i>Trombocitopenia</i> <i>Neutropenia</i> <i>Leucopenia</i>
Sistema inmunitario	Frecuente	Reacciones de hipersensibilidad (incluida dermatitis, picazón y rash) ¹
	Raras	<i>Anafilaxia y/o angioedema</i>
Sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea ²
	Frecuente	<i>Desmayos</i> ³
Corazón	Frecuente	<i>Palpitaciones</i> ³
Vasos sanguíneos	Frecuente	Rubor facial
	Frecuente	<i>Hipotensión</i> ³

Órganos del aparato respiratorio (disfunciones respiratorias, torácicas y mediastinales)	Frecuente	Congestión nasal
Tracto gastrointestinal	Frecuente	Reflujo gastroesofágico, diarrea
Hígado y vesícula biliar	Muy frecuente	Alteración en los valores de la función hepática
	Poco frecuente	<i>Aumento de aminotransferasas asociado con hepatitis y/o ictericia</i>
	Raras	<i>Cirrosis hepática, falla hepática</i>
Piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Eritema
Trastornos generales	Muy frecuente	Edemas, retención de líquidos ⁴

¹ Se reportaron reacciones de hipersensibilidad en el 9,9% de los pacientes que tomaban bosentán y en el 9,1% de los pacientes que tomaban placebo.

² Se reportó cefalea en el 11,5% de los pacientes que tomaban bosentán y en el 9,8% de los pacientes que tomaban placebo.

³ Este tipo de efecto secundario también puede ser asociado con una enfermedad subyacente.

⁴ Se reportó edema y retención de líquidos en el 13,2% de los pacientes que tomaban bosentán y el 10,9% de los pacientes que tomaban placebo.

Estudios no controlados en pacientes pediátricos

El perfil de seguridad de los comprimidos recubiertos en un estudio pediátrico (n = 19, edad mediana: 10 años [rango: 3-15 años], tratamiento abierto con 2 mg bosentán por kg dos veces al día; duración del tratamiento: 12 semanas) fue similar al perfil de seguridad observado en los ensayos pivotaes con pacientes adultos de HAP. Los efectos secundarios más frecuentes fueron rubor facial (21 %), cefalea y pruebas de función hepática anormales (16 % cada una).

En un análisis conjunto (100 pacientes tratados con bosentán en su formulación de comprimidos dispersables) el perfil de seguridad en los pacientes pediátricos fue similar al de los ensayos pivotaes con pacientes adultos de HAP. Los efectos secundarios más frecuentes fueron infecciones de las vías respiratorias superiores (25 %), hipertensión pulmonar (arterial) (20 %), nasofaringitis (17 %), pirexia (15 %), vómitos (13 %), bronquitis (10 %), dolor abdominal (10 %) y diarrea (10 %). No hubo diferencias significativas entre pacientes mayores y aquellos menores a 2 años de edad en relación a la frecuencia de los efectos secundarios. No obstante, esto está basado en el análisis de solo 21 niños menores a 2 años de edad (incluyendo 6 pacientes con una edad de entre 3 meses y un año). Ocurrieron efectos adversos con valores hepáticos anormales y anemia/disminución de la hemoglobina en el 9 % y 5 % de los pacientes, respectivamente.

En un ensayo aleatorizado controlado con placebo de pacientes con HPPRN, un total de 13 recién nacidos fueron tratados con comprimidos dispersables de bosentán a una dosis de 2 mg/kg dos veces al día (8 pacientes recibieron placebo). Los efectos adversos más comunes en pacientes tratados con bosentán o placebo fueron anemia o disminución de la concentración de hemoglobina (7 de 13 pacientes [54 %] y 2 de 8 pacientes [25 %], respectivamente), edema generalizado (3 de 13 pacientes [23 %] y 0 de 8 pacientes [0 %], respectivamente), así como vómitos (2 de 13 pacientes [15 %] y 0 de 8 pacientes [0 %], respectivamente).

En el periodo posterior a la comercialización, después de un monitoreo riguroso, se reportaron casos raros de cirrosis hepática sin explicación en pacientes con co-morbilidades múltiples y tratamientos con drogas luego de una terapia a largo plazo (>12 meses) con TRACLEER®. También hay reportes raros de falla hepática. No fue posible descartar la influencia de TRACLEER® en estos casos. Estos casos resaltan la importancia del cumplimiento del monitoreo mensual de la función hepática durante el tratamiento con TRACLEER® (ver “Advertencias y precauciones de empleo”).

