

RESUMEN DE INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para usar TRACLEER de manera segura y efectiva. Consulte la información completa de prescripción para TRACLEER.

Comprimidos de TRACLEER® (bosentán), para uso oral
Comprimidos de TRACLEER® (bosentán), para suspensión oral
Aprobación inicial de los EE.UU.: 2001

ADVERTENCIA: RIESGOS DE HEPATOTOXICIDAD y TOXICIDAD EMBRIOFETAL

Consulte la información completa de prescripción para obtener detalles sobre las advertencias enmarcadas.

TRACLEER está disponible solo a través de un programa de distribución restringido llamado Programa REMS de bosentán debido a estos riesgos (5.3):

Se han informado elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) e insuficiencia hepática con TRACLEER. (5.1)

- Se deben medir las aminotransferasas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y luego mensualmente. (2.1, 5.1)
- Suspenda la administración de TRACLEER si las elevaciones de las aminotransferasas se acompañan con signos o síntomas de disfunción o lesión hepática o aumentos de bilirrubina $\geq 2 \times$ LSN. (2.4, 5.1)

Según datos en animales, es probable que TRACLEER cause defectos de nacimiento importantes si se usa durante el embarazo. (4.1, 5.2, 8.1)

- Se debe excluir el embarazo antes y durante el tratamiento. (2.1, 4.1, 8.1)
- Para evitar el embarazo, las mujeres con capacidad reproductiva deben utilizar dos métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento y durante un mes después de suspender TRACLEER. (4.1, 5.2, 8.1)

INDICACIONES Y MODO DE USO

TRACLEER es un antagonista del receptor de endotelina indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (Grupo 1 de la OMS):

- en adultos para mejorar la capacidad de ejercicio y disminuir el empeoramiento clínico. Los estudios que establecieron la efectividad incluyeron principalmente a pacientes con síntomas y etiologías de la Clase funcional II-IV de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria (60 %), HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo (21 %) y HAP asociada con cardiopatía congénita de derivaciones izquierda a derecha (18 %). (1)
- en pacientes pediátricos de 3 años en adelante con HAP idiopática o congénita para mejorar la resistencia vascular pulmonar (RVP), que se espera que cause una mejora en la capacidad de ejercicio. (1)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Pacientes mayores de 12 años: inicie con 62.5 mg por vía oral dos veces al día; para pacientes que pesen más de 40 kg, aumente a 125 mg por vía oral dos veces al día después de 4 semanas. (2.2)
- Pacientes de 12 años o menos: la dosificación se basa en el peso, consulte la Tabla 1. (2.2)

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: RIESGOS DE HEPATOTOXICIDAD Y TOXICIDAD EMBRIOFETAL

1 INDICACIONES Y MODO DE USO

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Monitoreo requerido
- 2.2 Dosis recomendada
- 2.3 Administración
- 2.4 Ajustes de dosis para elevaciones de aminotransferasas
- 2.5 Uso con ritonavir
- 2.6 Uso en pacientes con insuficiencia hepática preexistente

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

- 4.1 Embarazo
- 4.2 Uso con ciclosporina A
- 4.3 Uso con gliburida
- 4.4 Hipersensibilidad

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Hepatotoxicidad
- 5.2 Toxicidad embriofetal
- 5.3 Programa de prescripción y distribución de bosentán
- 5.4 Retención de líquidos
- 5.5 Enfermedad venooclusiva pulmonar
- 5.6 Disminución del recuento de espermatozoides
- 5.7 Disminución de hemoglobina y hematocrito

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia en poscomercialización

Comprimidos de TRACLEER® (bosentán)

- Reduzca la dosis y controle de cerca a los pacientes que desarrollen elevaciones de las aminotransferasas de más de 3 veces el límite superior de normalidad (LSN). (2.1)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

- Comprimido recubierto: 62.5 mg y 125 mg. (3)
- Comprimidos para suspensión oral: 32 mg. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Embarazo. (4.1)
- Uso con ciclosporina A. (4.2)
- Uso con gliburida. (4.3)
- Hipersensibilidad. (4.4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Retención de líquidos: puede requerir intervención. (5.4)
- Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) si se presentan signos de edema pulmonar, considere el diagnóstico de EVOP asociada y considere suspender TRACLEER. (5.5)
- Disminución del recuento de espermatozoides. (5.6)
- Disminución de la hemoglobina y el hematocrito: se deben controlar los niveles de hemoglobina después de 1 y 3 meses de tratamiento, y luego cada 3 meses a partir de entonces. (5.7)

REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas comunes (≥ 3 % más que el placebo) del comprimido recubierto son infección del tracto respiratorio y anemia. (6.1)
- Las reacciones adversas comunes (≥ 15 %) para el comprimido dispersable son las infecciones del tracto respiratorio superior y la pirexia. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen llamando al 1-800-526-7736 (1-800-JANSSEN) o a la FDA, al 1-800-FDA-1088 o visite el sitio web www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Citocromo P450: la coadministración de TRACLEER con medicamentos metabolizados por CYP2C9 y CYP3A puede aumentar la exposición a TRACLEER o al medicamento coadministrado. (4.2, 4.3, 7.1)
- Anticonceptivos hormonales: el uso de TRACLEER disminuye la exposición a los anticonceptivos y reduce su efectividad. (7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Madres en período de lactancia: elija entre la lactancia materna o TRACLEER. (8.2)

Consulte la sección 17 la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 07/2021

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Interacciones farmacológicas del Citocromo P450
- 7.2 Anticonceptivos hormonales

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática
- 8.7 Insuficiencia renal

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Hipertensión arterial pulmonar
- 14.2 Falta de beneficio en la insuficiencia cardíaca congestiva

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción no se enumeran.

ADVERTENCIA: RIESGOS DE HEPATOTOXICIDAD y TOXICIDAD EMBRIOFETAL

Debido a los riesgos de hepatotoxicidad y defectos de nacimiento, TRACLEER está disponible solo a través de un programa restringido llamado Programa REMS de bosentán. En el Programa REMS de bosentán, los prescriptores, los pacientes y las farmacias deben inscribirse en el programa [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Hepatotoxicidad

En estudios clínicos, TRACLEER causó al menos 3 veces la elevación del límite superior normal (LSN) de las aminotransferasas hepáticas (ALT y AST) en aproximadamente el 11 % de los pacientes, acompañada de bilirrubina elevada en un pequeño número de casos. Como estos cambios son un marcador de hepatotoxicidad potencialmente grave, los niveles séricos de aminotransferasas deben medirse antes de iniciar el tratamiento y luego mensualmente [consulte *Posología y forma de administración (2.4)* y *Advertencias y precauciones (5.1)*]. En el período posterior a la comercialización, en el marco de una estrecha monitorización, se notificaron casos raros de cirrosis hepática no explicada después de una terapia prolongada (>12 meses) con TRACLEER en pacientes con múltiples comorbilidades y terapias farmacológicas. También hubo informes de insuficiencia hepática. La contribución de TRACLEER en estos casos no pudo excluirse.

En al menos un caso, la presentación inicial (después de >20 meses de tratamiento) incluyeron elevaciones pronunciadas en los niveles de aminotransferasas y bilirrubina acompañadas de síntomas inespecíficos, todos los cuales se resolvieron lentamente con el tiempo después de suspender TRACLEER. Este caso refuerza la importancia del estricto cumplimiento del programa de seguimiento mensual durante el tratamiento y del algoritmo de tratamiento, que incluye la suspensión de TRACLEER con un aumento de aminotransferasas acompañado de signos o síntomas de disfunción hepática [consulte *Posología y forma de administración (2.4)*].

Las elevaciones de las aminotransferasas requieren mucha atención [consulte *Posología y forma de administración (2.4)*]. Por lo general, TRACLEER debe evitarse en pacientes con aminotransferasas elevadas (>3xLSN) al inicio del estudio porque el seguimiento de la hepatotoxicidad puede ser más difícil. Si las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas se acompañan de síntomas clínicos de hepatotoxicidad (como náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia o letargo o fatiga inusuales) o aumentos de bilirrubina $\geq 2xLSN$, se debe interrumpir el tratamiento con TRACLEER. No hay experiencia con la reintroducción de TRACLEER en estas circunstancias.

Toxicidad embriofetal

Es probable que TRACLEER cause defectos de nacimiento importantes si lo utilizan embarazadas según datos en animales [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)* y *Uso en poblaciones específicas (8.1)*]. Por tanto, debe descartarse un embarazo antes de iniciar el tratamiento con TRACLEER. Durante todo el tratamiento y durante un mes después de suspender TRACLEER, las mujeres con capacidad reproductiva deben usar dos métodos anticonceptivos confiables, a menos que la paciente tenga un dispositivo intrauterino (DIU) o ligadura de trompas, en cuyo caso no se necesita ningún otro método anticonceptivo. Los anticonceptivos hormonales, incluidos los anticonceptivos orales, inyectables, transdérmicos e implantables, no deben utilizarse como único método anticonceptivo porque pueden no ser eficaces en pacientes que reciben TRACLEER [consulte *Interacciones farmacológicas (7.2)*]. Se deben hacer pruebas de embarazo mensuales.

1. INDICACIONES Y MODO DE USO

TRACLEER está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (Grupo 1 de la OMS):

- En adultos para mejorar la capacidad de ejercicio y disminuir el empeoramiento clínico. Los estudios que establecieron la efectividad incluyeron principalmente a pacientes con síntomas y etiologías de la clase funcional II-IV de la OMS y etiologías de HAP idiopática o hereditaria (60 %), HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo (21 %) y HAP asociada con cardiopatía congénita de derivaciones izquierda a derecha (18 %) (1) [consulte *Estudios clínicos (14.1)*].
- En pacientes pediátricos de 3 años en adelante con HAP idiopática o congénita para mejorar la resistencia vascular pulmonar (RVP), que se espera que cause una mejora en la capacidad de ejercicio.

2. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**2.1 Monitoreo requerido**

Los profesionales de atención médica que prescriben TRACLEER deben inscribirse en el Programa REMS de bosentán y deben cumplir con el monitoreo requerido para minimizar los riesgos asociados con TRACLEER [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Se debe hacer una prueba de embarazo a mujeres en edad reproductiva antes del tratamiento con TRACLEER, mensualmente durante el tratamiento y un mes después de suspender TRACLEER. Solo se debe iniciar el tratamiento con TRACLEER en mujeres con capacidad reproductiva después de una prueba de embarazo negativa [consulte *Recuadro de advertencias, Contraindicaciones (4.1)*, *Advertencias y precauciones (5.3)* y *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

Se deben medir los niveles de aminotransferasas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y luego mensualmente [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

2.2 Dosis recomendada

Administre TRACLEER por vía oral siguiendo las recomendaciones posológicas de la Tabla 1. Las dosis superiores a 125 mg dos veces al día no parecieron conferir un beneficio adicional suficiente para compensar el aumento del riesgo de hepatotoxicidad.

Tabla 1: Recomendaciones posológicas

	4 semanas iniciales	Mantenimiento (después de 4 semanas)
Pacientes de >12 años y de >40 kg	62.5 mg dos veces al día	125 mg dos veces al día
Pacientes de >12 años y de <40 kg	62.5 mg dos veces al día	62.5 mg dos veces al día
Pacientes de ≤ 12 años		
≥ 4 -8 kg	16 mg dos veces al día	16 mg dos veces al día
>8-16 kg	32 mg dos veces al día	32 mg dos veces al día
>16-24 kg	48 mg dos veces al día	48 mg dos veces al día
>24-40 kg	64 mg dos veces al día	64 mg dos veces al día

2.3 Administración

Los comprimidos recubiertos con película de TRACLEER y los comprimidos para suspensión oral (comprimidos dispersables) deben administrarse por vía oral dos veces al día.

Dispersar los comprimidos para suspensión oral, o la mitad del comprimido dispersable, en una cantidad mínima de agua inmediatamente antes de la administración.

