

# Tracleer

Actelion Pharmaceuticals do Brasil  
Comprimidos revestidos  
62,5 mg e 125 mg

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### Medicamento Tracleer® Bosentana

#### Composição:

Tracleer® 62,5 mg:

Cada comprimido contém 62,5 mg de bosentana (monoidrato).

Excipientes:

Comprimido: amido de milho; amido pré-gelatinizado; amido glicolato de sódio; povidona K90; gliceril beenato e estearato de magnésio;

Revestimento: hidroxipropilmetilcelulose; triacetina; talco; dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172); óxido de ferro vermelho (E172) e etilcelulose.

Tracleer® 125mg:

Cada comprimido contém 125 mg de bosentana (monoidrato)

Excipientes:

Comprimido: amido de milho; amido pré-gelatinizado; amido glicolato de sódio; povidona K90; gliceril beenato e estearato de magnésio;

Revestimento: hidroxipropilmetilcelulose; triacetina; talco; dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172); óxido de ferro vermelho (E172) e etilcelulose.

## 1. INDICAÇÕES

Tracleer® é indicado no tratamento da Hipertensão Arterial Pulmonar (WHO - Grupo I) em pacientes de classe funcional II, III e IV, segundo classificação da Organização Mundial da Saúde (WHO) para aumentar a capacidade física e diminuir os índices de piora clínica.

Tracleer® também é indicado para reduzir o número de novas úlceras digitais em pacientes com esclerose sistêmica e doença de úlcera digital ativa.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos realizados em animais com hipertensão pulmonar demonstraram que a administração oral crônica de bosentana reduziu a resistência vascular pulmonar e reverteu a hipertrofia vascular pulmonar e do ventrículo direito. Em estudo realizado em animais com fibrose pulmonar, bosentana reduziu a deposição de colágeno nos pulmões.

### Adultos com Hipertensão arterial pulmonar

Foram realizados dois estudos clínicos, randomizados, duplo-cegos, multicêntricos, controlados por placebo: AC-052-351, em 32 pacientes adultos e AC-052-352 em 213 pacientes adultos classes funcionais III e IV (hipertensão pulmonar primária (idiopática ou hereditária) ou hipertensão pulmonar secundária ao escleroderma). Depois de 4 semanas de bosentana 62,5 mg duas vezes ao dia, as doses de manutenção estudadas nesses estudos foram de 125 mg duas vezes ao dia no AC-052-351 e de 125 mg duas vezes ao dia e 250 mg duas vezes ao dia no AC-052-352.

Bosentana foi adicionada à terapia atual dos pacientes, que podem incluir uma combinação de anticoagulantes, vasodilatadores (por exemplo, bloqueadores do canal de cálcio), diuréticos, oxigênio e digoxina, mas não epoprostenol. O controle foi placebo mais terapia atual.

O desfecho primário foi a mudança na distância da caminhada de 6 minutos em 12 semanas para o primeiro estudo e 16 semanas para o segundo estudo. Em ambos os estudos, o tratamento com bosentana resultou em aumentos significativos na capacidade de se exercitar. Os aumentos corrigidos com placebo na distância de caminhada em comparação com os valores iniciais foram de 76 metros ( $p = 0,02$ ; teste t) e 44 metros ( $p = 0,0002$ ; teste U de Mann-Whitney) no desfecho primário de cada estudo, respectivamente. As diferenças entre os dois grupos de dose, 125 mg duas vezes ao dia e 250 mg duas vezes ao dia, não foram estatisticamente significativas, mas houve uma tendência em direção à melhora da capacidade de exercício no grupo tratado com 250 mg duas vezes ao dia.

A melhora na distância da caminhada foi aparente depois de 4 semanas de tratamento, foi claramente evidente depois de 8 semanas de tratamento e foi mantida até 28 semanas de tratamento duplo-cego em um subconjunto da população de pacientes.

### Efeitos de bosentana na distância da caminhada de 6 minutos:

	<b>BREATHE-1</b>			<b>Estudo AC-052-351</b>	
	<b>Bosentana</b>	<b>Bosentana</b>	<b>Placebo</b>	<b>Bosentana</b>	<b>Placebo</b>
	<b>125 mg duas vezes</b>	<b>250 mg duas vezes</b>		<b>125 mg duas vezes</b>	
	<b>ao dia</b>	<b>ao dia</b>	<b>(n = 69)</b>	<b>ao dia</b>	<b>(n = 11)</b>
	<b>(n = 74)</b>	<b>(n = 70)</b>		<b>(n = 21)</b>	

	BREATHE-1			Estudo AC-052-351	
<b>Valor Inicial</b>	326 ± 73	333 ± 75	344 ± 76	360 ± 86	355 ± 82
<b>Desfecho</b>	353 ± 115	379 ± 101	336 ± 129	431 ± 66	350 ± 147
<b>Mudança em relação ao valor inicial</b>	27 ± 75	46 ± 62	-8 ± 96	70 ± 56	-6 ± 121
<b>Placebo – subtraído</b>	35 <sup>(a)</sup>	54 <sup>(b)</sup>		76 <sup>(c)</sup>	
Distância em metros: média ± desvio padrão. As mudanças são até a Semana 16 para o BREATHE-1 e até a Semana 12 para o Estudo AC-052-351.					
(a)p = 0,01; por Wilcoxon;(b)p = 0,0001; por Wilcoxon; (c)p = 0,02; pelo teste t de Student.					

Em uma análise retrospectiva de respondedores baseada na mudança na distância da caminhada, na classe funcional da OMS, e dispneia dos 95 pacientes randomizados para bosentana a 125 mg duas vezes ao dia nos estudos controlados com placebo, descobriu-se que na Semana 8, 66 pacientes haviam melhorado, 22 estavam estáveis e 7 haviam piorado. Dos 22 pacientes estáveis na Semana 8, 6 melhoraram na Semana 12/16 e 4 pioraram em relação ao período inicial. Dos 7 pacientes que pioraram na Semana 8, 3 melhoraram na semana 12/16 e 4 pioraram em comparação com o período inicial.

Parâmetros hemodinâmicos invasivos foram avaliados apenas no estudo AC-052-351. O tratamento com bosentana levou a um aumento significativo no índice cardíaco (CI) associado com uma redução significativa na pressão arterial pulmonar (PAP), na resistência vascular pulmonar (PVR) e na pressão atrial direita média (RAP).

#### Mudança do Início até a Semana 12: Parâmetros Hemodinâmicos:

	Bosentana 125 mg duas vezes ao dia	Placebo
<b>CI Médio (L/min/m<sup>2</sup>)</b>	N=20	N=10
Valor Inicial	2,35±0,73	2,48±1,03
Mudança Absoluta	0,50±0,46	-0,52±0,48
Efeito do Tratamento		1,02 <sup>(a)</sup>
<b>PAP Média (mmHg)</b>	N=20	N=10
Valor Inicial	53,7±13,4	55,7±10,5
Mudança Absoluta	-1,6±5,1	5,1±8,8
Efeito do Tratamento		-6,7 <sup>(b)</sup>
<b>PVR Média (dyn•seg•cm<sup>-5</sup>)</b>	N=19	N=10
Valor Inicial	896±425	942±430
Mudança Absoluta	-223±245	191±235
Efeito do Tratamento		-415 <sup>(a)</sup>
<b>RAP Média (mmHg)</b>	N=19	N=10
Valor Inicial	9,7±5,6	9,9±4,1
Mudança Absoluta	-1,3±4,1	4,9±4,6
Efeito do Tratamento		-6,2 <sup>(a)</sup>

Os valores mostrados são as médias ± DP

<sup>(a)</sup>p≤0,001; <sup>(b)</sup>p<0,02

Uma redução nos sintomas da PAH foi observada com o tratamento com bosentana. A medição da dispneia durante os testes de caminhada mostrou uma melhora nos pacientes tratados com bosentana. No estudo BREATHE-1, 92% dos 213 pacientes foram classificados no período inicial como classe funcional III de acordo com a OMS e 8% como classe IV. O tratamento com bosentana levou a uma melhora na classe funcional da OMS em 42,4% dos pacientes (placebo 30,4%). A mudança geral na classe funcional da OMS durante ambos os estudos foi significativamente melhor entre os pacientes tratados com bosentana em comparação com os pacientes tratados com placebo. O tratamento com bosentana foi associado com uma redução significativa na taxa de piora clínica em comparação com placebo em 28 semanas (10,7% vs. 37,1%, respectivamente; p = 0,0015).

