

# Bosentana

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

## **INFORMAÇÃO TÉCNICA PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

Bosentana é indicada para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (OMS - grupo I), em pacientes com classe funcional II, III e IV de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) para melhorar a capacidade física e diminuir a taxa de agravamento clínico.

Bosentana também é indicada para a redução do número de novas úlceras digitais em pacientes com esclerose sistêmica e úlceras digitais ativas.

### **2. RESULTADOS DA EFICÁCIA**

Estudos em animais com hipertensão pulmonar têm demonstrado que a administração oral crônica de bosentana reduziu a resistência vascular pulmonar e inverteu a hipertrofia vascular dos pulmões e do ventrículo direito. Em um estudo realizado em animais com fibrose pulmonar, bosentana reduziu a deposição de colágeno nos pulmões.

#### **Adultos com hipertensão arterial pulmonar**

Dois estudos clínicos randomizados, duplo-cego, multicêntricos, controlados por placebo foram realizados: AC-052-351 em 32 pacientes adultos e AC-052-352 em 213 pacientes adultos, classe funcional III e IV (hipertensão pulmonar primária (idiopática ou hereditária) ou hipertensão pulmonar secundária à esclerodermia). Após 4 semanas de bosentana 62,5 mg duas vezes por dia, as doses de manutenção estudadas nestes estudos foram de 125 mg, duas vezes ao dia em AC-052- 351 e 125 mg duas vezes por dia e 250 mg duas vezes por dia em AC-052-352.

Bosentana foi adicionada à terapia corrente de 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 a terapia corrente.

O desfecho primário foi a mudança na distância percorrida em 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 exercício.

Os aumentos corrigidos pelo placebo na distância percorrida em relação ao basal 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 para a melhoria da capacidade de exercício em pacientes tratados com 250 mg duas vezes ao dia.

A melhora na distância percorrida foi aparente após 4 semanas de tratamento, e ficou evidente após 8 semanas de tratamento e foi mantida até 28 semanas de tratamento duplocego em um subconjunto da população de pacientes.

Efeitos de bosentana na distância percorrida de 6 minutos:

	BREATHE-1 Estudo AC-052-352			Estudo AC-052-351	
	125 mg Bosentana duas vezes ao dia (n = 74)	250 mg Bosentana duas vezes ao dia (n = 70)	Placebo (n = 69)	125 mg Bosentana duas vezes ao dia (n = 21)	Placebo (n = 11)
<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 do valor inicial</b>	27 ± 75	46 ± 62	-8 ± 96	70 ± 56	-6 ± 121
<b>Subtração do Placebo</b>	35 <sup>(a)</sup>	54 <sup>(b)</sup>		76 <sup>(c)</sup>	

Distância em metros: média ± desvio padrão. Mudanças são até Semana 16 para BREATHE-1 e até Semana 12 para o Estudo AC-052-351.  
<sup>(a)</sup> p = 0,01; por Wilcoxon; <sup>(b)</sup> p = 0,0001; por Wilcoxon; <sup>(c)</sup> p = 0,02; por Student t test.

Em uma análise retrospectiva dos respondedores baseada na alteração da distância percorrida da classe funcional da OMS, e dispneia de 95 pacientes randomizados para bosentana 125 mg duas vezes por dia em estudos controlados com placebo, verificou-se que na semana 8, 66 pacientes tinham melhorado, 22 mantiveram-se estáveis e 7 tinham 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 um período inicial.

Os parâmetros hemodinâmicos invasivos foram avaliados apenas no estudo AC-052-351.

O tratamento com bosentana conduziram a um aumento significativo do índice cardíaco (IC), associado com uma redução significativa na pressão arterial pulmonar (PAP), resistência vascular pulmonar (RVP) e pressão atrial direita (RAP).

Mudança do Começo até a Semana 12: parâmetros hemodinâmicos:

125 mg Bosentana duas vezes ao dia		Placebo
<b>Média do IC (L/min/m<sup>2</sup>)</b>	N=20	N=10
Valor Inicial	2,35±0,73	0,50±0,46
Mudança Absoluta	2,48±1,03	-0,52±0,48
Efeito do Tratamento		1,02 <sup>(a)</sup>
<b>Média da PAP (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>Média da RVP (dyn • seg • cm-5)</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>Mean RAP (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 médias ± DP			
<sup>(a)</sup> p≤0,001; <sup>(b)</sup> p <0,02			

Uma redução nos sintomas de HAP foi observada no tratamento com bosentana. A medição da dispneia durante os testes de caminhada mostraram uma melhoria em 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% na classe IV. O tratamento com bosentana levou a uma melhoria na classe funcional da OMS em 42,4% dos pacientes (placebo 30,4%). A mudança geral de classe funcional da OMS para ambos os estudos foi significativamente melhor em pacientes tratados com bosentana em comparação com pacientes tratados com placebo. O tratamento com Bosentana foi associado com uma redução significativa na taxa de piora clínica em comparação com o placebo em 28 semanas (10,7% vs 37,1%, respectivamente p = 0,0015).