Anormalidades en ensayos de la función hepática

Durante los estudios clínicos, los aumentos dependientes de la dosis de las aminotransferasas hepáticas generalmente ocurrieron en las primeras 26 semanas de tratamiento, generalmente se desarrollaron gradualmente y fueron en su mayoría asintomáticos.

El mecanismo de este efecto secundario no es claro. Estos aumentos de los valores de aminotransferasas pueden revertir espontáneamente mientras se continúa con el tratamiento con la dosis de mantenimiento de TRACLEER® o tras la reducción de la dosis, pero puede ser necesario hacer una interrupción o suspensión (ver “Advertencias y precauciones de empleo”).

En el periodo posterior a la comercialización, se han reportado raros casos de cirrosis hepática y falla hepática.

En los 20 estudios controlados con placebo se observaron elevaciones de 3 veces el límite superior normal (LSN) de las aminotransferasas hepáticas en el 11,2% de los pacientes tratados con bosentán, en comparación con el 2,4% de los pacientes tratados con placebo. Se observó una elevación ≥ 8 x LSN en 3,6% de los pacientes tomando bosentán y 0,4% de los pacientes tomando placebo. Los valores elevados de aminotransferasas hepáticas fueron asociados con la bilirrubina aumentada (≥ 2 x LSN), sin evidencia de colestasis en 0,2% (5 pacientes) de pacientes tomando bosentán y el 0,3% (6 pacientes) tomando placebo.

En el análisis conjunto de cuatro estudios pediátricos de pacientes con HAP se observó un aumento de aminotransferasas hepáticas ≥ 3 x LSN en el 2 % de los pacientes. En un estudio pequeño, aleatorizado, controlado con placebo en pacientes con HPPRN no hubo casos de aumentos de aminotransferasas hepáticas ≥ 3 x LSN durante el tratamiento, sin embargo, un caso de hepatitis ocurrió 3 días luego de finalizar el tratamiento con bosentán.

Concentración de hemoglobina anormal

En 20 estudios integrados, controlados con placebo en pacientes adultos se reportó un descenso en la concentración de hemoglobina basal a menos de 10 g/dl en 8,0 % de los pacientes tratados con bosentán y del 3,9 % de los pacientes tratados con placebo (ver “Advertencias y precauciones de empleo”).

En el análisis conjunto de estudios pediátricos con HAP se ha reportado un descenso en la concentración de hemoglobina basal a menos de 10 g/dl en el 10,0 % de los pacientes. Valores menores a 8 g/dl no fueron observados.

En un estudio pequeño, aleatorizado y controlado con placebo de pacientes con HPPRN, hubo una reducción en la concentración de hemoglobina de un valor basal dentro del rango de referencia a un valor por debajo del límite inferior de lo normal en 6 de 13 recién nacidos recibiendo bosentán.

Durante el periodo posterior a la comercialización se han reportado casos de anemia que requirieron una transfusión de eritrocitos.

SOBREDOSIS

Bosentan ha sido administrado como dosis única de hasta 2400 mg a sujetos sanos y de hasta 2000 mg/día durante dos meses a pacientes con otra enfermedad distinta a la hipertensión arterial pulmonar. Los efectos secundarios más frecuentes fueron dolor de cabeza leve a moderado.

Una sobredosis masiva puede llevar a una hipotensión pronunciada que requiera medidas de soporte cardiovascular. Durante el periodo posterior a la comercialización se ha notificado una sobredosis de 10.000 mg de bosentán en un paciente adolescente varón. Él presentó síntomas de náuseas, vómitos, hipotensión, mareos, sudoración y visión borrosa. Se recuperó por completo en el transcurso de 24 horas con soporte de presión sanguínea. No es posible una diálisis en el caso de sobredosis de bosentán.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACIONES

TRACLEER® 62,5 mg: 56 comprimidos recubiertos

TRACLEER® 125 mg: 56 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura menor a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

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

Elaborado por: Haupt Pharma Wülfig GmbH, Bethelner Landstrasse 18, 31028 Gronau, Alemania.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 55.028
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: 23 de agosto de 2019

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TRACLEER® BOSENTAN 62,5 y 125 mg Comprimidos recubiertos

Vía oral
Venta bajo receta

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.
Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo.**

Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.

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

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

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico y/o farmacéutico.

¿QUÉ ES TRACLEER® Y CUÁNDO SE UTILIZA?