# Incidência de Piora Clínica, População com Intenção de Tratar:

	BREATHE-1		Estudo AC-052-351	
	Bosentana 125/250 mg duas vezes ao dia (N = 144)	Placebo (N = 69)	Bosentana 125 mg duas vezes ao dia (N = 21)	Placebo (N = 11)
Pacientes com piora clínica [n (%)]	9 (6%) <sup>(a)</sup>	14 (20%)	0 (0%) <sup>(b)</sup>	3 (27%)
Morte	1 (1%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Hospitalização por PAH	6 (4%)	9 (13%)	0 (0%)	3 (27%)
Descontinuação devido à piora da PAH	5 (3%)	6 (9%)	0 (0%)	3 (27%)
Recebimento de epoprostenol <sup>(c)</sup>	4 (3%)	3 (4%)	0 (0%)	3 (27%)

Nota: Os pacientes podem ter tido mais de um motivo para piora clínica.

<sup>(a)</sup>p=0,0015 vs. placebo pelo teste de log-rank. Não houve diferença relevante entre os grupos tratados com 125 mg e 250 mg duas vezes ao dia.

<sup>(b)</sup>p=0,033 vs. placebo pelo teste exato de Fisher.

<sup>(c)</sup>O recebimento de epoprostenol foi sempre uma consequência de piora clínica

Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, placebo controle, 185 pacientes com HAP, levemente sintomáticos, ou seja, classe funcional II (435 metros na média da linha de base do teste de 6 minutos de caminhada) receberam bosentana 62,5 mg, duas vezes ao dia, durante 4 semanas, seguidos de 125 mg, duas vezes ao dia durante 6 meses (n = 93) ou placebo (n = 92). Os pacientes que participaram neste estudo eram virgens de tratamento (n = 156) ou encontravam-se em dose estável de sildenafila (n = 29). Os desfechos co-primários foram a mudança percentual em relação à linha de base para o mês 6 versus placebo em RVP e na distância caminhada no teste de 6 minutos de caminhada. A tabela abaixo ilustra as principais análises.

	PVR (dyn.seg/cm <sup>5</sup> )		Distância na Caminhada de 6 minutos (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentana (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentana (n=86)
Valor inicial (BL); média (DP)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Mudança do BL; média (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Efeito do tratamento	-22.6%		19	
IC 95%	-34, -10		-4, 42	
Valor de P	< 0,0001		0,0758	

PVR = resistência vascular pulmonar

Foram avaliados como desfechos secundários: o tempo de piora clínica (avaliado pela somatória de morte, hospitalização devido a complicações da HAP ou progressão sintomática de HAP). Houve uma demora significativa no tempo para a piora clínica (pela primeira vez percebido como uma sintonia de progressão clínica da doença) com bosentana quando comparada com placebo (Razão de risco 0,2, p = 0,01). Os resultados foram consistentes in strata com ou sem tratamento com sildenafila na linha de base.

## Estudo realizado em pacientes do sexo masculino com hipertensão arterial pulmonar (PAH) para elevar a espermatogênese

No estudo AC-052-402 para avaliar o efeito da bosentana na função testicular, utilizou-se bosentana de 62,5mg por 4 semanas seguida de bosentana de 125 mg por 5 meses. Foram avaliados 25 pacientes homens portadores de classe funcional III e IV com uma contagem normal de espermatozoides na avaliação inicial do estudo ; 23 completaram o estudo e 2 descontinuaram o estudo devido a eventos adversos não relacionados com a função testicular. A contagem de espermatozoides permaneceu dentro da escala normal em todos os 22 pacientes com dados coletados após 6 meses de tratamento, e não houve alterações na morfologia do espermatozoides , em sua motilidade,e nem nos níveis hormonais. Um paciente desenvolveu oligospermia em 3 meses de tratamento e a contagem de espermatozoides permaneceu baixa nos 2 acompanhamentos clínicos realizados após as.6 semanas subseqüentes. Tracleer foi descontinuado e depois de 2 meses, a contagem de espermatozoides tinha retornado aos níveis basais. A relevância desta observação é incerta considerando a variabilidade natural de grande número de espermatozoides entre indivíduos. Apesar disto e com base nessa conclusão, não se pode excluir que os antagonistas dos receptores da endotelina como Tracleer podem ter um efeito sobre a espermatogênese. A ausência de um efeito sistemático crônico com o tratamento com a bosentana sobre a função testicular em humanos observados neste estudo, está de acordo com os dados de toxicologia, relacionados ao uso de bosentana.

## Estudos de Longo Prazo

Não existem estudos para demonstrar os efeitos benéficos do tratamento com Tracleer na sobrevida.

No entanto, o status vital de longo-prazo foi registrado para todos os 235 pacientes que foram tratados com bosentana nos dois estudos pivôs controlados com placebo (AC-052-351 e AC-052-352) e/ou suas duas extensões não-controladas, abertas. A duração média da exposição à bosentana foi de 1,9 anos ± 0,7 ano (mín.: 0,1 ano: máx.: 3,3 anos) e os pacientes foram observados por uma média de 2,0 ± 0,6 ano. A maioria dos pacientes foi diagnosticada com hipertensão pulmonar primária (72%) e estavam na classe funcional III da OMS (84%). Nessa população total, as estimativas de sobrevida de Kaplan-Meier foram de 93% e 84% 1 e 2 anos após o início do tratamento com bosentana, respectivamente. As estimativas da sobrevida foram menores no subgrupo de pacientes com PAH secundária à esclerose sistêmica. As estimativas podem ter sido influenciadas pelo início do tratamento com epoprostenol em 43/235 pacientes.

Dados de longo-prazo na PAH classe funcional II da OMS foram gerados de todos os 173 pacientes que foram tratados com bosentana no estudo controlado AC-052-364 (EARLY) e/ou sua extensão OL. A duração média da exposição ao tratamento com bosentana foi

de  $3,6 \pm 1,8$  ano (até 6,1 anos), com 73% dos pacientes tratados por pelo menos 3 anos e 62% por pelo menos 4 anos. Os pacientes poderiam receber tratamento adicional contra a PAH conforme o necessário na extensão OL. A maioria dos pacientes foi diagnosticada com hipertensão arterial pulmonar idiopática ou hereditária (61%). A capacidade de se exercitar (distância de caminhada de 6 minutos) foi mantida ao longo da duração do tratamento com bosentana (a mudança média em relação ao valor inicial até o final do tratamento – 3,7 m).

No geral, 78% dos pacientes permaneceram na classe funcional II ou melhor da OMS. As estimativas de sobrevida de Kaplan-Meier foram de 90% e 85% em 3 e 4 anos após o início do tratamento, respectivamente. Nos mesmos pontos de tempo, 83% e 75% dos pacientes permaneceram livres de piora da PAH (definida como morte por todas as causas, transplante pulmonar, septostomia atrial ou início de tratamento com prostanoídes i.v. ou subcutâneos).

No estudo de extensão OL (AC-052-409) de AC-052-405 (BREATHE-5) em pacientes com PAH de classe funcional III da OMS e fisiologia de Eisenmenger associada com doença cardíaca congênita, 26 pacientes continuaram a receber bosentana durante um período de tratamento de 24 semanas (média de  $24,4 \pm 2,0$  semanas). Os efeitos de bosentana demonstrados no período duplo-cego do tratamento foram, geralmente, mantidos durante o tratamento mais prolongado (um período de tratamento total de 40 semanas).