Incidência de piora clínica, População com Intenção de Tratar:

	<b>BREATHE-1 Estudo AC-052-352</b>		<b>Estudo AC-052-351</b>	
	<b>125/250 mg Bosentana duas vezes ao dia (N = 144)</b>	<b>Placebo</b>  <b>(N = 69)</b>	<b>125 mg Bosentana duas vezes ao dia (N = 21)</b>	<b>Placebo</b>  <b>(N = 11)</b>
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 HAP	6 (4%)	9 (13%)	0 (0%)	3 (27%)
Descontinuação devido a piora da HAP	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 do que uma razão para a piora clínica.

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

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

<sup>(c)</sup> Recebimento de epoprostenol sempre foi uma consequência do agravamento

Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, 185 pacientes com HAP, com sintomas leves, ou seja, classe funcional II (435 metros na média basal do teste de caminhada de 6 minutos) receberam bosentana 62,5 mg duas vezes ao dia durante 4 semanas, seguido de 125 mg duas vezes ao dia durante 6 meses (n = 93) ou placebo (n = 92). Os pacientes que participaram do estudo eram virgens de tratamento (n = 156) ou estavam em dose estável de sildenafile (n = 29). Os desfechos co-primários foram a variação percentual do basal para o mês 6 versus placebo em RVP e distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos. A tabela abaixo ilustra a principal análise.

	RVP (dyn · seg / cm <sup>5</sup> )		Distância em 6 minutos de caminhada (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 BL; média (DP)	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	

RVP = resistência vascular pulmonar

Foram avaliados como desfechos secundários: o tempo para o agravamento clínico (avaliado pela soma de morte, hospitalização devido a complicações da HAP ou progressão sintomática da HAP). Houve um atraso significativo no tempo para agravamento clínico (percebido primeiramente como uma linha de progressão da doença clínica) com bosentana comparado com placebo (taxa de risco de 0,2, p = 0,01). Os resultados foram consistentes nos estratos com ou sem o tratamento com sildenafile no basal.

#### Estudo em pacientes do sexo masculino com hipertensão arterial pulmonar (HAP) para avaliar a espermatogênese

No estudo AC-052-402 para avaliar o efeito da bosentana na função testicular, 62,5 mg de bosentana duas vezes ao dia foram usadas durante 4 semanas, seguida de 125 mg de bosentana duas vezes ao dia por 5 meses.

Foram avaliados 25 homens com classe funcional III e IV com uma contagem de esperma normal no início do estudo, 23 completaram o estudo e dois interromperam o estudo devido a eventos adversos não relacionados com a função testicular. A contagem de esperma ficou dentro da faixa normal em todos os 22 pacientes com dados coletados após 6 meses de tratamento, e sem alterações na morfologia espermática, mortalidade, e até mesmo nos níveis hormonais. Um paciente desenvolveu oligospermia em 3 meses de tratamento e a contagem de esperma permaneceu baixa em dois acompanhamentos clínicos realizados depois de 6 semanas. Bosentana foi interrompida e depois de 2 meses a contagem de esperma havia retornado aos níveis basais. A relevância deste achado é incerta, dada a variabilidade natural de grandes quantidades de esperma entre os indivíduos. Apesar disso, e com base nesta conclusão, é possível que os antagonistas dos receptores da endotelina como bosentana possam ter um efeito sobre a espermatogênese. A ausência de um efeito sistemático crônico no tratamento com bosentana na função testicular em humanos observados neste estudo é consistente com os dados de toxicidade relacionados com a bosentana.

### **Estudos de longo prazo**

Não existem estudos que demonstrem os efeitos benéficos do tratamento com Bosentana na sobrevida. Contudo, o estado vital a longo prazo foi registrado para todos os 235 pacientes que foram tratados com bosentana nos dois estudos pilotos controlados com placebo (AC-052-351 e AC-052-352) e/ou de suas duas extensões abertas, não controladas. O tempo médio de exposição a bosentana foi de  $1,9 \text{ anos} \pm 0,7$  anos (mínimo: 0,1 ano; máx.: 3,3 anos) e os pacientes foram observados por um período médio de  $2,0 \pm 0,6$  anos. A maioria dos pacientes foi diagnosticada com hipertensão pulmonar primária (72%) e estava na classe funcional III (84%). Nesta população total, as estimativas de sobrevida de Kaplan-Meier foram de 93% e 84%, 1 a 2 anos após o início do tratamento com o bosentana, respectivamente. As estimativas de sobrevida foram menores no subgrupo de pacientes com HAP secundária à esclerose sistêmica. As estimativas podem ter sido influenciadas pelo início do tratamento com epoprostenol em 43/235 pacientes.

Dados a longo prazo sobre HAP classe funcional II foram gerados a partir de todos os 173 pacientes que foram tratados com bosentana no estudo controlado AC-052-364 (EARLY) e/ou a sua extensão OL. A duração média de exposição ao tratamento com bosentana foi de  $3,6 \pm 1,8$  anos (até 6,1 anos), com 73% dos pacientes tratados por pelo menos 3 anos e 62% por pelo menos quatro anos. Os pacientes puderam receber tratamento adicional contra HAPs como exigido na extensão OL. A maioria dos pacientes foi diagnosticada com hipertensão arterial pulmonar idiopática ou hereditária (61%). A capacidade de exercício (distância percorrida em 6 minutos) foi mantida durante toda a duração do tratamento com bosentana (mudança média do basal ao final do tratamento - 3,7 m).