Guarde los comprimidos dispersables divididos entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F) en el blíster abierto hasta por 7 días.

2.4 Ajustes de dosis para elevaciones de aminotransferasas

Si los niveles de aminotransferasas aumentan, ajuste el plan de seguimiento y tratamiento de acuerdo con la Tabla 2.

Suspenda TRACLEER si las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas se acompañan con síntomas clínicos de hepatotoxicidad (como náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia o letargo o fatiga inusuales) o bilirrubina $\geq 2xLSN$. No hay experiencia con la reintroducción de TRACLEER en estas circunstancias.

Tabla 2: Ajuste de la dosis y monitoreo en pacientes que desarrollan elevaciones de las aminotransferasas >3xLSN

Niveles de ALT/AST	Recomendaciones de tratamiento y seguimiento
>3 y $\leq 5xLSN$	<p>Confirme con otra prueba de aminotransferasa; si se confirma,</p> <ul style="list-style-type: none"> en pacientes adultos y pediátricos de >12 años y >40 kg, reduzca la dosis diaria a 62.5 mg dos veces al día o interrumpa el tratamiento y controle los niveles de aminotransferasas al menos cada 2 semanas. Si los niveles de aminotransferasas vuelven a los valores previos al tratamiento, se puede continuar o reiniciar el tratamiento con 62.5 mg dos veces al día, con una reevaluación de los niveles de aminotransferasas en 3 días. en todos los demás pacientes pediátricos, interrumpa el tratamiento sin reducción previa de la dosis. Si los niveles de aminotransferasas vuelven a los valores previos al tratamiento, reintroduzca a la dosis utilizada antes de la interrupción del tratamiento, con una reevaluación de los niveles de aminotransferasas dentro de los 3 días.
>5 y $\leq 8xLSN$	<p>Confirme con otra prueba de aminotransferasa; si se confirma, suspenda el tratamiento y controle los niveles de aminotransferasas al menos cada 2 semanas. Una vez que los niveles de aminotransferasas vuelven a los valores previos al tratamiento,</p> <ul style="list-style-type: none"> en pacientes adultos y pediátricos >12 años y >40 kg, considere la reintroducción del tratamiento a 62.5 mg dos veces al día, con una reevaluación de los niveles de aminotransferasas dentro de los 3 días. en todos los demás pacientes pediátricos, considere la reintroducción a la dosis utilizada antes de la interrupción del tratamiento, con una reevaluación de los niveles de aminotransferasas dentro de los 3 días.
>8xLSN	<p>Detenga el tratamiento de forma permanente. No hay experiencia con la reintroducción de TRACLEER en estas circunstancias.</p>

2.5 Uso con ritonavir

Administración conjunta de TRACLEER en pacientes que están recibiendo ritonavir
En pacientes que han estado recibiendo ritonavir durante al menos 10 días, inicie TRACLEER a la dosis inicial recomendada una vez al día o día de por medio según la tolerabilidad individual [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

Administración conjunta de ritonavir en pacientes que están recibiendo TRACLEER
Suspenda el uso de TRACLEER por al menos 36 horas antes de iniciar la administración de ritonavir. Después de al menos 10 días del inicio del tratamiento con ritonavir, retome el tratamiento con TRACLEER a la dosis inicial recomendada una vez al día o día de por medio según la tolerabilidad individual [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

2.6 Uso en pacientes con insuficiencia hepática preexistente

Evite el inicio de TRACLEER en pacientes con aminotransferasas $>3 \times \text{LSN}$. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3), *Uso en poblaciones específicas* (8.6) y *Farmacología clínica* (12.3)].

3. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Comprimidos de 62.5 mg: comprimidos redondos, biconvexos, de color blanco anaranjado, grabados con la marca de identificación "62.5"

Comprimidos de 125 mg: comprimidos ovalados, biconvexos, de color blanco anaranjado, grabados con la marca de identificación "125"

Comprimidos de 32 mg para suspensión oral:

- comprimidos seccionados en cuatro partes: en forma de trébol, seccionados en cuatro partes, de color amarillo pálido a blanquecino grabados con la marca de identificación "32" en el lado opuesto a las líneas de cuatro secciones,
- comprimidos seccionados en dos partes: comprimidos redondos, de color amarillo pálido a blanquecino, seccionados en dos partes por un lado y grabados con la marca de identificación "32" en el lado opuesto.

4. CONTRAINDICACIONES

4.1 Embarazo

El uso de TRACLEER está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas. Para prevenir el embarazo, las mujeres con capacidad reproductiva deben usar dos métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento y durante un mes después de suspender TRACLEER [consulte el *Recuadro de advertencia, Advertencias y precauciones* (5.2), *Interacciones farmacológicas* (7.2) y *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

4.2 Uso con ciclosporina A

La administración conjunta de ciclosporina A y bosentán causó un marcado aumento de las concentraciones plasmáticas de bosentán. Por tanto, el uso concomitante de TRACLEER y ciclosporina A está contraindicado [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

4.3 Uso con gliburida

Se observó un mayor riesgo de elevación de las enzimas hepáticas en pacientes que recibieron gliburida concomitantemente con bosentán. Por lo tanto, la coadministración de gliburida y TRACLEER está contraindicada [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

4.4 Hipersensibilidad

TRACLEER está contraindicado en pacientes hipersensibles al bosentán o cualquier componente del producto. Las reacciones observadas incluyen sarpullido medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS), anafilaxia, erupción cutánea y angioedema [consulte *Reacciones adversas* (6.2) y *Descripción* (11)].

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hepatotoxicidad

Se observó ALT o AST $>3 \times \text{LSN}$ en el 11 % de los pacientes tratados con TRACLEER (n=658) en comparación con el 2 % de los pacientes tratados con placebo (n=280). Se observaron aumentos de tres veces en el 12 % de 95 pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) con 125 mg dos veces al día y en el 14 % de 70 pacientes con HAP con 250 mg dos veces al día. Se observaron aumentos de ocho veces en el 2 % de los pacientes con HAP con 125 mg dos veces al día y en el 7 % de los pacientes con HAP con 250 mg dos veces al día. Los aumentos de bilirrubina a $\geq 3 \times \text{LSN}$ se asociaron con aumentos de aminotransferasas en 2 de 658 (0.3 %) pacientes tratados con TRACLEER. En un análisis agrupado de cuatro estudios pediátricos realizados en HAP (n=100), se observaron elevaciones en las aminotransferasas hepáticas $\geq 3 \times \text{LSN}$ en el 2 % de pacientes. La combinación de lesión hepatocelular (aumento de las aminotransferasas de $>3 \times \text{LSN}$) y aumentos en la bilirrubina total ($\geq 2 \times \text{LSN}$) es un marcador de hepatotoxicidad potencial grave.

Las elevaciones de AST o ALT asociadas con TRACLEER dependen de la dosis, ocurren tanto al principio como al final del tratamiento, generalmente progresan lentamente, son típicamente asintomáticas y generalmente fueron reversibles después de la interrupción o el cese del tratamiento. Las elevaciones de las

aminotransferasas también pueden revertirse espontáneamente mientras se continúa el tratamiento con TRACLEER.

Los niveles de aminotransferasas hepáticas deben medirse antes del inicio del tratamiento y luego mensualmente y ajustarse el tratamiento en consecuencia [consulte *Posología y forma de administración* (2.1, 2.4)]. Suspenda TRACLEER si las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas se acompañan con síntomas clínicos de hepatotoxicidad (como náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia o letargo o fatiga inusuales) o bilirrubina $\geq 2 \times \text{LSN}$.

Evite el inicio de TRACLEER en pacientes con aminotransferasas elevadas ($>3 \times \text{LSN}$) antes del inicio del medicamento ya que la monitorización de la hepatotoxicidad en estos pacientes puede ser más difícil [consulte *Recuadro de advertencias, Posología y forma de administración* (2.6) y *Uso en poblaciones específicas* (8.6)].

En los pacientes de la Clase funcional II de la OMS, considere si los beneficios de TRACLEER son suficientes para compensar el riesgo de hepatotoxicidad, que puede impedir su uso futuro a medida que progresa la enfermedad.

5.2 Toxicidad embriofetal

Según los datos de los estudios de reproducción en animales, TRACLEER puede causar daño fetal cuando se administra a una embarazada y está contraindicado en embarazadas. Se debe informar a las mujeres con capacidad de reproducción sobre el posible riesgo para el feto. Se debe hacer una prueba de embarazo antes del tratamiento con TRACLEER, mensualmente durante el tratamiento y durante un mes después de suspender el tratamiento. Aconseje a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen dos métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con TRACLEER y durante al menos un mes después de la última dosis [consulte *Posología y forma de administración* (2) y *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].

TRACLEER solo está disponible para mujeres a través de un programa restringido conforme a una Estrategia de mitigación y evaluación de riesgos (REMS, por sus siglas en inglés) [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)].

5.3 Programa de prescripción y distribución de bosentán

Debido a los riesgos de hepatotoxicidad y defectos de nacimiento, TRACLEER está disponible solo a través de un programa restringido llamado Programa de estrategia de mitigación y evaluación de riesgos (REMS, por sus siglas en inglés) de bosentán. Como un componente de la REMS de bosentán, los prescriptores, los pacientes y las farmacias deben inscribirse en el programa [consulte el *Recuadro de advertencias, Advertencias y precauciones* (5.1, 5.2) y *Contraindicaciones* (4.1)].

Los componentes necesarios del Programa REMS de bosentán son:

- Los profesionales de atención médica que prescriben TRACLEER deben revisar los materiales educativos para prescriptores, inscribirse en el Programa REMS de bosentán y cumplir con sus requisitos.
- Los profesionales de atención médica deben (1) revisar las aminotransferasas séricas (ALT/AST) y la bilirrubina, y aceptar prescribir y monitorear estas pruebas mensualmente; y (2) para las mujeres con capacidad reproductiva, confirmar que la paciente no esté embarazada y aceptar ordenar y monitorear pruebas de embarazo mensualmente.
- Para recibir TRACLEER, todos los pacientes deben comprender los riesgos y beneficios, y completar un formulario de inscripción de pacientes.
- Las farmacias que dispensan TRACLEER deben inscribirse en el programa y aceptar cumplir con los requisitos del Programa REMS de bosentán.

Más información sobre TRACLEER y el Programa REMS de bosentán está disponible en www.BosentanREMSProgram.com o al 1-866-359-2612.

5.4 Retención de líquidos

El edema periférico es una consecuencia clínica conocida de la HAP y el empeoramiento de la HAP y también es un efecto conocido de TRACLEER y otros antagonistas de los receptores de endotelina. En los ensayos clínicos de HAP con TRACLEER, se notificaron reacciones adversas combinadas de retención de líquidos o edema en el 1.7 % (corregido con placebo) de los pacientes.

Además, ha habido numerosos informes posteriores a la comercialización de retención de líquidos en pacientes con hipertensión pulmonar que se produjeron semanas después de comenzar con TRACLEER. Los pacientes requirieron intervención con un diurético, manejo de líquidos u hospitalización por descompensación de la insuficiencia cardíaca.

Si se desarrolla una retención de líquidos clínicamente significativa, con o sin aumento de peso asociado, se debe realizar una evaluación adicional para determinar la causa, como TRACLEER o insuficiencia cardíaca subyacente, y la posible necesidad de tratamiento o suspensión de TRACLEER [consulte *Reacciones adversas* (6.1) y *Estudios clínicos* (14.2)].

5.5 Enfermedad venooclusiva pulmonar

Si se presentan signos de edema pulmonar, considere la posibilidad de enfermedad pulmonar venooclusiva asociada y considere si se debe suspender el tratamiento con TRACLEER.

5.6 Disminución del recuento de espermatozoides

Se ha observado una disminución del recuento de espermatozoides en pacientes que reciben TRACLEER. Los datos preclínicos también sugieren que TRACLEER, al igual que otros antagonistas del receptor de endotelina, puede tener un efecto adverso sobre la espermatogénesis [consulte Reacciones adversas (6.1) y Toxicología no clínica (13.1)].