#### Hipertensão arterial pulmonar associada a cardiopatia congênita

Em um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado (AC-052-405), os pacientes com HAP classe funcional WHO III, associada à cardiopatia congênita com fisiologia Eisenmenger, receberam o mesmo regime de dose de Tracleer® que no estudo original (n = 37) ou placebo (n = 17), durante 16 semanas. O desfecho primário mostrou que Tracleer® não piorou a hipoxemia. Após 16 semanas, Tracleer® aumentou a saturação média de oxigênio em 1,0% (95% CL – 0,7%; 2,8%) quando comparado com o placebo, demonstrando que bosentana não piorou a hipoxemia. O tratamento com Tracleer® resultou em uma redução significativa na resistência pulmonar e melhorou a capacidade física (com um efeito predominante observado no subgrupo de pacientes com derivação intracardíaca bidirecional). Após 16 semanas, o aumento da distância percorrida no teste de 6 minutos de caminhada, corrigido por placebo, foi de 53 metros (p=0,0079).

#### Hipertensão arterial pulmonar associada à HIV

Um estudo aberto, não-comparativo (AC-052-362) foi realizado em 16 pacientes com PAH de classe funcional III da OMS associada com infecção por HIV. Os pacientes foram tratados com bosentana a 62,5 mg duas vezes ao dia por 4 semanas, seguidas por 125 mg duas vezes ao dia por um período adicional de 12 semanas. Depois de 16 semanas de tratamento, houve melhoras significativas em relação à condição inicial na capacidade de se exercitar: o aumento médio da distância da caminhada de 6 minutos foi de 91,4 metros a partir de 332,6 metros em média no período inicial (p < 0.001). Não se pode tirar conclusão formal com relação aos efeitos de bosentana sobre a eficácia da droga antirretroviral.

#### Estudo em crianças com HAP

Tracleer® foi avaliado em estudo aberto, não controlado em 19 pacientes pediátricos com HAP (AC-052-356): 10 pacientes com HAP idiopática e 9 pacientes com HAP associada à cardiopatia congênita. Esse estudo foi desenhado primariamente como um estudo farmacocinético. Os pacientes foram divididos em 3 grupos, conforme o peso corpóreo, e administrados com Tracleer® (ver *Posologia*) durante 12 semanas. A metade dos pacientes de cada grupo já vinha sendo tratado com epoprostenol intravenoso e a dose de epoprostenol permaneceu constante durante o estudo. A faixa etária foi de 3-15 anos. Na fase inicial, os pacientes estavam na classe funcional WHO II (n = 15; 79%) ou classe III (n = 4; 21%).

A hemodinâmica foi verificada em 17 pacientes. O aumento médio no índice cardíaco em relação à linha de base foi  $0,5 \text{ l/min/m}^2$ , a diminuição média na pressão arterial pulmonar média foi 8 mmHg, e a redução média na resistência vascular pulmonar foi  $389 \text{ dyn.sec.cm}^{-5}$ . Estas melhoras hemodinâmicas em relação à linha de base foram semelhantes com ou sem a co-administração de epoprostenol. As mudanças nos parâmetros do teste de exercício na semana 12 em relação ao período inicial foram altamente variáveis e nenhuma foi significativa.

#### Uso concomitante com epoprostenol

O uso combinado de Tracleer® e epoprostenol foi investigado em dois estudos clínicos AC-052-355 (BREATHE-2) e AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, grupo paralelo de Tracleer® *versus* placebo em 33 pacientes com hipertensão arterial pulmonar grave que estavam recebendo concomitantemente a terapia com epoprostenol. AC-052-356 foi um estudo aberto, não-controlado, sendo que 10 dos 19 pacientes estavam em uso concomitante de Tracleer® e terapia de epoprostenol durante 12 semanas de estudo. O perfil de segurança da terapia combinada não foi diferente da esperada para cada terapia. A terapia combinada foi bem tolerada em crianças e adultos. O benefício clínico da terapia combinada não foi mostrada.

#### Esclerose sistêmica com úlceras digitais

Foram realizados dois estudos multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo em 122 (Estudo AC-052-401, RAPIDS-1) e 190 (Estudo AC-052-331, RAPIDS-2) doentes adultos com esclerose sistêmica e úlceras digitais (tanto úlceras digitais em curso como com uma história de úlceras digitais no último ano). No estudo AC-052-331, os doentes tinham que ter pelo menos uma úlcera digital de aparecimento recente e, entre os dois estudos, 85% dos doentes tinham úlceras digitais em curso no início. Após 4 semanas de Tracleer® 62,5 mg duas vezes ao dia, as doses de manutenção estudadas em ambos os estudos foram 125 mg duas vezes ao dia. A duração do tratamento em dupla ocultação foi de 16 semanas no estudo AC-052-401 e 24 semanas no estudo AC-052-331.

Foram permitidos tratamentos de suporte para a esclerose sistêmica e úlceras digitais se estes permanecessem constantes durante, pelo menos, um mês de início do tratamento e durante o período do estudo em dupla ocultação.

O número de novas úlceras digitais desde o início até o final do estudo foi um objetivo primário em ambos os estudos. O tratamento com Tracleer® resultou em menos novas úlceras digitais durante a duração do tratamento, quando comparado com o placebo. No estudo AC-052-401, durante 16 semanas de tratamento em dupla ocultação, os doentes no grupo de Tracleer® desenvolveram uma média de 1,4 novas úlceras digitais *versus* 2,7 novas úlceras digitais no grupo placebo (p=0,0042). No estudo AC-052-331, durante 24

semanas de tratamento em dupla ocultação, os números correspondentes foram, respectivamente, 1,9 *versus* 2,7 novas úlceras digitais ( $p=0,0351$ ). Em ambos os estudos, foi menos provável os doentes que tomavam Tracleer® desenvolverem novas úlceras digitais múltiplas durante o estudo e demoraram mais tempo a desenvolver cada nova úlcera digital sucessiva do que aqueles do placebo. O efeito de Tracleer® na redução do número de novas úlceras digitais foi mais pronunciado em doentes com úlceras digitais múltiplas. Não foi observado qualquer efeito de Tracleer® no tempo de cicatrização de úlceras digitais em qualquer um dos estudos.

### DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA

Um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em camundongos demonstrou aumento na incidência combinada de adenomas hepatocelulares e carcinomas em camundongos machos, mas não em camundongos fêmeas, nas concentrações plasmáticas de 2 a 4 vezes maiores que as encontradas na dose terapêutica em humanos. Em ratos, a administração oral de bosentana durante 2 anos produziu um pequeno aumento na incidência combinada de adenomas das células foliculares da tireóide e carcinomas em machos, mas não em fêmeas, em concentrações plasmáticas de 9 a 14 vezes as encontradas em humanos administrados com dose terapêutica. A bosentana foi negativa nos testes de genotoxicidade. Houve evidência para um desequilíbrio leve de hormônio tireoidiano, induzido pela bosentana em ratos. Contudo, não houve nenhuma evidência de que a bosentana afetasse a função da tireóide (tiroxina, TSH) em humanos.

O efeito da bosentana na função mitocondrial é desconhecido.

Bosentana mostrou ser teratogênica em ratos a níveis plasmáticos maiores que 1,5 vezes as concentrações plasmáticas encontradas em humanos em dose terapêutica. Os efeitos teratogênicos, incluindo-se malformação na cabeça e face e, dos vasos maiores, foram dose-dependentes. A similaridade do padrão de malformações observadas com outros antagonistas do receptor de endotelina e em camundongos *ET knock-out* indicaram efeito de classe. Precauções apropriadas devem ser tomadas por mulheres em idade fértil (ver *Contra-indicações; Precauções e Gravidez & Amamentação*).

Estudos de fertilidade realizados em ratos machos e fêmeas com concentrações plasmáticas de 21 e 43 vezes acima do nível terapêutico esperado em humanos, respectivamente, demonstraram que não houve nenhum efeito na contagem, na motilidade e viabilidade dos espermatozoides, nem no desempenho do acasalamento ou na fertilidade. Também não houve nenhum efeito adverso no desenvolvimento do embrião antes da implantação ou na implantação.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

Bosentana é um antagonista dual do receptor da endotelina (ARE), tendo afinidade pelos receptores de endotelina A e B (ET<sub>A</sub> e ET<sub>B</sub>). Bosentana reduz a resistência vascular, tanto pulmonar quanto sistêmica, o que resulta em um aumento da eficiência cardíaca sem elevação da frequência cardíaca.