No geral, 78% dos pacientes permaneceram em classe funcional II ou melhor, da OMS. As estimativas de sobrevida de Kaplan-Meier foram de 90% e 85% em 3 a 4 anos após o início do tratamento, respectivamente. Nos mesmos pontos de tempo, 88% e 79% dos pacientes permaneceram livres de agravamento da HAP (definida como morte por todas as causas, transplante pulmonar, Atriosseptostomia ou começo do tratamento com prostanoídes IV ou subcutâneo).

No estudo de extensão OL (AC-052-409), a AC-052-405 (BREATHE-5) em pacientes com HAP classe funcional III da OMS e síndrome de Eisenmenger associado à 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). O efeito que a bosentana demonstrou no período duplo-cego do tratamento foi geralmente mantido para o tratamento mais prolongado (um período de 40 semanas de tratamento).

### **Hipertensão arterial pulmonar associada à doença cardíaca congênita**

Em um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (AC-052-405), os pacientes com HAP classe funcional III da OMS, associada com doença cardíaca congênita com síndrome de Eisenmenger, receberam o mesmo regime de dose de bosentana que no estudo original ( $n = 37$ ) ou placebo ( $n = 17$ ) durante 16 semanas. O objetivo primário mostrou que bosentana não piorou a hipoxemia. Após 16 semanas, bosentana aumentou a saturação de oxigênio em 1,0% (IC 95% - 0,7%; 2,8%), quando comparado com placebo, demonstrando que bosentana não piorou a hipoxemia. O tratamento com bosentana resultou em uma redução significativa da resistência pulmonar e melhorou a capacidade física. Após 16 semanas, o aumento da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, corrigido para o placebo foi de 53 metros ( $p = 0,0079$ ).

### **Hipertensão arterial pulmonar associada ao HIV**

Um estudo aberto, não comparativo (AC-052-362) foi realizado em 16 pacientes com HAP classe funcional III da OMS associado com a infecção pelo HIV. Os doentes foram tratados com bosentana 62,5 mg duas vezes ao dia, durante 4 semanas, seguido de 125 mg duas vezes ao dia, durante um período suplementar de 12 semanas. Após 16 semanas de tratamento, houve melhora significativa na capacidade física em comparação ao basal: o aumento médio na distância percorrida em 6 minutos foi de 91,4 metros de 332,6 metros, em média, no período inicial ( $p < 0,001$ ). Nenhuma conclusão formal pode ser tirada em relação aos efeitos da bosentana sobre a eficácia dos medicamentos antirretrovirais.

### **Estudo em crianças com HAP**

Bosentana foi avaliada em um estudo aberto, não controlado em 19 pacientes pediátricos com HAP (AC-052-356): 10 pacientes com HAP primária e nove pacientes com HAP associada a doença cardíaca congênita. Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com o peso corporal, e tratados com bosentana (ver Posologia) durante 12 semanas. Metade dos pacientes em cada grupo já tinham sido tratados 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 II ( $n = 15$ , 79%) ou classe III ( $n = 4$ , 21%).

A hemodinâmica foi avaliada em 17 pacientes. O aumento médio do índice cardíaco em relação ao basal foi de 0,5 L/min/m<sup>2</sup>, a diminuição média na pressão arterial pulmonar foi de 8 mmHg, e a média de redução na resistência vascular pulmonar foi de 389 dyn · sec · cm<sup>-5</sup>.

Estas melhorias hemodinâmicas em relação ao basal foram semelhantes, com ou sem coadministração de epoprostenol. Mudanças nos parâmetros do teste de exercício na semana 12 em comparação com o período inicial foram muito variáveis e nenhuma foi significativa.

### **Uso concomitante com epoprostenol**

O uso combinado de bosentana e epoprostenol foi investigada 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, de grupos paralelos de bosentana versus placebo em 33 pacientes com hipertensão arterial pulmonar grave que estavam recebendo terapia concomitante com epoprostenol. AC-052-356, foi um estudo aberto, não controlado com 10 dos 19 pacientes pediátricos recebendo bosentana e epoprostenol concomitantemente durante 12 semanas de estudo. O perfil de segurança da terapia combinada não foi diferente do que o esperado para cada tratamento. A terapia combinada foi bem tolerada em crianças e adultos. O benefício clínico de terapia combinada não foi mostrado.

### **Esclerose sistêmica com úlceras digitais**

Dois estudos multicêntricos, duplo-cegos, randomizados, controlados com placebo foram realizados em 122 (estudo AC-052-401, RAPIDS -1) e 190 pacientes adultos (estudo AC-052-331 RAPIDS -2) com esclerose sistêmica e úlceras digitais (ou úlceras digitais em curso ou história de úlceras digitais no ano anterior). No estudo AC-052-331 os pacientes tinham de ter pelo menos uma úlcera digital de início recente, e entre os dois estudos, 85% dos pacientes tinham úlceras digitais em curso no início. Após 4 semanas de bosentana 62,5 mg duas vezes ao dia, as doses de manutenção estudadas em ambos os estudos foi de 125 mg duas vezes ao dia. A duração do tratamento duplo-cego foi de 16 semanas no estudo AC-052-401 e 24 semanas no estudo AC-052-331.