5.7 Disminución de hemoglobina y hematocrito

El tratamiento con TRACLEER puede provocar una disminución de la hemoglobina y el hematocrito relacionada con la dosis. Ha habido informes posteriores a la comercialización de disminuciones en la concentración de hemoglobina y el hematocrito que han dado lugar a anemia que requiere transfusión. Se recomienda controlar las concentraciones de hemoglobina después de 1 y 3 meses, y posteriormente cada 3 meses. Si se produce una disminución marcada en la concentración de hemoglobina, se debe realizar una evaluación adicional para determinar la causa y la necesidad de un tratamiento específico [consulte Reacciones adversas (6.1)].

6. REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas importantes también se describen en otras partes del prospecto:

- Hepatotoxicidad [consulte el Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones (5.1)]
- Toxicidad embriofetal [consulte el Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones (5.2)]
- Retención de líquido [consulte Advertencias y precauciones (5.4)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Se obtuvieron datos de seguridad de TRACLEER de 13 estudios clínicos (9 controlados con placebo y 4 abiertos) en 870 pacientes adultos con HAP y otras enfermedades. Se administraron dosis de hasta 8 veces la dosis clínica recomendada actualmente (125 mg dos veces al día) durante una variedad de duraciones. La exposición a TRACLEER en estos ensayos osciló entre 1 día y 4.1 años. (n=94 por 1 año; n=61 durante 1.5 años; y n=39 durante más de 2 años). La exposición de pacientes con HAP (n=328) a TRACLEER osciló entre 1 día y 1.7 años (n=174 más de 6 meses y n=28 más de 12 meses).

Las interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos distintos a los relacionados con la hipertensión pulmonar durante los ensayos clínicos en pacientes adultos con HAP fueron más frecuentes con TRACLEER (6 %; 15/258 pacientes) que con placebo (3 %; 5/172 pacientes). En esta base de datos la única causa de interrupciones >1 % y que ocurría con más frecuencia en TRACLEER fue una función hepática anormal.

Los eventos adversos de medicamentos que ocurrieron en el ≥3 % de los pacientes tratados con TRACLEER y fueron más frecuentes con TRACLEER en ensayos controlados con placebo en HAP a dosis de 125 o 250 mg dos veces al día como se muestra en la Tabla 3:

Tabla 3: Eventos adversos* que ocurren en el ≥3 % de los pacientes tratados con TRACLEER 125-250 mg dos veces al día y más comunes con TRACLEER en estudios controlados con placebo en hipertensión arterial pulmonar

Evento adverso	TRACLEER n=258		Placebo n=172	
	N.º	%	N.º	%
Infección del tracto respiratorio**	56	22 %	30	17 %
Dolor de cabeza	39	15 %	25	14 %
Edema	28	11 %	16	9 %
Dolor en el pecho	13	5 %	8	5 %
Síncope	12	5 %	7	4 %
Rubefacción	10	4 %	5	3 %
Hipotensión	10	4 %	3	2 %
Sinusitis	9	4 %	4	2 %
Artralgia	9	4 %	3	2 %
Aminotransferasas séricas anormales	9	4 %	3	2 %
Palpitaciones	9	4 %	3	2 %
Anemia	8	3 %	-	-

Tabla 3: Eventos adversos* que ocurren en el ≥3 % de los pacientes tratados con TRACLEER 125-250 mg dos veces al día y más comunes con TRACLEER en estudios controlados con placebo en hipertensión arterial pulmonar (continuación)

* Nota: solo se incluyen los EA que comienzan desde el inicio del tratamiento hasta 1 día calendario después de la finalización del tratamiento. Todos los eventos notificados (al menos el 3 %) se incluyen excepto los que son demasiado generales para ser informativos y los que no están razonablemente asociados con el uso del medicamento porque estaban asociados con laafección que se estaba tratando o son muy comunes en la población tratada.

** Infección del tracto respiratorio combina los términos "Nasofaringitis", "Infección del tracto respiratorio superior" e "Infección del tracto respiratorio".

Datos combinados del Estudio 351, BREATHE-1 y EARLY.

Se evaluó la seguridad de TRACLEER en 119 pacientes pediátricos en estudios no controlados. El perfil de seguridad fue similar al observado en pacientes adultos con HAP.

Disminución del recuento de espermatozoides

Un estudio de seguridad multicéntrico, de un solo grupo, abierto evaluó el efecto sobre la función testicular de TRACLEER 62.5 mg dos veces al día durante 4 semanas, seguido de 125 mg dos veces al día durante 5 meses. Se inscribieron veinticinco pacientes varones con HAP de clase funcional III y IV de la OMS y recuento de espermatozoides normal al inicio del estudio. Veintitrés completaron el estudio y 2 lo interrumpieron debido a eventos adversos no relacionados con la función testicular. Hubo una disminución en el recuento de espermatozoides de al menos el 50 % en el 25 % de los pacientes después de 3 o 6 meses de tratamiento con TRACLEER. El recuento de espermatozoides se mantuvo dentro del rango normal en los 22 pacientes con datos después de 6 meses y no se observaron cambios en la morfología del espermatozoides, la motilidad del espermatozoides o los niveles hormonales. Un paciente desarrolló una marcada oligospermia a los 3 meses y el recuento de espermatozoides permaneció bajo con 2 mediciones de seguimiento durante las siguientes 6 semanas. TRACLEER se suspendió y después de 2 meses el recuento de espermatozoides había vuelto a los niveles iniciales. Con base en estos hallazgos y los datos preclínicos de los antagonistas del receptor de endotelina, no se puede excluir que los antagonistas del receptor de endotelina como TRACLEER tengan un efecto adverso sobre la espermatogénesis.

Disminución de la hemoglobina y el hematocrito

El tratamiento con TRACLEER puede provocar una disminución de la hemoglobina y el hematocrito relacionada con la dosis. Se recomienda controlar las concentraciones de hemoglobina después de 1 y 3 meses, y posteriormente cada 3 meses. Si se produce una disminución marcada en la concentración de hemoglobina, se debe realizar una evaluación adicional para determinar la causa y la necesidad de un tratamiento específico.

La disminución media general de la concentración de hemoglobina para los pacientes adultos tratados con TRACLEER fue de 0.9 g/dl (cambio al final del tratamiento). La mayor parte de esta disminución de la concentración de hemoglobina se detectó durante las primeras semanas del tratamiento con TRACLEER y los niveles de hemoglobina se estabilizaron tras 4 a 12 semanas de tratamiento con TRACLEER. En estudios controlados con placebo de todos los usos de TRACLEER, disminuciones marcadas en la hemoglobina (disminución del >15 % desde los valores iniciales que causa valores de <11 g/dl) fueron observados en el 6 % de los pacientes tratados con TRACLEER y el 3 % de los pacientes tratados con placebo. En pacientes con HAP tratados con dosis de 125 y 250 mg dos veces al día, se produjeron descensos marcados de la hemoglobina en el 3 % en comparación con el 1 % en pacientes tratados con placebo.

Una disminución en la concentración de hemoglobina en al menos 1 g/dl se observó en el 57 % de los pacientes tratados con TRACLEER en comparación con el 29 % de los pacientes tratados con placebo. En el 80 % de los pacientes cuya hemoglobina disminuyó en al menos 1 g/dl, la disminución se produjo durante las primeras 6 semanas de tratamiento con TRACLEER.

Durante el curso del tratamiento, la concentración de hemoglobina se mantuvo dentro de los límites normales en el 68 % de los pacientes tratados con TRACLEER en comparación con el 76 % de los pacientes tratados con placebo. Se desconoce la explicación del cambio en la hemoglobina, pero no parece ser una hemorragia o hemólisis.

En un análisis conjunto de pacientes pediátricos (N=100) con HAP tratados con TRACLEER, una disminución de los niveles de hemoglobina a <10 g/dl desde los valores iniciales se informó en el 11 % de los pacientes. No hubo disminución para <8 g/dl.

6.2 Experiencia en poscomercialización

Hubo varios informes posteriores a la comercialización sobre angioedema asociado con el uso de TRACLEER. El inicio de los casos notificados ocurrió dentro de un rango de 8 horas a 21 días después de comenzar la terapia. Algunos pacientes fueron tratados con un antihistamínico y sus signos de angioedema se resolvieron sin interrumpir TRACLEER.

Las siguientes reacciones adversas adicionales se informaron durante el uso de TRACLEER posterior a su aprobación. Debido a que estas reacciones adversas fueron informadas de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal de la exposición a TRACLEER.

- Cirrosis hepática inexplicable [consulte el Recuadro de advertencias]
- Insuficiencia hepática [consulte el Recuadro de advertencias]
- Hipersensibilidad, DRESS y anafilaxia [consulte Contraindicaciones (4.4)]
- Trombocitopenia
- Sarpullido
- Ictericia
- Anemia que requiere transfusión
- Neutropenia y leucopenia
- Congestión nasal

7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Interacciones farmacológicas del Citocromo P450

El bosentán es metabolizado por CYP2C9 y CYP3A. La inhibición de estas enzimas puede aumentar la concentración plasmática de bosentán [consulte Farmacocinética (12.3)]. La administración concomitante de un inhibidor de CYP2C9 (como fluconazol o amiodarona) y un inhibidor potente de CYP3A (p. ej., ketoconazol, itraconazol) o un inhibidor moderado de CYP3A (p. ej., amprenavir, eritromicina, fluconazol, diltiazem) con TRACLEER probablemente dará lugar a grandes aumentos en concentraciones plasmáticas de bosentán. No se recomienda la coadministración de estas combinaciones de un inhibidor de CYP2C9 más un inhibidor de CYP3A fuerte o moderado con TRACLEER.

El bosentán es un inductor de CYP3A y CYP2C9. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por estas dos isoenzimas disminuirán cuando se coadministra TRACLEER. El bosentán no tuvo un efecto inhibitor relevante sobre ninguna isoenzima CYP *in vitro* (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A). En consecuencia, no se espera que TRACLEER aumente las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por estas enzimas.

Figura 1. Efecto del bosentán mediado por la inducción de CYP3A sobre otros medicamentos

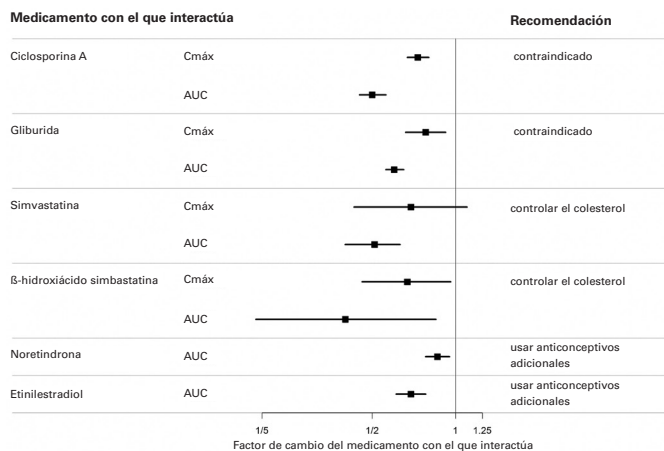
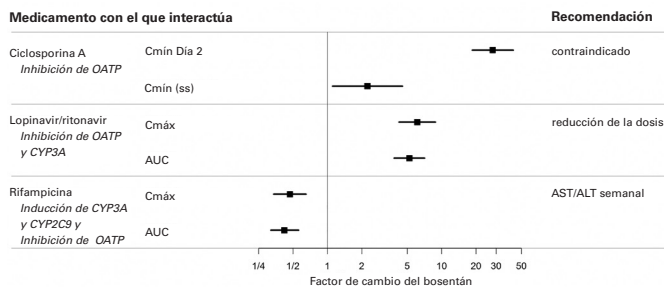


Figura 2. Efecto de otros medicamentos sobre el bosentán



7.2 Anticonceptivos hormonales

Los anticonceptivos hormonales, incluidas las formas orales, inyectables, transdérmicas e implantables, pueden no ser fiables cuando se coadministra TRACLEER. Las mujeres deben practicar métodos anticonceptivos adicionales y no depender únicamente de la anticoncepción hormonal cuando tomen TRACLEER [consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)].