O neuro-hormônio endotelina-1 (ET-1) é um dos vasoconstritores mais potentes de que se tem conhecimento, podendo também promover fibrose, proliferação celular, hipertrofia e remodelação cardíaca, além de ser pró-inflamatório. Esses efeitos são mediados pela ligação da endotelina aos receptores ET<sub>A</sub> e ET<sub>B</sub>, localizados nas células endoteliais e nas células musculares lisas vasculares. As concentrações de ET-1 nos tecidos e no plasma aumentam em várias doenças cardiovasculares e do tecido conjuntivo, incluindo a hipertensão arterial pulmonar, a esclerose sistêmica, a insuficiência cardíaca aguda e crônica, a isquemia do miocárdio, a hipertensão sistêmica e a arteriosclerose. Isso sugere que a ET-1 desempenha uma função patogênica nessas doenças. Na hipertensão arterial pulmonar e na insuficiência cardíaca, na ausência do antagonista do receptor de endotelina, as grandes concentrações de ET-1 estão fortemente correlacionadas com a gravidade e o prognóstico dessas doenças.

Bosentana compete com a ligação de ET-1 e de outros peptídeos de ET aos receptores ET<sub>A</sub> e ET<sub>B</sub>, tendo uma afinidade ligeiramente maior com o subtipo ET<sub>A</sub> ( $K_i = 4,1-43$  nM) do que com o subtipo ET<sub>B</sub> ( $K_i = 38-730$  nM). Bosentana antagoniza especificamente os receptores de ET, não se ligando a outros receptores.

#### Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de bosentana foi documentada principalmente em indivíduos saudáveis. Dados limitados em pacientes mostram que a exposição à bosentana em pacientes adultos com PAH é aproximadamente duas vezes maior do que em indivíduos adultos saudáveis.

Em adultos saudáveis, bosentana apresenta propriedades farmacocinéticas dependentes da dose e do tempo. A depuração e o volume de distribuição diminuem com o aumento das doses intravenosas e aumentam com o tempo. Após a administração oral do fármaco, a exposição sistêmica é proporcional à dose até 500 mg. Com doses orais mais elevadas, a concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) e a área sob a curva (AUC) não chegam a aumentar proporcionalmente à dose.

#### Absorção

Em voluntários saudáveis, a biodisponibilidade absoluta de bosentana é aproximadamente 50%, não sendo afetada pela presença de alimentos. As  $C_{max}$  são alcançadas dentro de 3 a 5 horas após a administração.

#### Distribuição

Bosentana liga-se às proteínas plasmáticas (> 98%), principalmente à albumina. Bosentana não penetra nos eritrócitos.

Após uma dose intravenosa de 250 mg de bosentana, determinou-se um volume de distribuição ( $V_d$ ) de aproximadamente 18 litros.

#### Biotransformação e Eliminação

Após a administração intravenosa de dose única de 250 mg, obteve-se depuração de 8,2 l/h. O tempo de meia-vida ( $T_{1/2}$ ) foi de 5,4 horas. Após administração de doses múltiplas, as concentrações plasmáticas de bosentana diminuíram gradualmente, chegando até 50% a 65% das que se registraram após a administração de dose única. Esse decréscimo provavelmente se deve à auto-indução de enzimas hepáticas. O estado de equilíbrio é alcançado em 3 a 5 dias.

Bosentana é eliminado através da excreção biliar depois de ser metabolizado no fígado pelas isoenzimas do citocromo P450: CYP2C9 e CYP3A4. Recuperam-se na urina menos de 3% das doses administradas oralmente. Originam-se três metabólitos e apenas um deles é farmacologicamente ativo. Este metabólito é excretado na sua forma inalterada, principalmente, através da bile. Nos pacientes adultos, a exposição ao metabólito ativo é maior que nos indivíduos saudáveis. A exposição do metabólito ativo pode aumentar nos pacientes com evidência clínica da presença de colestase.

Bosentana é um indutor de CYP2C9, CYP3A4 e, possivelmente, também de CYP2C19 e da glicoproteína-P. *In vitro*, bosentana inibe a bomba eliminadora de sais biliares em culturas de hepatócitos. Dados *in vitro* demonstraram que bosentana não tem efeito inibitório relevante sobre as isoenzimas CYP avaliadas (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Consequentemente, não se espera que bosentana aumente as concentrações plasmáticas dos ativos metabolizados por essas isoenzimas.

#### Farmacocinética em populações especiais

Baseado na amplitude de cada uma das variáveis estudadas, não se espera que a farmacocinética de bosentana seja influenciada pelo sexo, peso, raça ou idade do indivíduo. Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em crianças com menos de 3 anos de idade.

#### Crianças

A farmacocinética das doses orais únicas e múltiplas foi estudada em pacientes pediátricos com hipertensão arterial pulmonar, com a dosagem baseada em peso corpóreo. A exposição da bosentana diminuiu com o tempo de forma consistente com as conhecidas propriedades de auto-indução da bosentana. Os valores médios de AUC (CV %) de bosentana em pacientes pediátricos tratados com 31,25; 62,50 ou 125 mg duas vezes ao dia, foram: 3496 (49); 5428 (79) e 6124 (27) ng.h/ml, respectivamente e, foram mais baixos que o valor observado em pacientes adultos com HAP, administrados com 125 mg duas vezes ao dia: 8149 (47) ng.h/ml. A exposição sistêmica em pacientes pediátricos com pesos de 10 – 20 kg, 20 – 40 kg e mais que 40 kg foram, no estado de equilíbrio: 43%; 67% e 75% da exposição sistêmica em adultos, respectivamente. A razão para esta diferença não é clara e, possivelmente, esteja relacionada a um aumento do metabólito hepático e excreção. As consequências destes resultados em relação à hepatotoxicidade são desconhecidas. Gênero e o uso concomitante de epoprostenol intravenoso não afetaram significativamente na farmacocinética de bosentana.

#### Insuficiência hepática

Alterações relevantes não foram observadas na farmacocinética em doentes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh classe A). A AUC de bosentana no estado de equilíbrio foi 9% maior e o AUC do principal metabólito (Ro 48-5033) foi 33% maior nos pacientes com insuficiência hepática leve quando comparado a pacientes saudáveis. Em pacientes com função hepática moderadamente deteriorada (classe B de Child-Pugh) e hipertensão arterial pulmonar associada com hipertensão portal, a AUC em estado de equilíbrio de bosentana foi 4,7 vezes maior e a AUC do metabólito ativo, Ro 48-5033, foi 12,4 vezes maior do que em pacientes com hipertensão arterial pulmonar e função hepática normal. A farmacocinética de bosentana não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática Child-Pugh classe C (ver *Posologia e Precauções e Advertências*) e, Tracleer® deve, geralmente, ser evitado em pacientes com deterioração hepática moderada a grave, isto é, Child-Pugh Classe B ou C.

#### Insuficiência renal

Nos doentes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina de 15 a 30 ml/min), as concentrações plasmáticas de bosentana sofreram uma diminuição de aproximadamente 10%. As concentrações plasmáticas dos metabólitos de bosentana aumentaram cerca de 2 vezes nesses doentes em relação aos indivíduos com função renal normal. Não é necessário ajuste posológico nos doentes com insuficiência renal. Embora não existam dados clínicos específicos em pacientes submetidos à diálise, baseado nas propriedades físico-químicas do fármaco e no seu alto grau de ligação às proteínas, não se espera que a bosentana seja removida da circulação de forma significativa através da diálise (ver *Posologia*).

#### **4. CONTRA-INDICAÇÕES**

Tracleer® é contra-indicado em casos de:

- Hipersensibilidade a bosentana ou a qualquer um dos componentes da fórmula;
- Uso concomitante de ciclosporina A;
- Gravidez;
- Mulheres em idade fértil e que não estejam praticando métodos anticoncepcionais seguros (o uso de somente anticoncepcionais hormonais como método contraceptivo não é efetivo no tratamento à base de Tracleer®);

ESTE MEDICAMENTO É CONTRA-INDICADO PARA MENORES DE 3 ANOS DE IDADE.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Tracleer não demonstrou ter um efeito benéfico sobre a cicatrização de úlceras digitais existentes.