Tratamentos de suporte para a esclerose sistêmica e úlceras digitais foram autorizados, caso se mantivessem constantes, por pelo menos, um mês após o início do tratamento e durante o período duplo-cego do estudo.

O número de novas úlceras digitais desde o início até o final do estudo foi o objetivo primário em ambos os estudos. O tratamento com bosentana resultou em menos novas úlceras digitais durante a duração do

tratamento quando comparado ao placebo. No estudo AC-052-401, durante 16 semanas de tratamento duplo-cego, os pacientes no grupo bosentana 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 duplo-cego, os números correspondentes foram, respectivamente, 1,9 vs 2,7 novas úlceras digitais ( $p = 0,0351$ ). Em ambos os estudos, foi menos provável que pacientes tomando bosentana desenvolvessem novas úlceras digitais múltiplas durante o estudo e foi demonstrado levar mais tempo para desenvolver cada nova úlcera digital sucessiva do que aqueles no grupo placebo. O efeito da bosentana sobre a redução do número de novas úlceras digitais foi mais pronunciada em pacientes com úlceras digitais múltiplas.

Nenhum efeito da bosentana foi notado 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 ratos demonstraram um aumento na incidência combinada de adenomas e carcinomas hepatocelulares em ratos machos, mas não em ratos fêmeas com as concentrações plasmáticas de 2-4 vezes mais elevadas do que as encontradas em dose terapêutica em seres humanos. Em ratos, a administração oral de bosentana durante 2 anos produziu um pequeno aumento significante na incidência combinada de adenomas nas células foliculares da tireoide e carcinoma nos machos, mas não nas fêmeas, nas concentrações plasmáticas de 9 a 14 vezes maiores que as encontradas em seres humanos tomando doses terapêuticas. Bosentana foi negativa em testes de genotoxicidade. Houve evidência de um desequilíbrio hormonal tireoidiano leve induzido por bosentana em ratos. No entanto, não houve provas de que bosentana poderia afetar a função da tireoide (tiroxina, TSH) em seres humanos.

O efeito da bosentana sobre a função mitocondrial é desconhecida.

Bosentana demonstrou ser teratogênica em ratos com níveis plasmáticos superiores a 1,5 vezes a concentração plasmática encontrada em humanos em doses terapêuticas. Efeitos teratogênicos, incluindo malformações de cabeça e rosto, e vasos maiores foram doses dependentes.

A similaridade do padrão de malformações observada com outros antagonistas dos receptores de endotelina e em ratos *ET knock-out* mostraram efeito de classe. Precauções apropriadas devem ser tomadas por mulheres em idade fértil (ver *Contraindicações, Precauções e Gravidez e Lactação*).

Os estudos de fertilidade em ratos do sexo masculino e feminino, com concentrações plasmáticas de 21 e 43 vezes acima do nível terapêutico esperado em seres humanos, respectivamente, demonstraram que não houve nenhum efeito na contagem, motilidade e viabilidade das células de esperma, nem no desempenho do acasalamento ou fertilidade.

Também não houve nenhum efeito adverso sobre o desenvolvimento do embrião, antes da implantação ou no momento da implantação.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades farmacodinâmicas

Bosentana, é um antagonista dos receptores da endotelina (ARE), tendo afinidade para os receptores da endotelina A e B (ETA e ETB). Bosentana reduz a resistência vascular, tanto pulmonar quanto sistêmica, resultando em aumento da eficiência cardíaca sem aumentar o ritmo cardíaco.

O neurohormônio endotelina-1 (ET-1) é um dos mais potentes vasoconstritores conhecidos, e pode também promover a fibrose, a proliferação celular, e a remodelação da hipertrofia cardíaca, e é pró-inflamatório. Estes efeitos são mediados pela ligação da endotelina aos receptores ETA e ETB localizados

nas células endoteliais e no músculo liso vascular. A concentração de ET-1 nos tecidos e plasma aumenta em várias doenças do tecido conjuntivo e cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial pulmonar, esclerose sistêmica, e insuficiência cardíaca aguda e crônica e isquemia do miocárdio, hipertensão arterial e arteriosclerose. Isto sugere que ET-1 desempenha um papel patogênico nestas doenças. Na hipertensão arterial pulmonar e insuficiência cardíaca, na ausência de antagonista de receptor de endotelina, concentrações elevadas de ET-1 estão fortemente correlacionados com a gravidade e prognóstico destas doenças.

Bosentana compete pela ligação da ET-1 e outros peptídeos ET pelos receptores ETA e ETB, com uma afinidade ligeiramente maior para o subtipo ETA ( $K_i = 4,1\text{-}43 \text{ nM}$ ) do que para o subtipo ETB ( $K_i = 38\text{-}730 \text{ nM}$ ). Bosentana antagoniza especificamente os receptores de ET e não se liga a outros receptores.

### **Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética da bosentana foi documentada principalmente em indivíduos saudáveis.