Un estudio de interacción demostró que la coadministración de bosentán y un anticonceptivo hormonal oral combinado produjo una disminución promedio de los niveles de noretindrona y etinilestradiol del 14 % y 31 %, respectivamente. Sin embargo, las disminuciones en la exposición fueron de hasta un 56 % y 66 %, respectivamente, en sujetos individuales.

8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Según los datos de los estudios de reproducción en animales, TRACLEER puede causar daño fetal, incluidos defectos de nacimiento y muerte fetal, cuando se administra a una embarazada y está contraindicado durante el embarazo [consulte Contraindicaciones (4.1)]. Hay datos limitados sobre el uso de TRACLEER en embarazadas. En estudios de reproducción animal, la administración oral de bosentán a ratas preñadas al doble de la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) en una base de mg/m² causaron efectos teratogénicos en ratas, incluidas malformaciones de la cabeza, boca, cara y grandes vasos sanguíneos [consulte Datos de animales]. Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo por antecedentes estimado de defectos importantes de nacimiento y de aborto espontáneo en embarazos con reconocimiento clínico es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

El bosentán fue teratogénico en ratas a las que se les administraron dosis orales dos veces superiores a la dosis máxima recomendada para humanos (MRHD, por sus siglas en inglés) (en una base de mg/m²). En un estudio de toxicidad embriofetal en ratas, el bosentán mostró efectos teratogénicos dependientes de la dosis, incluidas malformaciones de la cabeza, boca, cara y grandes vasos sanguíneos. El bosentán aumentó la mortalidad fetal intrauterina y la mortalidad de las crías en dosis orales 2 y 10 veces la MRHD (en una base de mg/m²). Aunque no se observaron defectos de nacimiento en conejos que recibieron dosis orales de hasta el equivalente a 10.5g/día en una persona de 70 kg, las concentraciones plasmáticas del bosentán en conejos fueron inferiores a las alcanzadas en ratas. La similitud de las malformaciones inducidas por el bosentán y las observadas en ratones knockout para endotelina-1 y en animales tratados con otros antagonistas del receptor de endotelina indica que la toxicidad embriofetal es un efecto de clase de estos medicamentos.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

No hay datos sobre la presencia de bosentán en la leche materna, los efectos sobre el lactante o el efecto sobre la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves, como retención de líquidos y hepatotoxicidad, en los bebés amamantados de TRACLEER, aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con TRACLEER.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Prueba de embarazo

Se debe verificar el estado de embarazo de las mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar TRACLEER, mensualmente durante el tratamiento y un mes después de suspender el tratamiento con TRACLEER. La paciente debe comunicarse con su médico de inmediato para realizar una prueba de embarazo si el inicio de la menstruación se retrasa o se sospecha de embarazo. Si la prueba de embarazo es positiva, el médico y la paciente deben analizar los riesgos para ella, el embarazo y el feto.

Anticoncepción

Los estudios de interacción farmacológica muestran que el bosentán reduce los niveles séricos de estrógeno y progesterona en los anticonceptivos orales. Según estos hallazgos, los anticonceptivos hormonales (incluidos los anticonceptivos orales, inyectables, transdérmicos e implantables) pueden ser menos efectivos para prevenir el embarazo en pacientes que usan TRACLEER y no deben usarse como el único método anticonceptivo de una paciente [consulte Interacciones farmacológicas (7.2)]. Las mujeres con capacidad reproductiva que utilizan TRACLEER deben utilizar dos métodos anticonceptivos aceptables durante el tratamiento y durante 1 mes después del tratamiento con TRACLEER. Los pacientes pueden elegir una forma de anticoncepción altamente eficaz (dispositivos intrauterinos (DIU) o ligadura de trompas) o una combinación de métodos (método hormonal con un método de barrera o dos métodos de barrera). Si la vasectomía de una pareja es el método anticonceptivo elegido, se debe utilizar un método hormonal o de barrera junto con este método. Asesore a las pacientes sobre la planificación y prevención del embarazo, incluida la anticoncepción de emergencia, o designe asesoramiento de otro proveedor de atención médica capacitado en asesoramiento anticonceptivo [consultar Recuadro de advertencias].

Infertilidad**Hombres**

Se ha observado una disminución del recuento de espermatozoides en pacientes que reciben TRACLEER. Según estos hallazgos y los hallazgos en animales, TRACLEER puede afectar la fertilidad en machos con potencial reproductivo. No se sabe si los efectos sobre la fertilidad serían reversibles [consulte *Advertencias y precauciones* (5.6), *Reacciones adversas* (6.1) y *Toxicología no clínica* (13.1)].

8.4 Uso pediátrico

La eficacia de TRACLEER en pacientes de <18 años está respaldada por datos de un ensayo no controlado en el que 19 pacientes pediátricos fueron tratados con TRACLEER. En este estudio, las mejoras hemodinámicas cardiopulmonares fueron similares a las observadas en adultos tratados con TRACLEER [consulte *Hipertensión arterial pulmonar* (14.1)]. La seguridad en pacientes pediátricos está respaldada por datos de 100 pacientes pediátricos tratados con TRACLEER durante una mediana de 17 meses [consulte *Experiencia en estudios clínicos* (6.1) y *Hipertensión arterial pulmonar* (14.1)].

Datos de toxicidad de animales jóvenes

En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes, las ratas se trataron desde el día 4 posparto hasta la edad adulta (día 69 posparto). Después del destete se observó una disminución de los pesos corporales, pesos absolutos de los testículos y epidídimos y una reducción del número de espermatozoides en los epidídimos. No se observó ningún efecto sobre la histología de los testículos o la morfología y función de los espermatozoides. El NOAEL fue 4 veces (el día 4 posparto) y 2 veces (el día 69 posparto) la exposición terapéutica humana, respectivamente.

No se detectaron efectos sobre el desarrollo general, la función sensorial, cognitiva y reproductiva a la dosis más alta probada en ratas jóvenes, 7 veces la exposición terapéutica en niños con HAP.

8.5 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de TRACLEER no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes.

8.6 Insuficiencia hepática

Debido a que existe evidencia *in vitro* e *in vivo* de que la principal vía de excreción del bosentán es la biliar, se podría esperar que la insuficiencia hepática aumente la exposición ($C_{\text{máx}}$ y AUC) del bosentán. No se ha evaluado la farmacocinética de TRACLEER en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), las exposiciones sistémicas al bosentán y su metabolito activo aumentaron significativamente. Por lo general, TRACLEER debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. La farmacocinética de bosentán no se alteró en pacientes con deterioro leve de la función hepática (Child-Pugh Clase A) [consulte *Posología y forma de administración* (2.6), *Advertencias y precauciones* (5.1), *Farmacocinética* (12.3)].

8.7 Insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética del bosentán es pequeño y no requiere ajuste de dosis [consulte *Farmacocinética* (12.3)].

10. SOBREDOSIS

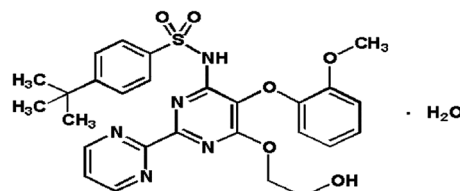
El bosentán se ha administrado en una dosis única de hasta 2400 mg en voluntarios normales, o hasta 2000 mg/día durante 2 meses en pacientes, sin mayores consecuencias clínicas. El efecto secundario más común fue dolor de cabeza de intensidad leve a moderada. En el estudio de interacción de ciclosporina A, en el que se administraron dosis de 500 y 1000 mg dos veces al día de bosentán concomitantemente con ciclosporina A, las concentraciones plasmáticas mínimas de bosentán aumentaron 30 veces, lo que causó dolor de cabeza intenso, náuseas y vómitos, pero sin eventos de efectos adversos graves. Se observaron leves disminuciones de la presión arterial y aumentos de la frecuencia cardíaca.

En el período posterior a la comercialización, se informó de una sobredosis de 10,000 mg de TRACLEER tomada por un paciente hombre adolescente. Tuvo síntomas de náuseas, vómitos, hipotensión, mareos, sudoración y visión borrosa. Se recuperó en 24 horas con asistencia de presión arterial.

Es poco probable que el bosentán se elimine eficazmente mediante diálisis debido al alto peso molecular y a la extensa unión a proteínas plasmáticas.

11. DESCRIPCIÓN

TRACLEER® es el nombre patentado del bosentán, un antagonista del receptor de endotelina que pertenece a una clase de derivados de pirimidina altamente sustituidos, sin centros quirales. Se designa químicamente como 4-tert-butil-N-[6-(2-hidroxi-etoxi)-5-(2-metoxi-fenoxi)-[2,2']-bipirimidin-4-il]-bencenosulfonamida monohidrato y tiene la siguiente fórmula estructural:



El bosentán tiene un peso molecular de 569.64 y una fórmula molecular de $C_{27}H_{29}N_5O_6S \cdot H_2O$. El bosentán es un polvo blanco a amarillento. Es poco soluble en agua (1.0 mg/100 ml) y en soluciones acuosas a pH bajo (0.1 mg/100 ml a pH 1.1 y 4.0; 0.2 mg/100 ml a pH 5.0). La solubilidad aumenta a valores de pH más altos (43 mg/100 ml a pH 7.5). En estado sólido, el bosentán es muy estable, no es higroscópico y no es sensible a la luz.

TRACLEER está disponible en comprimidos de 62.5 mg y 125 mg recubiertos para administración oral y contiene los siguientes excipientes: almidón de maíz, etilcelulosa, behenato de glicerilo, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, estearato de magnesio, povidona, almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, talco, dióxido de titanio y triacetina. Cada comprimido de 62.5 mg de TRACLEER contiene 64.54 mg de bosentán monohidrato, equivalente a 62.5 mg de bosentán anhidro. Cada comprimido de 125 mg de TRACLEER contiene 129.08 mg de bosentán monohidrato, equivalente a 125 mg de bosentán anhidro.

TRACLEER también está disponible en comprimidos de 32 mg para suspensión oral y contiene los siguientes excipientes: acesulfamo de potasio, aspartamo (E951), hidrogenofosfato de calcio anhidro, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, ácido tartárico y sabor tutti frutti. Cada comprimido dispersable contiene 1.87 mg de fenilalanina. Cada comprimido dispersable contiene 33.045 mg de bosentán monohidrato, equivalente a 32 mg de bosentán anhidro.

12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA**12.1 Mecanismo de acción**

El bosentán es un antagonista específico y competitivo de los tipos de receptores de endotelina ET_A y ET_B . El bosentán tiene una afinidad ligeramente mayor por los receptores ET_A que por los receptores ET_B . Se desconoce el impacto clínico del bloqueo dual de endotelina.

La endotelina-1 (ET-1) es una neurohormona, cuyos efectos están mediados por la unión a los receptores ET_A y ET_B en el endotelio y el músculo liso vascular. Las concentraciones de ET-1 están elevadas en el tejido plasmático y pulmonar de pacientes con HAP, lo que sugiere un papel patogénico de ET-1 en esta enfermedad.

12.3 Farmacocinética**Información general**

Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas de bosentán se alcanzan en 3 a 5 horas y la vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 5 horas en sujetos adultos sanos. La exposición al bosentán después de la administración intravenosa y oral es aproximadamente el doble en pacientes adultos con HAP que en sujetos adultos sanos.