#### Função hepática

Aumentos de aminotransferases hepáticas, como aspartato e alanina aminotransferases (AST e ALT), associados ao bosentana, são dose dependentes. As alterações enzimáticas do fígado ocorreram, tipicamente, dentro das primeiras 26 semanas de tratamento, mas também pode ocorrer mais tarde (ver *Reações Adversas*). O risco de disfunção hepática também pode ser aumentado quando

medicamentos que são inibidores da bomba que elimina sais biliares, por exemplo: rifampicina, glibenclamida e ciclosporina A (ver *Contra-indicações e Interações Medicamentosas*), são co-administrados a bosentana. Porém os dados disponíveis são limitados.

**É necessário realizar testes de função hepática antes do início do tratamento e mensalmente durante o período de tratamento com Tracleer®.**

**Recomendações em caso de aumento dos níveis de ALT/AST**

**Níveis de ALT/AST**

> 3 e ≤ 5 × ULN

**Recomendações de tratamento e monitoração**

Confirmar através de outro teste de função hepática; caso se confirme, reduzir a dose diária ou interromper o tratamento (consultar *Posologia*), monitorar os níveis de aminotransferase pelo menos a cada 2 semanas. Caso os níveis de aminotransferase retornem aos valores obtidos antes do tratamento, continuar ou reiniciar o tratamento, conforme posologia.

> 5 e ≤ 8 × ULN

Confirmar através de outro teste de função hepática; caso se confirme, interromper o tratamento (consultar *Posologia*) e monitorar os níveis de aminotransferase pelo menos a cada 2 semanas. Caso os níveis de aminotransferase retornem aos valores obtidos antes do tratamento, reiniciar o tratamento, conforme posologia.

> 8 × ULN

Deve-se interromper o tratamento, não sendo possível reiniciar o tratamento com Tracleer®.

**Caso se observem sintomas sugestivos a lesão hepática, tais como: náusea, vômito, febre, dor abdominal, letargia ou fadiga, síndrome de gripe (artralgia, mialgia, febre), associados aos aumentos dos níveis de aminotransferases, o tratamento deve ser interrompido, não sendo possível o reinício com Tracleer®.**

ULN= Acima dos valores de referência

**Re-introdução do tratamento**

A re-introdução do tratamento com Tracleer® só deve ser adotada caso os potenciais benefícios do tratamento com Tracleer® superem os potenciais riscos, e nos casos em que os níveis de aminotransferases estiverem dentro dos valores obtidos antes do tratamento. Recomenda-se a consulta a um hepatologista. A reintrodução deve seguir as orientações da Posologia. **Os níveis de aminotransferase devem ser avaliados novamente dentro de 3 dias após o reinício do tratamento, e frequentemente a partir daí de acordo com o julgamento médico antes de retornar ao monitoramento regular..**

**Concentração de hemoglobina**

Associou-se ao tratamento com bosentana uma pequena redução dose-dependente na concentração de hemoglobina (ver *Reações Adversas*). Nos estudos placebo controlados, as reduções na concentração de hemoglobina relacionadas à bosentana não foram progressivas e estabilizaram-se após as primeiras 4 a 12 semanas de tratamento. Recomenda-se que as concentrações de hemoglobina sejam checadas após 1 e três meses e, posteriormente, a cada trimestre. Caso ocorra uma redução clinicamente relevante na concentração de hemoglobina, devem ser realizadas análises complementares e investigação para determinar a causa e necessidade de tratamento específico.

**Uso em mulheres em idade fértil:**

O tratamento com Tracleer® não deve ser iniciado em mulheres férteis a não ser que as mesmas utilizem métodos contraceptivos seguros (ver *Interações Medicamentosas*) e, que o resultado do teste de gravidez realizado antes do início do tratamento seja negativo (ver *Gravidez & Lactação*). Antes do início do tratamento com Tracleer® em mulheres em idade fértil, deve-se certificar a inexistência de gravidez; recomendar um método contraceptivo adequado e seguro e, iniciar a contracepção segura. Pacientes e prescritores devem estar cientes que, devido ao potencial de interação farmacocinética, Tracleer® pode tornar o anticoncepcional hormonal ineficaz (ver *Interações Medicamentosas*). Portanto, mulheres em idade fértil não devem adotar a contracepção hormonal (oral, injetável, transdermal e implantes) como único método contraceptivo, mas devem usar um método adicional ou alternativo de contracepção. Caso haja alguma dúvida quanto à melhor escolha de contracepção para um determinado paciente, recomenda-se uma consulta a um ginecologista.

Devido ao possível fracasso na contracepção hormonal durante o tratamento com Tracleer® e, levando-se em consideração o risco de que a hipertensão arterial possa piorar gravemente com a gravidez, recomenda-se a realização de testes de gravidez mensais durante o tratamento com Tracleer® para possibilitar a constatação precoce de gravidez.

A categoria de risco de medicamentos destinados às mulheres grávidas: categoria X.

**Doença veno-oclusiva pulmonar**

Deve-se observar se sinais de edema pulmonar ocorreram quando Tracleer® foi administrado em pacientes com HAP, a possibilidade de doença veno-oclusiva associada deve ser considerada.

**Retenção de Líquido**

O edema periférico é uma consequência clínica conhecida da PAH e da piora da PAH e também é um efeito conhecido de outros antagonistas do receptor de endotelina. Em 20 estudos clínicos controlados com placebo em indicações incluindo PAH e DU, edema ou retenção de líquido foi relatada em 13,2% dos pacientes tratados com bosentana e em 10,9% dos pacientes tratados com placebo. Além disso, houve diversos relatos pós-comercialização de retenção de líquido em pacientes com hipertensão pulmonar ocorrendo dentro de semanas após o início de Tracleer.

Os pacientes precisaram de intervenção com um diurético, controle de líquidos ou hospitalização para descompensar a insuficiência cardíaca.

Caso se desenvolva retenção de líquido clinicamente significativa, com ou sem ganho de peso associado, uma avaliação adicional deve ser realizada para determinar a causa, tal como Tracleer ou insuficiência cardíaca subjacente, e possível necessidade de tratamento ou descontinuação da terapia com Tracleer.

#### Hipertensão Arterial Pulmonar associada à infecção por HIV

É limitada a experiência obtida a partir de estudo clínico envolvendo o uso de Tracleer® em pacientes com HAP associada à infecção por HIV e, tratados com anti-retrovirais (ver *Resultados de Eficácia*). Um estudo específico de interação entre bosentana e lopinavir + ritonavir (Kaletra™), em indivíduos saudáveis, mostrou aumento da concentração plasmática de bosentana com o nível máximo durante os 4 primeiros dias de tratamento (ver *Interações Medicamentosas*). Quando iniciado o tratamento com Tracleer® em doentes tratados com o inibidor de protease reforçado (boosted) por ritonavir, a tolerabilidade do paciente ao Tracleer® deve ser monitorada no começo da fase inicial para o risco de hipotensão e para testes de função hepática. Um aumento de risco de longo prazo de toxicidade hepática e eventos adversos hematológicos não pode ser excluído quando bosentana é usada em combinação com medicamentos anti-retrovirais. Devido ao potencial para interações, relacionadas ao efeito de indução de bosentana no CYP450 (ver *Interações Medicamentosas*), que poderia afetar a eficácia da terapia anti-retroviral, estes pacientes devem ser também monitorados cuidadosamente quanto suas infecções por HIV.

#### Uso concomitante a outros medicamentos

Glibenclamida: Tracleer® não deve ser administrado concomitantemente a glibenclamida, devido ao alto risco de aumento das aminotransferases hepáticas (ver *Interações Medicamentosas*). Um anti-diabético alternativo deve ser administrado nos pacientes cujo tratamento anti-diabético seja indicado.

Fluconazol: a administração concomitante de Tracleer® com fluconazol não é recomendada (ver *Interações Medicamentosas*). Apesar de ainda não estudada, esta combinação pode levar a grandes aumentos na concentração de bosentana no plasma.