TRACLEER® contiene bosentán como principio activo, que pertenece al grupo de sustancias llamadas antagonistas de los receptores de la endotelina. La endotelina es un potente vasoconstrictor endógeno. TRACLEER® inhibe el efecto de la endotelina y se utiliza en las siguientes enfermedades:

- para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (alta presión sanguínea en las arterias entre el corazón y los pulmones).
- para el tratamiento de ulceraciones digitales (úlceras en los dedos) en pacientes con esclerodermia (afección del sistema vascular y del tejido conjuntivo), TRACLEER® reduce el número de formaciones de nuevas úlceras en los dedos.

TRACLEER® solo debe usarse bajo prescripción médica.

¿CUÁNDO NO SE DEBE TOMAR TRACLEER®?

No tome TRACLEER® si usted:

- Padece una disfunción hepática moderada o grave.
- Está embarazada o tiene posibilidad de quedar embarazada y no utiliza ningún método anticonceptivo seguro (ver “¿Se puede tomar TRACLEER® durante el embarazo o durante el periodo de lactancia?”).
- Es hipersensible (alergia) a bosentán o a cualquiera de los componentes de TRACLEER®.

- Está siendo tratado con ciclosporina A (un medicamento utilizado después de trasplantes o para el tratamiento de enfermedades inmunes).
- Está siendo tratado con glibenclamida (medicamento utilizado en la diabetes).

PRECAUCIÓN A LA HORA DE TOMAR TRACLEER®

El tratamiento con TRACLEER® podría resultar en función hepática anormal y/o anemia. Por ello, su médico realizará regularmente análisis de sangre antes y durante el tratamiento con TRACLEER®. Según los valores del hígado, el médico puede reducir la dosis de TRACLEER®, interrumpir el tratamiento por un periodo de tiempo o incluso finalizar el tratamiento. En caso de anemia, dependiendo de la situación, el médico va a considerar un tratamiento específico para la anemia.

Informe a su médico si en un periodo corto de tiempo experimenta un aumento de peso o si tiene la sensación de retener líquidos.

Por favor, tenga en cuenta que este medicamento puede alterar su capacidad de reacción y su capacidad para conducir o utilizar maquinaria a causa de efectos no deseados como las náuseas.

El uso concomitante de TRACLEER® con otros medicamentos puede resultar en interacciones. Estos incluyen medicamentos como anticonceptivos hormonales (ver “¿Se puede tomar TRACLEER® durante el embarazo o durante el periodo de lactancia?”), ciclosporina A y otros medicamentos contra el rechazo de un órgano trasplantado, glibenclamida para el tratamiento de la diabetes, fluconazol y otros antifúngicos, anticoagulantes, medicamentos para reducir el nivel de grasa en sangre, rifampicina para el tratamiento de enfermedades infecciosas incluida la tuberculosis, digoxina para tratar enfermedades del corazón, medicamentos para tratar las infecciones por VIH u otros medicamentos para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar como sildenafil y tadalafilo (también usados para el tratamiento de disfunción eréctil en hombres).

Comunique a su médico si toma alguno de estos medicamentos u otros. El médico decidirá qué medicamentos son incompatibles con TRACLEER® (ver “¿Cuándo no se debe tomar TRACLEER®?”), cuáles pueden combinarse sin problema con TRACLEER® o si se debe adecuar la dosis de TRACLEER® o la del otro medicamento.

Informe a su médico si:

- tiene otras enfermedades
- tiene alergias o
- está tomando o aplicándose otros medicamentos (incluso los adquiridos sin receta médica).

¿SE PUEDE TOMAR TRACLEER® DURANTE EL EMBARAZO O DURANTE EL PERIODO DE LACTANCIA?

Comunique a su médico sin demora si está embarazada o tiene previsto quedar embarazada en un futuro próximo. Dado que TRACLEER® puede perjudicar al niño aún no nacido, no se debe utilizar

este medicamento durante el embarazo. Tampoco debería quedar embarazada durante el tratamiento con TRACLEER®.