En un estudio de biodisponibilidad relativa en adultos sanos, la concentración plasmática máxima y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo para el bosentán son en promedio 14 % y 11 %, respectivamente, menor después de la administración del comprimido oral dispersable en comparación con el comprimido recubierto.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de bosentán en voluntarios normales es aproximadamente del 50 % y no se ve afectada por los alimentos.

El bosentán está muy ligado (>98 %) a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina. El bosentán no penetra en los eritrocitos. El volumen de distribución es de aproximadamente 18 l.

Eliminación**Metabolismo**

El bosentán tiene tres metabolitos, uno de los cuales es farmacológicamente activo y puede contribuir del 10 % al 20 % del efecto del bosentán. El bosentán es un inductor de CYP2C9 y CYP3A y posiblemente también de CYP2C19. Tras múltiples dosis orales, las concentraciones plasmáticas en adultos sanos disminuyen gradualmente del 50 al 65 % de las observadas después de la administración de una sola dosis, probablemente por efecto de la autoinducción de las enzimas hepáticas metabolizantes. El estado estacionario se alcanza entre 3 y 5 días.

Excreción

El bosentán se elimina por excreción biliar después del metabolismo en el hígado. Menos del 3 % de la dosis oral administrada se recupera en la orina. La eliminación total después de una sola dosis intravenosa es de aproximadamente 4 l/h en pacientes con HAP.

Poblaciones específicas

Pediatría

La exposición plasmática media al bosentán en estado estacionario (AUC_{ss}) en pacientes pediátricos con HAP de 3 a 15 años tratados con un comprimido recubierto de 31.25, 62.5 o 125 mg (aproximadamente 2 mg/kg) dos veces al día es un 37 % menor que el observado en pacientes adultos con HAP que reciben un comprimido recubierto de 125 mg dos veces al día. Tras la administración de dosis de 4 mg/kg dos veces al día de comprimidos dispersables en pacientes con HAP de 2 a 11 años, la exposición sistémica media al bosentán en estado estacionario es similar a la observada con 2 mg/kg. La exposición media al bosentán en estos pacientes pediátricos fue aproximadamente la mitad de la exposición en pacientes adultos tratados con comprimidos recubiertos de 125 mg dos veces al día.

La exposición al bosentán a dosis de 2 mg/kg tres veces al día de comprimidos dispersables es similar a la dosis de 2 mg/kg dos veces al día en pacientes con HAP de 3 meses a 12 años de edad.

Con base en estos hallazgos, la exposición al bosentán alcanza una meseta en dosis más bajas en pacientes pediátricos que en adultos, y dosis superiores a 2 mg/kg dos veces al día no aumentan la exposición al bosentán en pacientes pediátricos.

Insuficiencia hepática

La evidencia *in vitro* e *in vivo* que muestra un extenso metabolismo hepático del bosentán sugiere que la insuficiencia hepática podría aumentar significativamente la exposición al bosentán. En un estudio que comparó 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) con 8 controles, la farmacocinética de dosis única y múltiple de bosentán no se alteró en pacientes con insuficiencia hepática leve.

En otro estudio farmacocinético pequeño (N=8), el AUC en estado estacionario del bosentán fue en promedio 4.7 veces mayor y el metabolito activo Ro 48-5033 fue 12.4 veces mayor en 5 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) y HAP asociada con hipertensión portal que en 3 pacientes con función hepática normal y HAP de otras etiologías.

No se ha evaluado la farmacocinética de TRACLEER en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) [consulte Posología y forma de administración (2.2), Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.6)].

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina 15–30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de bosentán se mantuvieron esencialmente sin cambios y las concentraciones plasmáticas de los tres metabolitos aumentaron aproximadamente el doble en comparación con los sujetos con función renal normal. Estas diferencias no parecen ser clínicamente importantes.

Interacciones farmacológicas

Ketoconazol

La coadministración de 125 mg de bosentán dos veces al día y ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A, aumentó las concentraciones plasmáticas de bosentán en aproximadamente un 100 % en voluntarios normales. No es necesario ajustar la dosis de TRACLEER, pero se debe considerar el aumento de los efectos de TRACLEER.

Warfarina

La coadministración de 500 mg de bosentán dos veces al día durante 6 días en voluntarios normales disminuyó las concentraciones plasmáticas de S-warfarina (un sustrato de CYP2C9) y R-warfarina (un sustrato de CYP3A) en 29 y 38 %, respectivamente. La experiencia clínica con la administración concomitante de TRACLEER y warfarina en pacientes con HAP no mostró cambios clínicamente relevantes en el INR o la dosis de warfarina (inicial frente al final de los estudios clínicos), y la necesidad de cambiar la dosis de warfarina durante los ensayos debido a cambios en el INR o debido a eventos adversos fue similar entre los pacientes tratados con TRACLEER y los tratados con placebo.

Digoxina, nimodipina y losartán

El bosentán no tiene interacciones farmacocinéticas significativas con digoxina y nimodipina, y losartán no tiene un efecto significativo sobre los niveles plasmáticos del bosentán.

Sildenafil

En voluntarios normales, la coadministración de dosis múltiples de 125 mg dos veces al día de bosentán y 80 mg tres veces al día de sildenafil dio como resultado una reducción de las concentraciones plasmáticas de sildenafil en un 63 % y un aumento de las concentraciones plasmáticas de bosentán en un 50 %. Los cambios en las concentraciones plasmáticas no se consideraron clínicamente relevantes y no son necesarios ajustes de dosis. Esta recomendación es válida cuando se usa sildenafil para el tratamiento de la HAP o la disfunción eréctil.

Tadalafilo

El bosentán (125 mg dos veces al día) redujo la exposición sistémica (AUC) de tadalafilo (40 mg una vez al día) en un 42 % y la $C_{máx}$ en un 27 % después de la administración conjunta de dosis múltiples. El tadalafilo no afectó la exposición (AUC y $C_{máx}$) del bosentán o sus metabolitos.

Figura 3. Efecto del bosentán mediado por la inducción de CYP sobre otros medicamentos

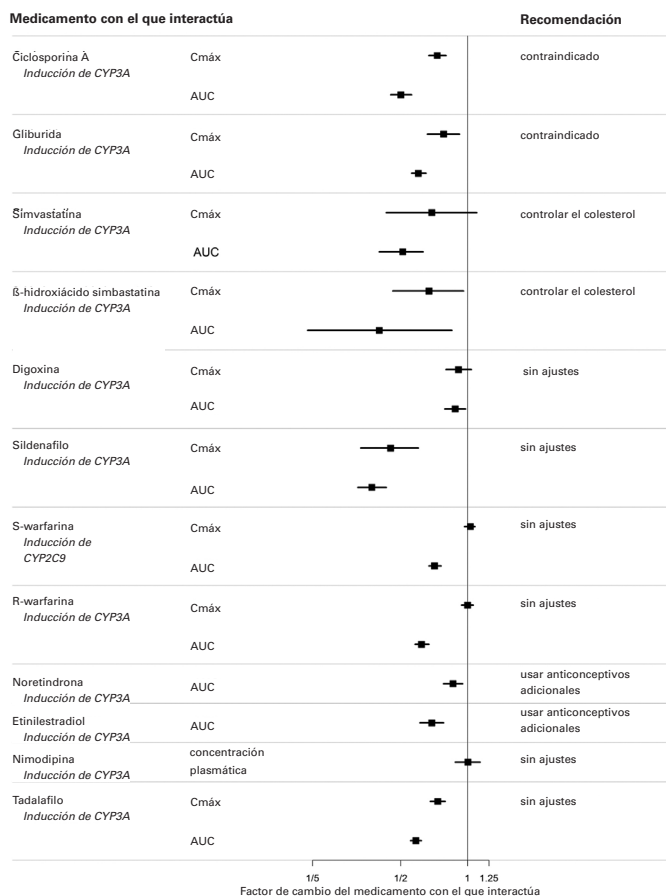
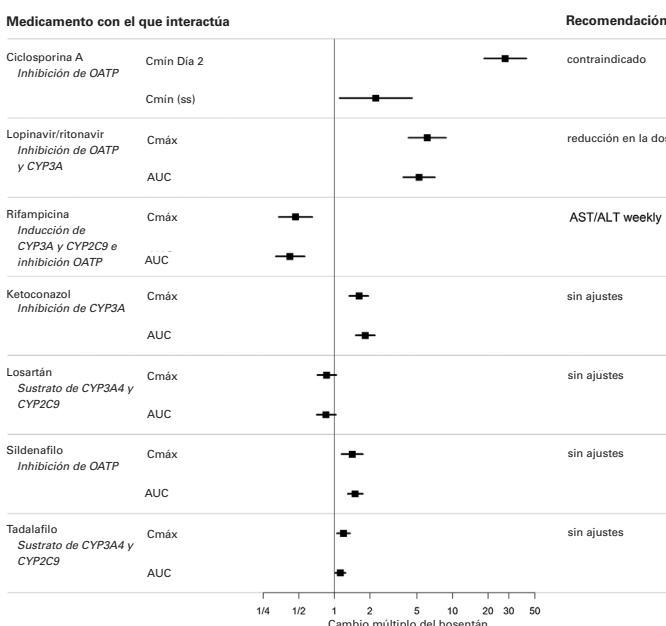


Figura 4. Efectos de otros medicamentos sobre el bosentán



13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad

Carcinogénesis y mutagénesis

Dos años de administración dietética de bosentán a ratones produjeron una mayor incidencia de adenomas y carcinomas hepatocelulares en machos en dosis tan bajas como 450 mg/kg/día (aproximadamente 8 veces la dosis humana máxima recomendada [MRHD] de 125 mg dos veces al día, en una base de mg/m²). En el mismo estudio, dosis superiores a 2000 mg/kg/día (aproximadamente 32 veces la MRHD) se asociaron con una mayor incidencia de adenomas de colon tanto en machos como en hembras. En ratas, la administración dietética de

bosentán durante dos años se asoció con una mayor incidencia de astrocitomas cerebrales en machos en dosis tan bajas como 500 mg/kg/día (aproximadamente 16 veces la MRHD). En una batería completa de pruebas *in vitro* (el ensayo de mutagénesis microbiana, el ensayo de síntesis de ADN no programado, el ensayo de mutagénesis de células de mamífero V-79 y el ensayo de linfocitos humanos) y un ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo*, no hubo evidencia de ningún mutágeno o actividad clastogénica del bosentán.

Deterioro de la fertilidad/función testicular

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

El tratamiento con bosentán a dosis orales de hasta 1500 mg/kg/día (50 veces la MRHD en una base de mg/m²) o dosis intravenosas hasta 40 mg/kg/día no tuvo efectos sobre el recuento de espermatozoides, la motilidad de los espermatozoides, el rendimiento de apareamiento o la fertilidad en ratas macho y hembra. Se observó una mayor incidencia de atrofia tubular testicular en ratas que recibieron bosentán por vía oral en dosis tan bajas como 125 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la MRHD y las dosis más bajas probadas) durante dos años, pero no en dosis tan altas como 1500 mg/kg/día (aproximadamente 50 veces la MRHD) durante 6 meses. Los efectos sobre el recuento y la motilidad de los espermatozoides se evaluaron solo en los estudios de fertilidad de duración mucho más corta en los que los machos habían estado expuestos al medicamento durante 4 a 6 semanas. No se observó una mayor incidencia de atrofia tubular en ratones tratados durante 2 años con dosis de hasta 4500 mg/kg/día (aproximadamente 75 veces la MRHD) o en perros tratados hasta 12 meses con dosis de hasta 500 mg/kg/día (aproximadamente 50 veces la MRHD).

14. ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Hipertensión arterial pulmonar

Clase funcional III-IV de la OMS

Se realizaron dos ensayos aleatorizados, doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo en 32 y 213 pacientes. El estudio más grande (BREATHE-1) comparó 2 dosis (125 mg dos veces al día y 250 mg dos veces al día) de TRACLEER con placebo. El estudio más pequeño (Estudio 351) comparó 125 mg dos veces al día con placebo. Los pacientes tenían HAP grave (Clase funcional III-IV de la OMS): HAP idiopática o hereditaria (72 %) o HAP asociada con esclerodermia u otras enfermedades del tejido conectivo (21 %), o con enfermedades autoinmunes (7 %). No hubo pacientes con HAP asociada a otras afecciones como la enfermedad por VIH o la embolia pulmonar recurrente.