Rifampicina: a co-administração de Tracleer® e rifampicina não é recomendada (ver *Interações Medicamentosas*).

A administração concomitante de um inibidor de CYP3A4 e um inibidor de CYP2C9 deve ser evitada (ver *Interações Medicamentosas*).

#### Dosagem na deterioração hepática

Nenhum ajuste da dose é necessário em pacientes com deterioração hepática leve (isto é, Child-Pugh classe A) (veja a Seção Farmacocinética).

Geralmente, Tracleer deve ser evitado em pacientes com deterioração hepática moderada ou grave (veja a Seção Advertências e Precauções). O início de Tracleer deve, geralmente, ser evitado em pacientes com aminotransferases elevadas ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) porque a interpretação dos resultados de testes de função hepática pode ser mais difícil.

#### Dosagem na deterioração renal

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com deterioração renal (veja a Seção Farmacocinética).

Não é necessário ajuste da dose em doentes submetidos a diálise.

#### Dosagem em pacientes idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com mais de 65 anos de idade.

#### Uso em crianças

Ainda não foram estabelecidas a segurança e eficácia do medicamento em crianças com menos de 3 anos.

### GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

#### Gravidez

Estudos realizados em animais mostraram a presença de toxicidade para a reprodução (teratogenicidade, embriotoxicidade, consultar *Dados pré-clínicos de segurança*). Não existem dados confiáveis sobre o uso de Tracleer® em mulheres grávidas. O potencial de risco em humanos ainda é desconhecido. Tracleer® está contra-indicado na gravidez (ver *Contra-indicações*).

#### Uso em mulheres em idade fértil

Antes do início do tratamento com Tracleer® em mulheres em idade fértil, deve-se certificar a inexistência de gravidez; recomendar um método contraceptivo adequado e seguro e, iniciar a contracepção segura. Pacientes e prescritores devem estar cientes que, devido ao potencial de interação farmacocinética, é possível que Tracleer® torne os anticoncepcionais hormonais ineficazes (ver *Interações Medicamentosas*). Portanto, as mulheres em idade fértil não devem usar anticoncepcionais hormonais (oral, injetável, transdérmico e implante) como único método de contracepção, mas devem utilizar um método adicional ou um método contraceptivo alternativo seguro. Caso haja alguma dúvida quanto a melhor escolha de contracepção para um determinado paciente, recomenda-se uma consulta a um ginecologista. Devido ao possível fracasso na contracepção hormonal durante o tratamento com Tracleer® e, levando-se em consideração o risco de que a hipertensão arterial possa piorar gravemente com a gravidez, recomenda-se a realização mensal de testes de gravidez durante o tratamento com Tracleer® para permitir a constatação precoce de gravidez.

#### Aleitamento

Não se sabe se bosentana é excretada no leite humano. Amamentação não é recomendada durante o tratamento com Tracleer®.

### EFEITOS SOBRE A HABILIDADE DE DIRIGIR VEÍCULOS E/OU OPERAR MÁQUINAS

Os efeitos de Tracleer® sobre a habilidade de dirigir e/ou operar máquinas não foram estudados, porém deve-se levar em consideração que podem ocorrer tonturas com a administração de Tracleer®.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO: ver *Posologia*.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Bosentana é um indutor das isoenzimas citocromo P450: CYP2C9 e CYP3A4. Dados *in vitro* também sugerem a indução no CYP2C19. Consequentemente, as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas por estas isoenzimas diminuirão quando Tracleer® for co-administrado. Deve-se considerar a possibilidade de eficácia alterada das substâncias metabolizadas por estas isoenzimas. O ajuste de dose destes medicamentos pode ser necessário após o início do tratamento com Tracleer®, mudança de dose ou descontinuação.

Bosentana é metabolizada pela CYP2C9 e CYP3A4. A inibição destas isoenzimas pode aumentar a concentração plasmática de bosentana (ver Cetoconazol). Não foi estudada a influência dos inibidores de CYP2C9 na concentração de bosentana. A combinação deve ser adotada com cautela. A administração concomitante com fluconazol que, principalmente, inibe a CYP2C9, mas também em parte a CYP3A4, poderia levar a grandes aumentos nas concentrações plasmáticas de bosentana. A combinação não é recomendada (ver *Advertências*). Pela mesma razão, a administração concomitante de um potente inibidor da CYP3A4 (como cetoconazol, itraconazol e ritonavir) e um inibidor da CYP2C9 (como voriconazol) com Tracleer® não é recomendada (ver *Advertências*).

*Lopinavir+ritonavir (e outros inibidores da protease reforçados com ritonavir):* A co-administração de Tracleer® 125mg duas vezes ao dia e lopinavir + ritonavir, 400 + 100 mg duas vezes ao dia durante 9,5 dias, em voluntários saudáveis, resultou em concentrações plasmáticas de bosentana que foram aproximadamente 48 vezes maior do que quando medidos após a administração isolada de Tracleer®. No dia 9, as concentrações plasmáticas de bosentana foram aproximadamente 5 vezes maior do que com Tracleer® administrado isoladamente. É provável que a inibição da absorção mediada pela proteína transportadora nos hepatócitos e no CYP3A4 causada por ritonavir, reduzindo, dessa forma a depuração de bosentana, cause essa interação. Deve ser monitorada a tolerabilidade do paciente ao Tracleer® quando administrado concomitantemente com lopinavir + ritonavir ou outro inibidor de protease ritonavir reforçado (boosted) (ver *Advertências*).

Após a co-administração de Tracleer® por 9,5 dias, a exposição plasmática ao lopinavir e ritonavir diminuíram de forma clínica não significativa, aproximadamente 14% e 17%, respectivamente. Monitoração adequada da terapia do HIV é recomendada. Efeitos semelhantes seriam esperados com outros inibidores da protease reforçados com ritonavir (ver *Advertências*).

*Outros agentes antirretrovirais:* nenhuma recomendação específica pode ser feita com relação a outros agentes antirretrovirais disponíveis devido à falta de dados. Devido à hepatotoxicidade marcante de nevirapina, que pode aumentar a toxicidade hepática de bosentan, essa combinação não é recomendada.

Estudos específicos de interação medicamentosa mostraram que:

**Contraceptivos hormonais:** A administração concomitante de Tracleer® 125 mg, duas vezes ao dia, durante sete dias com dose única contraceptivo oral contendo 1 mg de noretisterona + 35 mcg de etinilestradiol diminuiu a AUC de noretisterona e etinilestradiol em 14% e 31%, respectivamente. Contudo, diminuições na exposição em pacientes individuais foram tão altas quanto 56% e 66%, respectivamente. Portanto, os contraceptivos hormonais isoladamente incluído via oral (por. ex.: injetável, transdérmico e implante) não são considerados métodos contraceptivos seguros (ver Seções *Precauções* e *Gravidez & Lactação*).

**Ciclosporina A:** A administração concomitante de Tracleer® e ciclosporina A (um inibidor da calcineurina) é contra-indicada (ver *Contra-indicações*). Quando esses dois medicamentos (bosentana 500 mg) foram administrados concomitantemente, as concentrações iniciais de bosentana foram aproximadamente 30 vezes maior que a concentração encontrada após a administração de bosentana isoladamente. No estado de equilíbrio, as concentrações plasmáticas de bosentana foram de 3 a 4 vezes maiores quando comparadas com a administração isolada de bosentana. É mais provável que o mecanismo dessa interação seja a inibição da absorção de bosentana mediada pela proteína transportadora nos hepatócitos pela ciclosporina. As concentrações sanguíneas de ciclosporina A (um substrato de CYP3A4) diminuíram aproximadamente em 50%.

**Tacrolimus, sirolimus:** A administração concomitante de tacrolimus ou sirolimus e Tracleer® não foi estudada no ser humano, mas pode resultar em aumentos nas concentrações plasmáticas de bosentana, como na administração concomitante com ciclosporina A. A administração concomitante de Tracleer® pode reduzir as concentrações plasmáticas de tacrolimus e sirolimus. Portanto, o uso concomitante de Tracleer® e tacrolimus ou sirolimus não é recomendado. Pacientes que precisem da combinação devem ser monitorados cuidadosamente em relação a eventos adversos relacionados ao Tracleer® e às concentrações sanguíneas de tacrolimus e sirolimus.