Dados limitados em pacientes mostram que a exposição a bosentana em pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar é cerca de duas vezes maior do que em indivíduos adultos saudáveis.

Em adultos saudáveis, bosentana apresenta propriedades farmacocinéticas dose e tempo dependente.

O *clearance* e o volume de distribuição diminuem com o aumento de 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 (Cmáx) e a área sob a curva (AUC) não aumentam proporcionalmente com a dose.

### **Absorção**

Em voluntários saudáveis, a biodisponibilidade absoluta de bosentana é cerca de 50% e não é afetada pelos alimentos. Cmáx é alcançada dentro de 3 a 5 horas após a administração.

### **Distribuição**

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

Depois de uma dose intravenosa de 250 mg de bosentana, o volume de distribuição (Vd) foi determinado em cerca de 18 litros.

### **Biotransformação e Eliminação**

Após a administração intravenosa de uma dose única de 250 mg, um *clearance* de 8,2 L/h foi obtido. A meia-vida (T<sub>1/2</sub>) de eliminação terminal foi de 5,4 horas. Após a administração de doses múltiplas, as concentrações plasmáticas de bosentana diminuíram gradualmente, atingindo 50% a 65% da verificada após a administração de uma dose única. Esta diminuição é provavelmente devido a auto-indução de enzimas hepáticas. O estado de equilíbrio é atingido em 3-5 dias.

Bosentana é eliminada por excreção biliar após ser metabolizada no fígado pelas isoenzimas do citocromo P450: CYP2C9 e CYP3A4. É recuperada na urina menos de 3% das doses administradas por via oral. Três metabolitos são gerados e apenas um deles é farmacologicamente ativo. Este metabólito é excretado inalterado principalmente através da bile. Em pacientes adultos, a exposição ao metabolito ativo é maior do que em indivíduos saudáveis. A exposição ao metabolito ativo pode aumentar em pacientes com evidência clínica da presença da colestase.

Bosentana é um indutor da CYP2C9, CYP3A4, possivelmente, também da CYP2C19 e glicoproteína-P. *In vitro*, a bosentana inibe as bombas eliminadoras de sais biliares em culturas de hepatócitos. *In vitro*, os

dados mostraram que bosentana não tem efeito inibitório relevante sobre isoenzimas CYP testadas (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4).

Consequentemente, bosentana não deverá aumentar as concentrações plasmáticas de produtos medicinais metabolizados por estas isoenzimas.

### **Farmacocinética em populações especiais**

Com base na amplitude de cada um dos estudos de variáveis, não é previsível que a farmacocinética da 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 de doses orais únicas e múltiplas foi estudada em pacientes pediátricos com hipertensão arterial pulmonar, com a dose baseada no peso corporal. A exposição de bosentana diminuiu ao longo do tempo de uma maneira consistente com as propriedades de auto-indução conhecida de bosentana. Os valores médios da AUC (CV%) de bosentana em pacientes pediátricos tratados com 31,25; 62,50 ou 125 mg duas vezes ao dia, foram 3.496 (49); 5.428 (79) e 6.124 (27) ng · h/mL, respectivamente, e foram inferiores ao valor observado em pacientes adultos com HAP com 125 mg administradas duas vezes ao dia:

8.149 (47) ng · h/mL. A exposição sistêmica em pacientes pediátricos com pesos de 10-20 kg, 20-40 kg e mais de 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 está possivelmente relacionada com um aumento do metabólito hepático e excreção. As consequências destes resultados em relação à hepatotoxicidade são desconhecidas. O gênero e o uso concomitante de epoprostenol intravenoso não teve efeito significativo sobre a farmacocinética de bosentana.

### **Insuficiência hepática**

Alterações relevantes não foram observadas na farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh classe A). AUC de bosentana no estado de equilíbrio foi 9% superior e a AUC do metabólito ativo (Ro 48-5033) foi 33% maior em pacientes com insuficiência hepática moderada em comparação com pacientes saudáveis. Em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) e hipertensão arterial pulmonar associada à hipertensão portal, a AUC de bosentana no estado de equilíbrio 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 *Advertências e Precauções*) e Bosentana deve ser evitada neste grupo de pacientes com insuficiência hepática moderada e grave, ou seja, Child-Pugh Classe B, ou C.

### **Insuficiência renal**

Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina 15-30 mL/min), as concentrações plasmáticas de bosentana diminuíram em aproximadamente 10%. As concentrações plasmáticas dos metabólitos de bosentana aumentaram cerca de 2 vezes nestes indivíduos em comparação com pacientes com função renal normal. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal. Apesar de não existirem dados clínicos específicos em pacientes em diálise, com base nas propriedades físico-químicas do fármaco e do seu alto nível de ligação da proteína, não é esperado que bosentana seja removida da circulação de forma significativa por meio de diálise (ver *Posologia*).

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Bosentana é contraindicada nos casos de:

- Hipersensibilidade a bosentana ou a qualquer componente da fórmula;
- Uso concomitante de ciclosporina A;
- Gravidez;
- Mulher em idade fértil e que não estão usando métodos contraceptivos seguros (o uso de contraceptivos hormonais exclusivamente para a contraceção não é eficaz no tratamento baseado em bosentana);

ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO PARA MENORES DE 03 ANOS.