En ambos estudios, se agregó TRACLEER o placebo al tratamiento actual de los pacientes, que podría haber incluido una combinación de digoxina, anticoagulantes, diuréticos y vasodilatadores (p. ej., bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la ECA), pero no epoprostenol. TRACLEER se administró a una dosis de 62.5 mg dos veces al día durante 4 semanas y luego a 125 mg dos veces al día o 250 mg dos veces al día durante 12 (BREATHE-1) u 8 (Estudio 351) semanas adicionales. El criterio de valoración principal del estudio fue la distancia de caminata de 6 minutos. Además, se evaluaron los síntomas y el estado funcional. Las mediciones hemodinámicas se realizaron a las 12 semanas en el Estudio 351.

La edad media fue de unos 49 años. Aproximadamente el 80 % de los pacientes eran mujeres y aproximadamente el 80 % eran caucásicos. Los pacientes habían tenido un diagnóstico de hipertensión pulmonar durante una media de 2.4 años.

Capacidad de ejercicio submáxima

Los resultados de la distancia de caminata de 6 minutos a los 3 meses (Estudio 351) o 4 meses (BREATHE-1) se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4: Efectos de TRACLEER en la distancia de caminata de 6 minutos

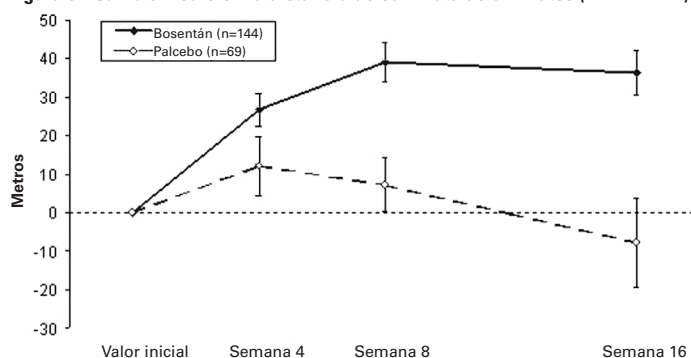
	BREATHE-1			Estudio 351	
	125 mg de TRACLEER dos veces al día (n=74)	250 mg de TRACLEER dos veces al día (n=70)	Placebo (n=69)	125 mg de TRACLEER dos veces al día (n=21)	Placebo (n=11)
Valores iniciales	326 ± 73	333 ± 75	344 ± 76	360 ± 86	355 ± 82
Criterio de valoración	353 ± 115	379 ± 101	336 ± 129	431 ± 66	350 ± 147
Cambio desde los valores iniciales	27 ± 75	46 ± 62	-8 ± 96	70 ± 56	-6 ± 121
Placebo – restado	35 (a)	54 (b)		76 (c)	

Distancia en metros: media ± desviación estándar. Los cambios son en la semana 16 para BREATHE-1 y en la semana 12 para el Estudio 351.

(a)p = 0.01; por Wilcoxon; (b)p = 0.0001; por Wilcoxon; (c)p = 0.02; por la prueba t de Student.

En ambos ensayos, el tratamiento con TRACLEER causó un aumento significativo en la capacidad de ejercicio. La mejora en la distancia recorrida fue evidente después de 1 mes de tratamiento (con 62.5 mg dos veces al día) y se desarrolló por completo aproximadamente a los 2 meses de tratamiento (Figura 5). Se mantuvo durante un máximo de 7 meses de tratamiento doble ciego. La distancia recorrida fue algo mayor con 250 mg dos veces al día, pero el potencial de aumento de la hepatotoxicidad hace que no se recomiende esta dosis [consulte Posología y forma de administración (2.1)]. No hubo diferencias aparentes en los efectos del tratamiento sobre la distancia recorrida entre los subgrupos analizados por factores demográficos, la gravedad de la enfermedad al inicio o la etiología de la enfermedad, pero los estudios tenían poco poder para detectar tales diferencias.

Figura 5. Cambio medio en la distancia de caminata de 6 minutos (BREATHE-1)



Cambio desde los valores iniciales en la distancia de caminata de 6 minutos desde el inicio de la terapia hasta la semana 16 en los grupos de placebo y TRACLEER combinado (125 mg dos veces al día y 250 mg dos veces al día). Los valores se expresan como media ± error estándar de la media.

Cambios hemodinámicos

Los parámetros hemodinámicos invasivos se evaluaron en el Estudio 351. El tratamiento con TRACLEER produjo un aumento significativo del índice cardíaco (IC) asociado con una reducción significativa de la presión de la arteria pulmonar (PAP), la resistencia vascular pulmonar (RVP) y la presión media de la aurícula derecha (PAD) (Tabla 5).

Se desconoce la relación entre los efectos hemodinámicos y las mejoras en la distancia de caminata de 6 minutos.

Tabla 5: Cambio desde el valor inicial hasta la Semana 12: parámetros hemodinámicos

	125 mg de TRACLEER dos veces al día	Placebo
CI (l/min/m²)	n=20	n=10
Valores iniciales	2.35 ± 0.73	2.48 ± 1.03
Cambio absoluto	0.50 ± 0.46	-0.52 ± 0.48
Efecto del tratamiento		1.02 ^(a)
PAP media (mmHg)	n=20	n=10
Valores iniciales	53.7 ± 13.4	55.7 ± 10.5
Cambio absoluto	-1.6 ± 5.1	5.1 ± 8.8
Efecto del tratamiento		-6.7 ^(b)
RVP (din. • seg • cm⁻⁵)	n=19	n=10
Valores iniciales	896 ± 425	942 ± 430
Cambio absoluto	-223 ± 245	191 ± 235
Efecto del tratamiento		-415 ^(a)
PAD media (mmHg)	n=19	n=10
Valores iniciales	9.7 ± 5.6	9.9 ± 4.1
Cambio absoluto	-1.3 ± 4.1	4.9 ± 4.6
Efecto del tratamiento		-6.2 ^(a)

Los valores mostrados son medias ± DE.

(a)p < 0.001; (b)p < 0.02.

Síntomas y estado funcional

Los síntomas de HAP se evaluaron mediante la puntuación de disnea de Borg, la clase funcional de la OMS y la tasa de "empeoramiento clínico". El empeoramiento clínico se evaluó como la suma de las muertes, las hospitalizaciones por HAP,

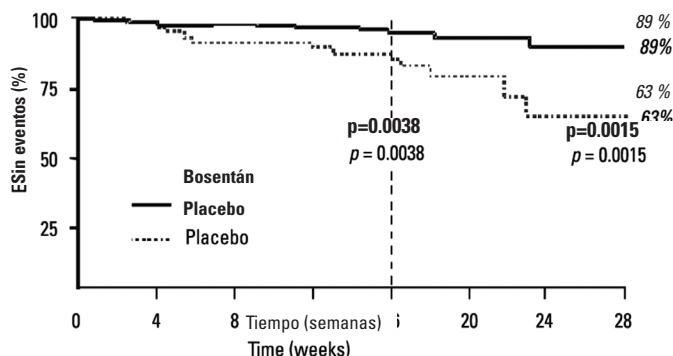
la interrupción del tratamiento por HAP y la necesidad de epoprostenol. Hubo una reducción significativa de la disnea durante las pruebas de marcha (puntuación de disnea de Borg) y una mejora significativa en la clase funcional de la OMS en los pacientes tratados con TRACLEER. Hubo una reducción significativa en la tasa de empeoramiento clínico (Tabla 6 y Figura 6). La Figura 6 muestra la prueba de rango logarítmico que refleja un empeoramiento clínico durante 28 semanas.

Tabla 6: Incidencia de empeoramiento clínico, población con intención de tratamiento

	BREATHE-1		Estudio 351	
	125/250 mg de TRACLEER dos veces al día (n=144)	Placebo (n=69)	125 mg de TRACLEER dos veces al día (n=21)	Placebo (n=11)
Pacientes con empeoramiento clínico [n (%)]	9 (6 %) (a)	14 (20 %)	0 (0 %) (b)	3 (27 %)
Fallecimiento	1 (1 %)	2 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Hospitalización por HAP	6 (4 %)	9 (13 %)	0 (0 %)	3 (27 %)
Interrupción por empeoramiento de la HAP	5 (3 %)	6 (9 %)	0 (0 %)	3 (27 %)
Recepción de epoprostenol (c)	4 (3 %)	3 (4 %)	0 (0 %)	3 (27 %)

Nota: los pacientes pueden haber tenido más de un motivo de empeoramiento clínico.
 (a) p=0.0015 frente a placebo mediante la prueba de rango logarítmico. No hubo diferencias relevantes entre los grupos de 125 mg y 250 mg dos veces al día.
 (b) p=0.033 frente a placebo por la prueba exacta de Fisher.
 (c) La recepción de epoprostenol siempre fue consecuencia del empeoramiento clínico.

Figura 6. Tiempo hasta el empeoramiento clínico (BREATHE-1)



Tiempo desde la aleatorización hasta el empeoramiento clínico con la estimación de Kaplan-Meier de las proporciones de fracasos en BREATHE-1. Todos los pacientes (n=144 en el grupo TRACLEER y n=69 en el grupo placebo) participó en las primeras 16 semanas del estudio. Un subconjunto de esta población (n=35 en el grupo TRACLEER y 13 en el grupo placebo) continuaron la terapia doble ciego hasta por 28 semanas.

Clase funcional II de la OMS

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, 185 pacientes con HAP levemente sintomática con Clase funcional II de la OMS (valor de inicio medio de distancia de caminata de 6 minutos de 443 metros) recibieron 62.5 mg de TRACLEER dos veces al día durante 4 semanas seguidas de 125 mg dos veces al día (n=93) o placebo (n=92) durante 6 meses. Los pacientes inscritos no habían recibido tratamiento previo (n=156) o con una dosis estable de sildenafil (n=29). Los criterios de valoración coprimarios fueron el cambio desde el inicio hasta el mes 6 en la RVP y la distancia de caminata de 6 minutos. El tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico (evaluado como la suma de la muerte, la hospitalización por complicaciones de la HAP o la progresión sintomática de la HAP), el índice de disnea de Borg, el cambio en la clase funcional de la OMS y la hemodinámica se evaluaron como criterios de valoración secundarios.

En comparación con el placebo, el tratamiento con TRACLEER se asoció con una menor incidencia de empeoramiento de al menos una clase funcional (3 % de TRACLEER frente al 13 % de placebo, p=0.03) y mejoría de las variables hemodinámicas (RVP, mPAP, RPT, índice cardíaco y SVO₂; p <0.05). El aumento medio de +19 m (+14 m mediana) en la distancia de caminata de 6 minutos con TRACLEER frente a placebo no fue significativo (p=0.08). Hubo un retraso significativo en el tiempo hasta el empeoramiento clínico (visto por primera vez principalmente como progresión sintomática de la HAP) con TRACLEER en comparación con placebo (cociente de riesgo 0.2, p=0.01). Los hallazgos fueron consistentes en los estratos con o sin tratamiento con sildenafil al inicio del estudio.

Tratamiento de la HAP a largo plazo

Seguimiento a largo plazo de pacientes con HAP de Clase III y IV que fueron tratados con TRACLEER en extensiones de ensayos abiertos (N=235) mostró que el 93 % y el 84 % de los pacientes seguían vivos 1 y 2 años, respectivamente, después del inicio del tratamiento.

Estas observaciones no controladas no permiten la comparación con un grupo al que no se le administró TRACLEER y no se pueden utilizar para determinar el efecto a largo plazo de TRACLEER sobre la mortalidad.