**Glibenclâmida (gliburida):** A administração concomitante de Tracleer® 125 mg duas vezes ao dia, durante 5 dias, diminuiu a concentração plasmática de glibenclâmida (um substrato de CYP3A4) em 40%, com potencial de redução significativa do efeito hipoglicemiante. As concentrações plasmáticas de bosentana também diminuíram em 29%. Adicionalmente, a incidência aumentada de aminotransferases elevadas foi observada em pacientes que receberam terapia concomitante. Bosentana e glibenclâmida inibem a bomba eliminadora de sais biliares, que poderia explicar as aminotransferases elevadas. Neste contexto, esta combinação não deve ser usada (ver *Advertências*). Não há dados de interações medicamentosas com outras sulfoniluréias.

**Varfarina:** A administração concomitante de bosentana 500 mg duas vezes ao dia durante 6 dias em pacientes saudáveis diminuiu a concentração tanto de S-varfarina (um substrato de CYP2C9) como de R-varfarina (um substrato de CYP3A4) em 29% e 38%,

respectivamente. A experiência clínica da administração concomitante de bosentana e varfarina em pacientes com HAP não resultou em mudanças clinicamente relevantes na *International Normalized Ratio* (INR) ou na dose de varfarina (linha de base *versus* final dos estudos clínicos). Adicionalmente, a frequência de mudanças na dose de varfarina, durante os estudos devido às mudanças no INR ou devido aos eventos adversos, foi semelhante entre os pacientes tratados com bosentana ou que receberam placebo. Nenhum ajuste de dose é necessário para varfarina e agentes anticoagulantes orais semelhantes quando o tratamento com bosentana é iniciado, mas recomenda-se a intensificação da monitoração do INR, especialmente, durante o início do tratamento com bosentana e o período de aumento da dose de bosentana.

Sinvastatina: A administração concomitante de Tracleer® 125 mg duas vezes ao dia, durante 5 dias, diminuiu as concentrações plasmáticas de sinvastatina (um substrato de CYP3A4), e de seu metabólito ativo  $\beta$ -hidroxiácido em 34% e 46%, respectivamente. As concentrações plasmáticas de bosentana não foram afetadas pela administração concomitante de sinvastatina. Recomenda-se a monitoração dos níveis de colesterol plasmáticos e, se necessário, subsequente ajuste de dose.

Cetoconazol: A administração concomitante de Tracleer® 62,5 mg duas vezes ao dia, durante 6 dias, e cetoconazol, um potente inibidor de CYP3A4, aumentou as concentrações plasmáticas de bosentana em aproximadamente duas vezes. Apesar de não ter sido demonstrado através de estudos *in vivo*, espera-se que haja aumentos nas concentrações plasmáticas de bosentana com outros inibidores potentes da CYP3A4 (como itraconazol). Pacientes deficientes em CYP2C9 e administrados com inibidores de CYP3A4 correm o risco de ter aumentos nas concentrações plasmáticas de bosentana em maiores proporções.

Digoxina, nimodipina e losartana: A administração concomitante de bosentana 500 mg duas vezes ao dia, durante 7 dias com digoxina, diminuiu a AUC,  $C_{\max}$  e o  $C_{\min}$  de digoxina em 12%; 9% e 23%, respectivamente. O mecanismo para esta interação pode ser a indução de glicoproteína-P. Esta interação não parece ter relevância clínica.

A administração concomitante de nimodipina ou losartana não tem efeitos significativos sobre os níveis plasmáticos de bosentana.

Epoprostenol: Dados limitados, obtidos a partir de um estudo clínico (AC-052-356), no qual dez pacientes pediátricos receberam a combinação de Tracleer® e epoprostenol, indicaram que após administrações de doses únicas e múltiplas, a  $C_{\max}$  e os valores de AUC de bosentana foram semelhantes aos dos pacientes com ou sem infusão contínua de epoprostenol.

Rifampicina: A administração concomitante de Tracleer® 125 mg duas vezes ao dia durante sete dias e, rifampicina, um potente indutor de CYP2C9 e CYP3A4, em pacientes saudáveis, diminuiu a concentração plasmática de bosentana em 58% e, esta diminuição pôde alcançar quase 90% em um caso individual. É esperada uma subsequente redução significativa no efeito de bosentana quando administrada concomitantemente a rifampicina. Faltam dados a respeito de outros indutores de CYP3A4, por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e planta de St John, mas espera-se que a administração concomitante leve à redução da exposição sistêmica ao bosentana. Uma redução clinicamente significativa de eficácia não pode ser excluída.

Sildenafil: A administração concomitante de Tracleer® 125 mg duas vezes ao dia (estado de equilíbrio) com sildenafil 80 mg, três vezes ao dia (estado de equilíbrio) em voluntários saudáveis durante 6 dias resultou na diminuição da AUC do sildenafil em 63% e um aumento da AUC de bosentana em 50%. As mudanças nas concentrações plasmáticas não foram consideradas clinicamente relevantes e ajustes na dose não são necessários.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15° C a 30°C). Os frascos de Tracleer® contêm dessecante com carvão e sílica gel que não deve ser removido do frasco, nem ingerido.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem**

**O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A via de administração de Tracleer® é oral. Os comprimidos devem ser administrados pela manhã e à noite, com ou sem a ingestão de alimentos. Os comprimidos revestidos com filme devem ser engolidos com água.

### POSOLOGIA

#### Hipertensão arterial pulmonar:

Em pacientes adultos, o tratamento deve ser iniciado com a dose de 62,5 mg duas vezes ao dia durante 4 semanas, elevando-se para a dose de manutenção de 125 mg duas vezes ao dia.

Alguns pacientes que não respondem bem com 125 mg duas vezes por dia de Tracleer® podem melhorar um pouco mais a sua capacidade físico quando se aumenta a dose de 125 mg a 250 mg duas vezes por dia.

Deve-se fazer uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios, levando-se em consideração os indícios de que as alterações da função hepática são dose-dependente.

#### Interrupção de tratamento:

A experiência com a interrupção abrupta de Tracleer® é limitada. Não foram observadas evidências de efeito rebote agudo, contudo, para se evitar uma possível deterioração clínica devido ao potencial efeito rebote, deve-se considerar a redução gradual de dose (administrando-se a metade da dose durante 3 a 7 dias), enquanto outra alternativa terapêutica é introduzida.

#### Esclerose sistêmica com doença de úlcera digital em andamento

O tratamento com Tracleer deve ser iniciado a uma dose de 62,5 mg duas vezes ao dia por 4 semanas e, então, aumentado para a dose de manutenção de 125 mg duas vezes ao dia. A resposta do paciente ao tratamento e a necessidade de terapia contínua devem ser reavaliadas regularmente. Uma avaliação cuidadosa do risco/benefício deve ser feita, levando em consideração a toxicidade hepática de bosentana.

Não há dados sobre a segurança e a eficácia em pacientes com idade inferior a 18 anos.

#### Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose para pacientes maiores de 65 anos de idade.

#### Pacientes com insuficiência renal / diálise

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal. Não é necessário ajuste de dose em pacientes submetidos à diálise.

#### Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh classe A).

Tracleer deve ser evitado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh classe B e C)

#### Crianças

Com base nos dados disponíveis, a dose-alvo recomendada de bosentana em pacientes pediátricos é de 2 mg/kg. O regime de dosagem a seguir foi utilizado no estudo AC-052-356 [BREATHE-3]:

Peso corpóreo (Kg)	Dose inicial (4 semanas)	Dose de manutenção
$10 \leq x \leq 20$	31,25 mg (1 x dia)	31,25 mg (2 x dia)
$20 < x \leq 40$	31,25 mg (2 x dia)	62,5 mg (2 x dia)
$> 40$ kg	62,5 mg (2 x dia)	125 mg (2 x dia)

Não há dados clínicos em crianças abaixo de 3 anos de idade.

#### ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER PARTIDO OU MASTIGADO.

### 9. REAÇÕES ADVERSAS

Em 20 estudos controlados, realizados em uma variedade de indicações terapêuticas, um total de 2.486 pacientes foram tratados com bosentana em doses diárias variando de 100 mg a 2.000 mg e 1.838 pacientes foram tratados com placebo. A duração média do tratamento foi de 45 semanas. As reações adversas à droga mais comumente relatadas (ocorrendo em pelo menos 1% dos pacientes tratados com bosentana e a uma frequência de pelo menos 0,5% mais do que com placebo) são cefaleia (11,5% vs. 9,8%, edema/retenção de líquido (13,2% vs. 10,9%), teste de função hepática anormal (10,9% vs. 4,6%) e anemia/diminuição da hemoglobina (9,9% vs. 4,9%).

O tratamento com bosentana foi associado com elevações dose-dependentes das aminotransferases hepáticas e diminuições na concentração de hemoglobina (veja a Seção 1.1.3, Advertências especiais e precauções de uso).

As reações adversas/efeitos indesejados em 20 estudos controlados com placebo utilizando bosentana são classificados de acordo com a frequência utilizando a seguinte convenção: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raro ( $< 1/10.000$ ). Relatos da experiência pós-comercialização estão incluídos em *itálico*, com as categorias de frequência baseadas nos eventos adversos relatando taxas sobre bosentana nos 20 estudos controlados com placebo.

As categorias de frequência não respondem por outros fatores, incluindo a variação da duração do estudo, condições pré-existentes e as características iniciais do paciente. Dentro de cada agrupamento de frequência, os efeitos indesejados são apresentados em ordem de seriedade decrescente. Nenhuma diferença clinicamente relevante nos efeitos indesejados foi observada entre o conjunto de dados geral e as indicações aprovadas.

Classe de sistema orgânico	Frequência	Reação adversa
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Comum	Anemia, diminuição da hemoglobina
	Não conhecida <sup>1</sup>	<i>Anemia ou diminuição da hemoglobina exigindo transfusão de hemácias</i>
	Incomum	<i>Trombocitopenia</i>
	Incomum	<i>Neutropenia, leucopenia</i>
Distúrbios do sistema imunológico	Comum	Reações de hipersensibilidade (incluindo dermatite, prurido e exantema) <sup>2</sup>
	Rara	<i>Anafilaxia e/ou angioedema</i>
Distúrbios do sistema nervoso	Muito Comum	Cefaleia <sup>3</sup>
	Comum	<i>Síncope</i> <sup>4</sup>
Distúrbios cardíacos	Comum	<i>Palpitações</i> <sup>4</sup>
Distúrbios vasculares	Comum	Rubor
	Comum	<i>Hipotensão</i> <sup>4</sup>
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Doença do refluxo gastroesofágico Diarreia
Distúrbios hepatobiliares	Muito Comum	Teste de função hepática anormal,
	Incomum	<i>Elevações da aminotransferase associadas com hepatite e/ou icterícia</i>
	Rara	<i>Cirrose hepática, insuficiência hepática</i>
Distúrbios da pele e subcutâneos	Comum	Eritema
Distúrbios gerais e condições do local da administração	Muito Comum	Edema, retenção de líquido <sup>5</sup>

<sup>1</sup> A frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

<sup>2</sup> Reações de hipersensibilidade foram relatadas e, 9,9% dos pacientes tratados com bosentana e em 9,1% dos pacientes tratados com placebo.

<sup>3</sup> Cefaleia foi relatada em 11,5% dos pacientes tratados com bosentana e em 9,8% dos pacientes tratados com placebo.

<sup>4</sup> Esses tipos de reações também podem estar relacionadas com a doença subjacente.

<sup>5</sup> Edema ou retenção de líquido foi relatado em 13,2% dos pacientes tratados com bosentana e em 10,9% dos pacientes tratados com placebo.

#### Estudo não-controlado em pacientes pediátricos com PAH (AC-052-356 [BREATHE-3])

O perfil de segurança nessa população (BREATHE-3: n = 19, bosentana 2 mg/kg duas vezes ao dia; duração do tratamento 12 semanas) foi semelhante àquele observado nos estudos pivôs em pacientes adultos com PAH. No BREATHE-3, os eventos adversos mais frequentes foram rubor (21%), cefaleia e teste de função hepática anormal (cada 16%).

#### Alterações nos testes hepáticos

Nos estudos clínicos, elevações dose-dependentes em transaminases hepáticas geralmente, ocorreram dentro das primeiras 26 semanas de tratamento, em geral, graduais e, sobretudo, assintomáticas.

O mecanismo deste evento adverso não é claro. Estas elevações nos níveis de aminotransferases podem reverter espontaneamente durante o tratamento com a dose de manutenção de Tracleer® ou após a redução de dose, mas a interrupção ou término do tratamento pode ser necessário (ver *Advertências*).

Nos 20 estudos controlados com placebo integrados, foram observadas elevações nas aminotransferases hepáticas  $\geq 3$  vezes a ULN em 11,2% dos pacientes tratados com bosentana em comparação com 2,4% dos pacientes tratados com placebo. Elevações até  $\geq 8$  X ULN foram observadas em 3,6% dos pacientes tratados com bosentana e em 0,4% dos pacientes tratados com placebo. As elevações nas aminotransferases foram associadas com elevação da bilirrubina ( $\geq 2$  X ULN) sem evidência de obstrução biliar em 0,2% (5 pacientes) tratados com bosentana e em 0,3% (6 pacientes) tratados com placebo.

#### Hemoglobina

Uma diminuição na concentração de hemoglobina para abaixo de 10 g/dL em relação ao valor inicial foi relatada em 8,0% dos pacientes tratados com bosentana e em 3,9% dos pacientes tratados com placebo (veja a Seção *Advertências e Precauções*).

#### Experiências pós-comercialização:

No período pós-marketing, casos raros de cirroses hepáticas inexplicadas foram relatadas após terapia prolongada com Tracleer® em pacientes com co-morbidades múltiplas e terapias medicamentosas. Também existem raros relatos de insuficiência hepática.

“Não foi estabelecida a eficácia de Tracleer em doentes com hipertensão arterial pulmonar grave. Caso se observe uma deterioração da condição clínica, deve considerar-se a mudança para uma terapia que seja recomendada para o estágio grave da doença”.

## 10. SUPERDOSE

Bosentana foi administrada em dose única de até 2.400 mg em pacientes saudáveis e até 2.000 mg ao dia durante 2 meses em pacientes acometidos por doenças diferentes da hipertensão arterial pulmonar. A reação adversa mais comum foi cefaléia de intensidade leve a moderada.

A superdose massiva pode resultar em pronunciada hipotensão que requiera suporte cardiovascular ativo.

No período pós-marketing, houve o relato de um caso de superdose de 10.000 mg de bosentana ingerida por um paciente adolescente do sexo masculino. Ele apresentou sintomas de náusea, vômito, hipotensão, tontura, sudorese e borramento da visão. Ele se recuperou completamente dentro de 24 horas com suporte na pressão sanguínea. Note: bosentana não é removido através da diálise.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.**

#### DIZERES LEGAIS

Número do Registro no Ministério da Saúde:

1.5538.0001.001-7

1.5538.0001.002-5

Farmacêutica responsável: Fernanda Monteiro Mendes – CRF-RJ 7807

Empresa Fabricante: Haupt Pharma Wülfring GmbH – Bethelner Landstrasse 18, 31028 Gronau/ Leine - Alemanha.

Indústria importadora e distribuidora: Actelion Pharmaceuticals do Brasil Ltda.

Indústria Brasileira

Rua Dalcídio Jurandir, nº 255, 3º andar - salas 306, 307 e 308, Barra da Tijuca - Rio de Janeiro, RJ – CEP 22631-250 - CNPJ 05.240.939/0001-47

**“SAC” – Serviço ao Cliente**  
**0800-942 0808**

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 02/06/2014.**

#### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
26/jun/14		MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Versão Inicial	VP / VPS	62,5 mg / 125 mg

NA - Não aplicável