Si es usted una mujer en edad fértil, su médico o ginecólogo le aconsejará el uso de medidas anticonceptivas fiables durante el tratamiento con TRACLEER®. Los anticonceptivos hormonales (p. ej. píldoras, inyecciones, implantes, aros vaginales o parches) por sí solos no son confiables, ya que TRACLEER® puede hacer que estos métodos de anticoncepción sean inefectivos. Por lo tanto, si está utilizando anticonceptivos hormonales, debe utilizar otra barrera de protección (p. ej. el condón para mujeres, diafragma, óvulos anticonceptivos) o su pareja debe usar el preservativo. Debe seguir usando un método anticonceptivo durante los 3 meses siguientes a la interrupción del tratamiento con TRACLEER®. Antes de iniciar el tratamiento con TRACLEER® debe realizarse un test de embarazo con el fin de descartar cualquier embarazo. Se recomienda realizar mensualmente un test de embarazo durante la toma de TRACLEER®.

Comuníquese de inmediato a su médico si está dando el pecho. Se le recomienda dejar de dar el pecho antes de tomar TRACLEER®, puesto que se desconoce si el principio activo de TRACLEER® pasa a la leche materna.

Fertilidad

Si es usted un hombre y está tomando TRACLEER®, es posible que este medicamento disminuya su recuento espermático.

También, en jóvenes, no se puede descartar que TRACLEER® altere el recuento espermático a largo plazo.

CÓMO TOMAR TRACLEER®

TRACLEER® se toma dos veces al día (por la mañana y por la tarde) con o sin comida.

La dosis recomendada para adultos es de 1 comprimido recubierto de 62,5 mg dos veces al día durante las primeras cuatro semanas, seguido de 1 comprimido recubierto de 125 mg dos veces al día.

En niños de 1 año o mayores, el tratamiento con TRACLEER® normalmente se inicia con 2 mg por kg de peso corporal dos veces al día (mañana y noche). Su médico le dirá sobre esta dosis.

Siempre tome TRACLEER® exactamente como le indicó su médico. Consulte a su médico en caso de dudas.

Si ha tomado más TRACLEER® del que debiera

Si ha tomado más comprimidos recubiertos de los que debiera, consulte inmediatamente a su médico o acuda al hospital más cercano.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

Si olvidó tomar TRACLEER®:

Si olvidó de tomar TRACLEER®, tome la dosis olvidada de inmediato, tan pronto como se acuerde, luego siga tomando el medicamento normalmente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si deja de tomar TRACLEER®

Suspender abruptamente su tratamiento con TRACLEER® puede llevar a que sus síntomas empeoren. No deje de tomar este medicamento al menos que su médico se lo indique. Su médico podría decirle que tome una dosis inferior durante unos días, antes de la suspender TRACLEER®.

No modifique la dosificación prescrita por su cuenta. Consulte a su médico si tiene la sensación de que TRACLEER® tiene un efecto demasiado fuerte o suave.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS CUANDO SE TOMA TRACLEER®

Si nota que su piel o sus ojos toman un tono amarillento (ictericia) o tiene fiebre con vómitos o náuseas, vea a su médico de inmediato. Estos síntomas pueden indicar un cambio en la función del hígado, una falla hepática/cirrosis hepática.

Pueden ocurrir los siguientes efectos secundarios:

Dolor de cabeza, anemia, disminución del recuento plaquetario, desmayos, hinchazón de las piernas y tobillos como consecuencia de retención de líquidos, palpitaciones, presión arterial baja, sofocos, congestión de la nariz, dolor estomacal, diarrea, constipación, vómitos, náuseas, reflujo ácido, reacciones alérgicas, picazón, erupciones cutáneas, enrojecimiento de la piel.

En casos aislados puede ocurrir hinchazón en la cara, labios, lengua o garganta (dificultad para tragar o respirar). Informe inmediatamente a su médico si presenta estos síntomas.

Si observa cualquier otro efecto secundario de TRACLEER® no descrito anteriormente o le preocupa alguna de las reacciones adversas arriba descritas, consulte a su médico.

CÓMO SE DEBE CONSERVAR TRACLEER®

Mantenga TRACLEER® fuera del alcance y de la vista de los niños. Conservar los comprimidos a temperatura menor a 30°C.

Si desea más información consulte a su médico. Estas personas disponen de la información especializada detallada.

CONTENIDO DE TRACLEER®

Un comprimido recubierto de TRACLEER® contiene como principio activo bosentán 62,5 mg o 125 mg (como bosentán monohidrato), así como excipientes.

DÓNDE ESTÁ DISPONIBLE TRACLEER®?

En farmacias solo con receta médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT:*

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Elaborado por: Haupt Pharma Wülfing GmbH, Bethelner Landstrasse 18, 31028 Gronau, Alemania.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 55.028

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: 23 de agosto de 2019