Estudios pediátricos

La eficacia del bosentán se evaluó en un estudio abierto y no controlado en 19 pacientes pediátricos con HAP de 3 a 15 años de edad. Los pacientes tenían hipertensión pulmonar primaria (n=10) o HAP relacionada con cardiopatías congénitas (9 pacientes) y tenían clase funcional II de la OMS (n=15, 79 %) o clase III (n=4; 21 %) en la línea de base. A los pacientes se les administró bosentán a aproximadamente 2 mg/kg dos veces al día (dosis ajustada al peso corporal, correspondiente a la dosis recomendada para adultos) [consulte Posología y forma de administración (2.1)] durante 12 semanas. La mitad de los pacientes de cada grupo ya estaban siendo tratados con epoprostenol intravenoso y la dosis de epoprostenol se mantuvo constante durante la duración del estudio.

La hemodinámica se midió en 17 pacientes (Tabla 7). La disminución media de RVP fue de 389 din·seg·cm⁻⁵, que fue similar al efecto observado en adultos. Las mejoras hemodinámicas desde el inicio fueron similares con o sin la coadministración de epoprostenol.

Tabla 7: Cambio desde el valor inicial hasta la Semana 12: parámetros hemodinámicos

	2 mg/kg de TRACLEER dos veces al día
CI (l/min/m²)	n=17
Valores iniciales	4.0 ± 1.5
Cambio absoluto	0.5 ± 1.4
PAP media (mmHg)	n=18
Valores iniciales	60 ± 18
Cambio absoluto	-8 ± 9
RVP (din·seg·cm⁻⁵)	n=17
Valores iniciales	1195 ± 755
Cambio absoluto	-389 ± 616
PAD media (mmHg)	n=18
Valores iniciales	6.1 ± 2.7
Cambio absoluto	-0.5 ± 2.3

Los valores mostrados son medias ± DE.

Hipertensión arterial pulmonar en adultos relacionada con cardiopatía congénita con derivaciones de izquierda a derecha

Un pequeño estudio (N=54) y su extensión abierta (N=37) de hasta 40 semanas en pacientes adultos con fisiología de Eisenmenger demostraron efectos de TRACLEER sobre el ejercicio y la seguridad que fueron similares a los observados en otros ensayos en pacientes con HAP (Grupo 1 de la OMS).

14.2 Falta de beneficio en la insuficiencia cardíaca congestiva

TRACLEER no es eficaz en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva con disfunción ventricular izquierda. En un par de estudios, 1613 sujetos con insuficiencia cardíaca de Clase III-IV de la NYHA, fracción de eyección del ventrículo izquierdo del <35 %, tratados con diuréticos, inhibidores de la ECA y otras terapias, se asignaron al azar a placebo o TRACLEER (62.5 mg dos veces al día titulados según la tolerancia a 125 mg dos veces al día) y se les hizo un seguimiento de hasta 70 semanas. El uso de TRACLEER no se asoció con ningún beneficio en la evaluación global del paciente (el criterios de valoración primario) o la mortalidad. Sin embargo, las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca fueron más comunes durante las primeras 4 a 8 semanas después de que se inició el tratamiento con TRACLEER. En un ensayo controlado con placebo de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica grave, hubo una mayor incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva asociada con aumento de peso y aumento del edema de la pierna durante las primeras 4 a 8 semanas de tratamiento con TRACLEER. Los pacientes requirieron intervención con un diurético, manejo de líquidos u hospitalización por descompensación de la insuficiencia cardíaca.

16. PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Comprimidos recubiertos, de **62.5 mg**, redondos, biconvexos, de color blanco anaranjado, grabados con la marca de identificación "62.5", empaquetados en un frasco de polietileno de alta densidad blanco con una tapa de polipropileno blanco a prueba de niños o en tiras de blíster de aluminio para dosificación unitaria hospitalaria.

NDC 66215-101-06: frasco que contiene 60 comprimidos.

NDC 66215-101-03: caja de 30 comprimidos en 10 blísteres de 3 comprimidos.

Comprimidos recubiertos, de **125 mg**, ovalados, biconvexos, de color blanco anaranjado, grabados con la marca de identificación "125", empaquetados en un frasco de polietileno de alta densidad blanco con una tapa de polipropileno blanco a prueba de niños o en tiras de blíster de aluminio para dosificación unitaria hospitalaria.

NDC 66215-102-06: frasco que contiene 60 comprimidos.

NDC 66215-102-03: caja de 30 comprimidos en 10 blísteres de 3 comprimidos.

Comprimidos de **32 mg** para suspensión oral, de color amarillo pálido a blanquecino, con forma de trébol seccionados en cuatro partes en una de las caras y en la otra tiene grabado "32", empaquetados a prueba de niños en blíster de aluminio desplegable con presión.

NDC 66215-103-56: caja de 56 comprimidos para suspensión oral en 4 blísteres de 14 comprimidos.

NDC 66215-103-14: blíster de 14 comprimidos para suspensión oral.

Comprimidos de **32 mg** para suspensión oral, de color amarillo pálido a blanquecino, redondos, seccionados en dos partes en una de las caras y grabados con la marca de identificación "32" en el lado opuesto, empaquetados a prueba de niños en blíster de aluminio/aluminio desplegable con presión.

NDC 66215-232-56: caja de 56 comprimidos para suspensión oral en 4 blísteres de 14 comprimidos.

NDC 66215-232-14: blíster de 14 comprimidos para suspensión oral.

Almacenar entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F). Se permiten variaciones de entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada de la USP]. Estas temperaturas de almacenamiento se aplican tanto a comprimidos recubiertos como a comprimidos dispersables. Los comprimidos dispersables divididos deben almacenarse en las mismas condiciones y usarse dentro de los 7 días. Los comprimidos pueden devolverse al blíster abierto y almacenarse allí fuera del alcance de los niños hasta por 7 días.

Mantener fuera del alcance de los niños.

17. INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Acceso restringido

Informe al paciente que TRACLEER solo está disponible a través de un programa de acceso restringido llamado Programa REMS de bosentán.

Como componente de REMS de bosentán, quienes recetan el medicamento deben revisar el contenido de la Guía del medicamento de TRACLEER con el paciente antes de iniciar TRACLEER.

Indique a los pacientes que los riesgos asociados con TRACLEER incluyen:

- **Hepatotoxicidad**

Hable con el paciente sobre la necesidad de medir mensualmente las aminotransferasas séricas.

- **Toxicidad embriofetal**

Informe y aconseje a las pacientes con capacidad reproductiva sobre la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con TRACLEER y durante un mes después de la interrupción del tratamiento. Las mujeres con capacidad reproductiva deben hacerse pruebas de embarazo mensuales y deben utilizar dos métodos anticonceptivos confiables diferentes mientras toman TRACLEER y durante un mes después de suspender TRACLEER [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Las mujeres que tienen dispositivos intrauterinos (DIU) o esterilización de trompas pueden usar estos métodos anticonceptivos solos. Se debe indicar a las pacientes que se comuniquen inmediatamente con su médico si sospechan que pueden estar embarazadas. Las pacientes deben buscar asesoramiento adicional sobre anticoncepción de un ginecólogo o un experto similar según sea necesario.

Se debe informar y aconsejar a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el uso de anticonceptivos de emergencia en caso de relaciones sexuales sin protección o falla anticonceptiva.

Aconseje a las mujeres prepúberes que informen inmediatamente a su médico de cualquier cambio en su estado reproductivo.

Aconseje a las pacientes que se comuniquen con su ginecólogo o proveedor de atención médica si desean cambiar la forma de control de la natalidad que se usa para asegurarse de que se seleccione otra forma aceptable de control de la natalidad.

Informe al paciente que TRACLEER está disponible solo en farmacias certificadas que están inscritas en el Programa REMS de bosentán.

Los pacientes deben firmar el formulario de inscripción de pacientes del Programa REMS de bosentán para confirmar que comprenden los riesgos de TRACLEER.

- **Lactancia**

Se debe informar a las mujeres que no deben amamantar durante el tratamiento con TRACLEER [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

- **Infertilidad**

Se debe aconsejar a los hombres con potencial reproductivo que TRACLEER puede afectar la fertilidad [consulte *Advertencias y precauciones (5.6)*, *Reacciones adversas (6.1)*, *Uso en poblaciones específicas (8.3)* y *Toxicología no clínica (13.1)*].

- **Fenilcetonúricos**

Los comprimidos dispersables de TRACLEER contienen fenilalanina, un componente del aspartamo. Cada comprimido dispersable contiene 1.87 mg de fenilalanina.

Otros riesgos asociados con TRACLEER

Informe a los pacientes que los riesgos asociados con TRACLEER también incluyen los siguientes:

- Disminución de la hemoglobina y el hematocrito. Informe a los pacientes sobre la importancia de las pruebas de hemoglobina.
- Disminución del recuento de espermatozoides.
- Retención de líquidos.

Consideraciones de administración

Informe a los pacientes que los comprimidos dispersables de TRACLEER no deben dividirse en cuartos.

Fabricado para:

Actelion Pharmaceuticals US, Inc.
una compañía de Janssen Pharmaceutical
South San Francisco, CA 94080, USA

© 2001 - 2019 Actelion Pharmaceuticals US, Inc.

JN20210120

**Guía del medicamento
TRACLEER® (TRA-KLEER)
(BOSENTÁN)
COMPRIMIDOS**

Consulte la Guía del medicamento que viene con TRACLEER antes de comenzar la administración y cada vez que le renuevan la receta. Es posible que este material contenga información nueva. Esta Guía de medicamento no reemplaza la consulta con su proveedor de atención médica acerca de su afección médica o su tratamiento.

¿Qué es lo más importante que debo saber sobre TRACLEER?

TRACLEER solo está disponible a través del Programa REMS de bosentán. Antes de comenzar a tomar TRACLEER, debe leer y aceptar todas las instrucciones del Programa REMS de bosentán.

TRACLEER puede ocasionar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

Daño hepático.

- Es posible que el daño hepático no cause síntomas al principio. Solo un análisis de sangre puede mostrar si tiene daño hepático temprano. Debe hacerse un análisis de sangre para comprobar su función hepática antes de comenzar el tratamiento con TRACLEER y cada mes después de eso. Su proveedor de atención médica ordenará estas pruebas. Los análisis de sangre regulares son importantes porque ayudarán a su proveedor de atención médica a ajustar o suspender su tratamiento antes de que haya un daño permanente.
- Informe a su proveedor de atención médica si ha tenido problemas hepáticos, incluidos problemas hepáticos mientras tomaba otros medicamentos. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de estos síntomas de problemas hepáticos mientras toma TRACLEER:
 - náuseas
 - vómitos
 - fiebre
 - cansancio inusual
 - dolor en el área del estómago (abdominal)
 - color amarillo de la piel o de la esclerótica (parte blanca) de los ojos (ictericia)

Defectos de nacimiento graves.

- **TRACLEER puede causar defectos de nacimiento graves si se toma durante el embarazo. No debe estar embarazada cuando empiece a tomar TRACLEER o durante el tratamiento con TRACLEER. Los defectos de nacimiento graves de TRACLEER pueden ocurrir al principio del embarazo. Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben tener una prueba de embarazo negativa antes de comenzar el tratamiento con TRACLEER, cada mes durante el tratamiento con TRACLEER y 1 mes después de suspender TRACLEER.**
 - Hable con su proveedor de atención médica sobre su ciclo menstrual. Su proveedor de atención médica decidirá cuándo realizar la prueba de embarazo y ordenará una prueba de embarazo según su ciclo menstrual.
 - Las mujeres que **pueden** quedar embarazadas son mujeres que:
 - han entrado en la pubertad, incluso si no han comenzado su período menstrual; **y**
 - tienen un útero; **y**
 - no han pasado por la menopausia. La menopausia significa que no ha tenido un período menstrual durante al menos 12 meses por razones naturales, o que le han extirpado los ovarios.
 - Las mujeres que **no pueden** quedar embarazadas son mujeres que:
 - aún no han entrado en la pubertad; **o**
 - no tienen útero; **o**
 - han pasado por la menopausia. La menopausia significa que no ha tenido un período menstrual durante al menos 12 meses por razones naturales, o que le han extirpado los ovarios; **o**
 - son infértiles por otras razones médicas y esta infertilidad es permanente y no se puede revertir.