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Bosentana não mostrou ter um efeito benéfico no processo de cicatrização das úlceras digitais existentes.

### Função hepática

Aumentos das transaminases hepáticas, como aspartato e alanina aminotransferase (AST e ALT), associados a bosentana são dose dependente. Alterações das enzimas hepáticas ocorrem normalmente dentro das primeiras 26 semanas de tratamento, mas também podem ocorrer mais tarde (ver *Reações Adversas*). O risco de disfunção hepática pode também ser aumentado quando as drogas que são inibidores da bomba que remove os sais biliares, por exemplo, rifampicina, glibenclamida e ciclosporina A (ver *Contraindicações e Interações Medicamentosas*) são coadministradas a bosentana. Mas 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 bosentana.**

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

ALT/AST	Tratamento e recomendações de monitoramento
> 3 e ≤ 5 x LSN	Confirmar por outro teste de função hepática; se confirmada, reduzir a dose diária ou interromper o tratamento (ver <i>Posologia</i> ), monitorar os níveis de aminotransferase pelo menos a cada 2 semanas. Se os níveis das transaminases voltarem aos valores obtidos no pré-tratamento, continuar ou reiniciar o tratamento, como na posologia.
> 5 e ≤ 8 x LSN	Confirmar por outro teste de função hepática, se confirmada, interromper o tratamento (ver <i>Posologia</i> ) e monitorar os níveis de aminotransferase pelo menos a cada 2 semanas. Se os níveis de transaminases voltarem aos valores pré-tratamento, reiniciar o tratamento, como na dosagem.
> 8 x LSN	Tratamento deve ser interrompido e não é possível reiniciar o tratamento com bosentana.

**Se você notar sintomas clínicos associados a lesão hepática, tais como: náuseas, vômitos, febre, dor abdominal, icterícia, letargia não usual ou fadiga, sintomas gripais (artralgia, mialgia, febre), associados a um aumento nos níveis de aminotransferase, o tratamento deve ser interrompido e não é possível reiniciar com bosentana.**

LSN = limite superior do normal

### Reintrodução do tratamento

A reintrodução do tratamento com bosentana só deve ser adotada se os potenciais benefícios do tratamento com bosentana superarem os riscos potenciais e, em casos que os níveis de aminotransferase estão dentro dos valores obtidos antes do tratamento. Recomenda-se consultar um hepatologista. A reintrodução deve seguir as orientações de dosagem. **Os níveis de aminotransferases devem ser avaliadas novamente dentro de 3 dias após o reinício do tratamento, e depois de 2 semanas. Realizados esses controles, você deve seguir a recomendação acima.**

### **Concentração de hemoglobina**

O tratamento com bosentana foi associado com uma redução dose-dependente na concentração de hemoglobina (ver *Reações Adversas*). Em estudos controlados por placebo, a redução da concentração de hemoglobina relacionada com bosentana não foram progressivas e estabilizaram após as primeiras 4-12 semanas de tratamento. Recomenda-se que a concentração de hemoglobina seja verificada antes de iniciar o tratamento e monitorada mensalmente durante os primeiros quatro meses de tratamento, e depois a cada três meses.

Se ocorrer uma redução clinicamente relevante na concentração de hemoglobina, uma análise posterior e investigação devem ser realizadas para determinar a causa e a necessidade de tratamento específico.

### **Uso em mulheres em idade fértil**

O tratamento com bosentana não deve ser iniciado em mulheres em idade fértil a menos que elas estejam usando métodos contraceptivos seguros (ver *Interações Medicamentosas*) e que o resultado do teste de gravidez realizado antes do início do tratamento seja negativo (ver *Gravidez e Lactação*). Antes de iniciar o tratamento com bosentana em mulheres em idade fértil, você deve se certificar de que inexiste gravidez; recomendar um método contraceptivo seguro e adequado e uma contracepção segura. Pacientes e prescritores devem estar cientes de que, devido ao potencial de interação farmacocinética, bosentana pode tornar os contraceptivos hormonais ineficazes (ver *Interações Medicamentosas*). Assim, as mulheres em idade fértil não devem adotar a contracepção hormonal (via oral, injetável, transdérmica e implantes) como único método de contracepção, mas devem usar um método adicional ou alternativo de contracepção. Se houver qualquer dúvida quanto à melhor escolha de contracepção para um determinado paciente, recomendamos uma consulta ao ginecologista. Devido à possível falha da contracepção hormonal durante o tratamento com bosentana, e tendo em vista o risco que a hipertensão arterial pulmonar pode seriamente se agravar com a gravidez, recomenda-se fazer testes de gravidez mensais durante o tratamento com bosentana para permitir a confirmação precoce da gravidez.

### **A categoria de risco de medicamentos para gestantes: categoria X.**

Doença pulmonar veno-oclusiva

Caso sinais de edema pulmonar ocorrerem quando bosentana for administrada em pacientes com HAP, a possibilidade de doença pulmonar veno-oclusiva associada deve ser considerada.

### **Retenção de fluido**

O edema é uma consequência clínica conhecida da HAP e piora da HAP e é também um efeito conhecido de outros antagonistas do receptor da endotelina. Em 20 ensaios clínicos controlados com placebo em indicações incluindo PAH e DU, edema ou retenção de líquidos foi relatada em 13,2% dos pacientes tratados com bosentana e 10,9% dos pacientes tratados com placebo. Além disso, houve vários relatos

pós-comercialização de retenção de líquidos em pacientes com hipertensão pulmonar que ocorreram dentro de algumas semanas após o início da bosentana.

Os pacientes necessitaram de intervenção com um diurético, controle de líquidos ou hospitalização por descompensação da insuficiência cardíaca.

Se a retenção de fluidos clinicamente significativa se desenvolver, com ou sem aumento de peso associado, uma avaliação adicional deve ser realizada para determinar a causa, tal como Bosentana, ou insuficiência cardíaca subjacente e eventual necessidade de tratamento ou interrupção da terapia com Bosentana.

### **Hipertensão Arterial Pulmonar associada com a infecção pelo HIV**

Existe uma experiência limitada de estudos clínicos envolvendo o uso de bosentana em pacientes com HAP associada com a infecção pelo HIV e tratados com medicamentos antirretrovirais (ver *Resultados de Eficácia*). Um estudo específico de interação entre bosentana e lopinavir + ritonavir em indivíduos saudáveis mostraram aumento das concentrações plasmáticas de bosentana, com um nível máximo durante os primeiros 4 dias de tratamento (ver *Interações Medicamentosas*). Ao iniciar o tratamento com bosentana nos pacientes tratados com o maior (reforçado) inibidor de protease ritonavir, a tolerabilidade do paciente a bosentana deve ser monitorizada de perto. Devido ao potencial para interações, relacionado ao efeito indutor da bosentana no CYP450 (ver *Interações Medicamentosas*), o que poderia afetar a eficácia da terapia anti-retroviral, esses pacientes também devem ser cuidadosamente monitorizados quanto suas infecções pelo HIV.

### **Uso concomitante com outros medicamentos**

Glibenclamida: bosentana não deve ser administrada concomitantemente com a glibenclamida, devido ao alto risco de aumento das aminotransferases hepáticas (ver *Interações Medicamentosas*). Um fármaco anti-diabética alternativo deve ser administrado a pacientes em que o tratamento anti-diabético é indicado.

Fluconazol: não é recomendada a administração concomitante de bosentana com fluconazol (ver *Interações Medicamentosas*). Embora ainda não estudada, esta combinação pode levar a grandes aumentos nas concentrações plasmáticas de bosentana.

Rifampicina: a coadministração de bosentana e rifampicina não é recomendada (ver *Interações Medicamentosas*).

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

### **Posologia na insuficiência hepática**

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve (ou seja, a Child-Pugh Classe A) (ver *Farmacocinética*).

Geralmente, Bosentana deve ser evitada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (ver *seção Advertências e Precauções*). O início da Bosentana geralmente deve ser evitado em pacientes com elevadas aminotransferases (3 x LSN), porque a interpretação dos resultados dos testes da função hepática nesses pacientes pode ser mais difícil.

### **Posologia na insuficiência renal**

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal (ver *seção Farmacocinética*).

### **Posologia em pacientes idosos**

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

## Uso em crianças

Não foi estabelecida a segurança e a eficácia em crianças menores de 3 anos.

## **GRAVIDEZ E LACTAÇÃO**

### Gravidez

Estudos em animais demonstraram a presença de toxicidade reprodutiva (teratogenicidade, embriotoxicidade, ver *Dados pré-clínicos de segurança*). Há poucos dados sobre o uso de bosentana em mulheres grávidas. O risco potencial para humanos ainda é desconhecido.

Bosentana é contraindicada na gravidez (ver *Contraindicações*).

### Uso em mulheres em idade fértil

Antes de iniciar o tratamento com bosentana em mulheres em idade fértil, você deve se certificar de que inexiste gravidez; recomendar um método contraceptivo seguro e adequado e iniciar uma contracepção segura. Pacientes e prescritores devem estar cientes de que, devido a interação farmacocinética, é possível que bosentana torne os contraceptivos hormonais ineficazes (ver *Interações Medicamentosas*). Assim, as mulheres em idade fértil não devem tomar anticoncepcional hormonal (via oral, injetável, transdérmica e implantes) como único método de contracepção, mas devem usar um método adicional ou alternativo seguro de contracepção. Se houver qualquer dúvida quanto à melhor escolha de contracepção para um determinado paciente, recomendamos uma consulta ao ginecologista.

Devido à possível falha da contracepção hormonal durante o tratamento com bosentana, e tendo em vista o risco que a hipertensão arterial pulmonar pode seriamente se agravar com a gravidez, recomenda-se fazer testes de gravidez mensais durante o tratamento com bosentana para permitir a confirmação precoce da gravidez.

### Lactação

Não se sabe se bosentana é excretada no leite humano. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com bosentana.

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

Os efeitos de bosentana sobre a capacidade de dirigir e/ou operar máquinas não foram estudados, mas deve-se levar em conta que a tontura pode ocorrer com a administração de bosentana.