¿Qué es lo más importante que debo saber sobre TRACLEER? (continuación)

o **Las mujeres que pueden quedar embarazadas deben usar dos métodos anticonceptivos aceptables durante el tratamiento con TRACLEER y durante un mes después de suspender TRACLEER porque es posible que el medicamento todavía esté en el cuerpo.**

- Si han tenido una ligadura de trompas o tiene un DIU (dispositivo intrauterino), estos métodos se pueden usar solos y no se necesita ningún otro método anticonceptivo.
- Hable con su proveedor de atención médica o ginecólogo (un médico que se especializa en reproducción femenina) para conocer las opciones de métodos anticonceptivos aceptables que puede usar para prevenir el embarazo durante el tratamiento con TRACLEER.
- Si decide que desea cambiar el método anticonceptivo que usa, hable con su proveedor de atención médica o ginecólogo para asegurarse de elegir otro método anticonceptivo aceptable.

Consulte el siguiente cuadro para conocer las opciones anticonceptivas aceptables durante el tratamiento con TRACLEER.

- o **No tenga relaciones sexuales sin protección. Hable con su proveedor de atención médica o farmacéutico de inmediato si tiene relaciones sexuales sin protección o si cree que su método anticonceptivo ha fallado. Su proveedor de atención médica puede hablar con usted sobre el uso de métodos anticonceptivos de emergencia.**
- o **Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si no tuvo su periodo menstrual o si cree que puede estar embarazada.**

Si usted es padre/madre o la persona encargada del cuidado de una niña que comenzó a tomar TRACLEER antes de llegar a la pubertad, debe controlar a su hija con regularidad para ver si está desarrollando signos de pubertad. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si nota que está desarrollando botones mamarios o vello púbico. Su proveedor de atención médica debe decidir si su hija ha alcanzado la pubertad. **Su hija puede llegar a la pubertad antes de tener su primer período menstrual.**

Opciones de control de la natalidad aceptables

Opción 1	Opción 2	Opción 3	Opción 4
Un método de esta lista:	Un método de esta lista:	Un método de esta lista:	Un método de esta lista:
Dispositivo intrauterino estándar (DIU de cobre T 380A) Sistema intrauterino (SIU LNg 20: SIU de progesterona) Ligadura de trompas	Anticonceptivos orales de estrógeno y progesterona ("la píldora") Parche transdérmico de estrógeno y progesterona Anillo vaginal Inyección de progesterona Implante de progesterona	Diafragma con espermicida Capuchón cervical con espermicida	Vasectomía de la pareja
	MÁS un método de esta lista:	MÁS un método de esta lista:	MÁS un método de esta lista:
	Condón masculino Diafragma con espermicida Capuchón cervical con espermicida	Condón masculino	Condón masculino Diafragma con espermicida Capuchón cervical con espermicida Anticonceptivos orales de estrógeno y progesterona ("la píldora") Parche transdérmico de estrógeno y progesterona Anillo vaginal Inyección de progesterona Implante de progesterona

Los comprimidos dispersables de TRACLEER 32 mg contienen aspartamo. Fenilcetonúricos: contiene 1.87 mg de fenilalanina por comprimido dispersable de 32 mg.

Consulte "¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TRACLEER?" para obtener más información acerca de los efectos secundarios.

¿Qué es TRACLEER?

TRACLEER es un medicamento recetado que se usa para tratar a personas con ciertos tipos de hipertensión arterial pulmonar (HAP), que es la presión arterial alta en los vasos de los pulmones.

TRACLEER puede mejorar su capacidad para hacer ejercicio y puede retrasar el empeoramiento de su condición física y sus síntomas. TRACLEER reduce la presión arterial alta en sus pulmones y permite que el corazón bombee sangre de manera más eficiente.

TRACLEER únicamente:

Es recetado por proveedores de atención médica que están inscritos en el Programa REMS de bosentán.

Está disponible para personas que comprenden y aceptan inscribirse en el Programa REMS de bosentán.

¿Quién no debería tomar TRACLEER?

No tome TRACLEER si:

- **está embarazada, planea quedar embarazada o queda embarazada durante el tratamiento con TRACLEER. TRACLEER puede causar defectos de nacimiento graves.** Todas las mujeres deben leer la sección de **defectos de nacimiento de “¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre TRACLEER?”**
- toma alguno de estos medicamentos:
 - ciclosporina A utilizada para tratar la psoriasis y la artritis reumatoide, y para prevenir el rechazo de trasplantes de corazón, hígado y riñón;
 - gliburida utilizada para tratar la diabetes.
- es alérgico al bosentán o a cualquiera de los ingredientes de TRACLEER. Consulte el final de esta Guía del medicamento para ver la lista completa de ingredientes en TRACLEER. Si tiene sarpullido, urticaria o se le hinchan los labios después de tomar TRACLEER, puede ser un signo de alergia. Debe dejar de tomar su TRACLEER y hablar con su proveedor de atención médica.

¿Qué debo informarle a mi proveedor de atención médica antes de tomar TRACLEER?

Es posible que TRACLEER no sea adecuado para usted. **Informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluso si:**

- **tiene problemas hepáticos.**
- **está amamantando o planea amamantar.** Se desconoce si TRACLEER pasa a la leche materna. Usted y su proveedor de atención médica deberán decidir si tomará TRACLEER o amamantará. No debe hacer ambas cosas.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos naturales. TRACLEER y otros medicamentos pueden interferir entre sí y provocar efectos secundarios. En particular, informe a su médico si está tomando:

- anticonceptivos a base de hormonas, como píldoras, inyecciones, parches e implantes. Estos métodos anticonceptivos pueden no funcionar tan bien cuando se toman con TRACLEER.
- simvastatina u otros medicamentos “-estatina” utilizados para reducir el colesterol.
- rifampicina utilizada para la tuberculosis.
- ketoconazol, fluconazol, itraconazol o voriconazol utilizados para las infecciones por hongos.
- warfarina sódica utilizada para prevenir la formación de coágulos sanguíneos.
- ritonavir utilizado para tratar el VIH.

Puede haber más de un medicamento de marca. Consulte a su proveedor de atención médica si no está seguro de si su medicamento figura en la lista anterior.

Conozca los medicamentos que toma. Haga una lista de estos y muéstresela al proveedor de atención médica o farmacéutico cuando adquiere un medicamento nuevo.

¿Cómo debo tomar TRACLEER?

Su proveedor de atención médica le brindará información detallada sobre el Programa REMS de bosentán.

- TRACLEER solo está disponible a través de farmacias certificadas. Solo recibirá un suministro de TRACLEER para 30 días por vez.
- Tome TRACLEER exactamente según lo prescrito.
- Su proveedor de atención médica le dirá cuánto TRACLEER debe tomar y cuándo tomarlo.
- En la mayoría de los casos, tomará 1 comprimido por la mañana y 1 comprimido por la noche.
- Puede tomar TRACLEER por vía oral con o sin alimentos.
- Si toma más de la dosis prescrita de TRACLEER, llame a su proveedor de atención médica inmediatamente.
- Si olvida una dosis de TRACLEER, tómela tan pronto como se acuerde. No tome 2 dosis al mismo tiempo. Si es casi la hora de su próxima dosis, omita la dosis olvidada. Solo tome la siguiente dosis en el horario habitual.
- No deje de tomar TRACLEER salvo que su proveedor de atención médica se lo indique. Suspender repentinamente su tratamiento puede hacer que sus síntomas empeoren. Si necesita dejar de tomar TRACLEER, hable con su proveedor de atención médica sobre la forma correcta de dejar de tomarlo.
- Si es necesario, el comprimido dispersable de 32 mg se puede dividir en mitades rompiéndolo a lo largo de una línea cortada en la superficie. Sostenga el comprimido entre el pulgar y el índice a cada lado de la línea con la línea hacia arriba, y rompa el comprimido a lo largo de la línea (vea la figura a continuación). El comprimido dispersable no debe partirse en cuartos.



- Cada comprimido dispersable de 32 mg, o parte del comprimido, se puede dispersar en una cantidad mínima de agua para preparar un medicamento líquido inmediatamente antes de la administración. Cuando el comprimido se haya dispersado por completo, se debe administrar el líquido al paciente.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TRACLEER?

TRACLEER puede ocasionar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- **Consulte “¿Qué es lo más importante que debo saber sobre TRACLEER?”**
- **Retención de líquidos e inflamación de tobillos y piernas.** TRACLEER puede hacer que su cuerpo retenga demasiado líquido y puede que se le inflamen los tobillos y las piernas. Informe a su proveedor de atención médica si tiene inflamación de los tobillos y las piernas con o sin aumento de peso, o si tiene más problemas para respirar de lo normal. Su proveedor de atención médica buscará la causa de esto.
- **Recuento de espermatozoides más bajo.** Algunos hombres que toman TRACLEER pueden tener recuentos de espermatozoides más bajos. Esto puede afectar su capacidad para reproductiva. Hable con su proveedor de atención médica si la fertilidad es un tema que le preocupa.
- **Niveles bajos de glóbulos rojos (anemia).** Su proveedor de atención médica le realizará análisis de sangre para controlar sus glóbulos rojos durante el tratamiento con TRACLEER.

Entre los efectos secundarios más frecuentes de TRACLEER se incluyen los siguientes:

- infección en el tracto respiratorio
- dolor de cabeza
- desmayo
- rubefacción
- presión arterial baja
- senos nasales inflamados (sinusitis)
- dolor en las articulaciones
- latidos cardíacos irregulares

Informe a su médico si tiene algún efecto secundario que le moleste o que no desaparezca. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de TRACLEER. Para obtener más información, pregunte al médico o farmacéutico.

Llame a su médico para consultar sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios llamando a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar TRACLEER?

- Almacene TRACLEER a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (68 °F a 77 °F).
- Los comprimidos dispersables que se han partido para ajustar la dosis de medicamento se pueden almacenar a temperatura ambiente, entre 20 °C a 25 °C (68 °F y 77 °F), y deben usarse dentro de los 7 días posteriores a ser partidos. Los comprimidos pueden devolverse al blíster abierto y almacenarse allí fuera del alcance de los niños hasta por 7 días.

Mantenga TRACLEER y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre TRACLEER.

Los medicamentos algunas veces se recetan para fines distintos a los enumerados en una Guía del medicamento. No utilice TRACLEER para tratar una afección para la que no fue recetado. No le dé TRACLEER a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Este medicamento puede hacerles daño.

En esta Guía del medicamento se resume la información más importante sobre TRACLEER. Si desea obtener más información, hable con el proveedor de atención médica. Puede solicitarle a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre TRACLEER redactada especialmente para profesionales de atención médica. Para obtener más información, llame al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o visite www.TRACLEER.com.

¿Cuáles son los componentes de TRACLEER?

Componente activo: bosentán.

Componentes inactivos en comprimidos recubiertos de 62.5 mg y 125 mg: almidón de maíz, etilcelulosa, behenato de glicerilo, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, estearato de magnesio, povidona, almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, talco, dióxido de titanio y triacetina.

Componentes inactivos en comprimidos dispersables de 32 mg: acesulfamo de potasio, aspartamo (E951), calcio monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, anhidro fosfato, ácido tartárico y sabor a tutti frutti.

Fabricado para:
Actelion Pharmaceuticals US, Inc.
una compañía de Janssen Pharmaceutical
South San Francisco, CA 94080, USA
JN20210120 © 2001 - 2019 Actelion Pharmaceuticals US, Inc.

Esta guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los Estados Unidos.

Revisado: 07/2021

cp-237216v3