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Bosentana é um induzor das isoenzimas citocromo P450: CYP3A4 e CYP2C9. Os dados *in vitro* sugerem também a indução de CYP2C19. Consequentemente, as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas por estas isoenzimas diminuirão quando bosentana for coadministrada. Deve ser considerada a possibilidade de uma alteração na eficácia das substâncias metabolizadas por estas isoenzimas. Pode ser necessário o ajuste da dose destes medicamentos após o início do tratamento com bosentana, mudança na dosagem ou descontinuação.

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

*Lopinavir + ritonavir (e outros inibidores maiores da protease com ritonavir):* A administração concomitante de bosentana 125 mg duas vezes ao dia e 400 + 100 mg de lopinavir + ritonavir duas vezes ao dia por 9,5 dias em voluntários saudáveis resultou em concentrações plasmáticas de bosentana que foram aproximadamente 48 vezes maiores do que quando medidas após uma única administração de bosentana. No estado de equilíbrio as concentrações plasmáticas de bosentana foram aproximadamente 5 vezes maiores do que com bosentana administrada isoladamente. A inibição da absorção mediada pela família de carreadores hepáticos OATP provocadas pelo ritonavir reduz o *clearance* da bosentana e é a provável causa desta interação. A tolerabilidade a bosentana deve ser monitorada quando administrada concomitantemente com lopinavir + ritonavir ou outro inibidor maior de protease ritonavir (reforçado) (ver *Advertências*).

Após a coadministração de bosentana por 9,5 dias, a exposição plasmática de lopinavir e ritonavir diminuiu em cerca de 14% e 17%, respectivamente, no estado de equilíbrio. É recomendada o monitoramento adequado da terapêutica antirretroviral (ver *Advertências*). Efeitos semelhantes são esperados com outros inibidores maiores da protease 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 marcada hepatotoxicidade de nevirapina, o que pode aumentar a toxicidade hepática da bosentana, esta combinação não é recomendada.

#### **Estudos específicos de interação medicamentosa demonstraram que:**

*Contraceptivos hormonais:* A administração concomitante de 125 mg de bosentana duas vezes ao dia por sete dias com uma dose única de contraceptivo oral contendo 1 mg de noretisterona + 35 mcg de etinilestradiol diminuiu a AUC da noretindrona e etinilestradiol em 14% e 31%, respectivamente. No entanto, as diminuições da exposição em pacientes individuais foram tão elevadas como 56% e 66%, respectivamente. Portanto, os contraceptivos hormonais por si só, independentemente da via de administração (por exemplo: por via oral, injetável, transdérmica e implantes) não são considerados métodos contraceptivos seguros (ver seções *Precauções* e *Gravidez e Lactação*).

*Ciclosporina A:* A administração concomitante de bosentana e ciclosporina A é contraindicada (ver *Contraindicações*). Quando bosentana 500 mg duas vezes ao dia foi coadministrada com ciclosporina A, as concentrações iniciais de bosentana foram aproximadamente 30 vezes superiores à concentração encontrada após a administração de bosentana isoladamente. No estado de equilíbrio, as concentrações plasmáticas de bosentana foram 3 a 4 vezes superiores em comparação com a administração de bosentana isoladamente. O mecanismo desta interação medicamentosa é desconhecida. As concentrações sanguíneas de ciclosporina A (um substrato de CYP3A4) diminuíram cerca de 50%.

*Tacrolimus, sirolimus:* A administração concomitante de tacrolimus ou sirolimus e bosentana não foi estudada em humanos, mas pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de bosentana, como na coadministração com ciclosporina A. A administração concomitante de bosentana pode reduzir as

concentrações plasmáticas de tacrolimus e sirolimus. Portanto, o uso concomitante de bosentana e tacrolimus ou sirolimus não é recomendada. Pacientes que necessitam da combinação devem ser cuidadosamente monitorados para eventos adversos relacionados a bosentana e concentrações sanguíneas de tacrolimus e sirolimus.

*Glibenclamida (gliburida):* A coadministração de 125 mg de bosentana duas vezes ao dia durante 5 dias reduziu a concentração plasmática de glibenclamida (um substrato de CYP3A4) em 40%, com potencial de redução significativa do efeito hipoglicemiante. As concentrações plasmáticas de bosentana também diminuíram 29%. Além disso, o aumento da incidência de aminotransferase elevadas foi observada em pacientes recebendo terapia concomitante. Bosentana e glibenclamida inibem a bomba de eliminação de sais biliares, o que poderia explicar as aminotransferases elevadas. Neste contexto, esta combinação não deve ser utilizada (veja *Advertências*). Não há dados de interações medicamentosas com outras sulfonilureias.

*Varfarina:* a coadministração de 500 mg de bosentana duas vezes ao dia durante 6 dias em pacientes saudáveis diminuiu a concentração de ambos S -varfarina (um substrato de CYP2C9) e R-varfarina (um substrato de CYP3A4) em 29% e 38%, respectivamente. A experiência clínica com a administração concomitante de bosentana e varfarina em pacientes com HAP não resultou em alterações clinicamente relevantes na *International Normalized Ratio* (INR) ou na dose de varfarina (basal versus final dos estudos clínicos). Além disso, a frequência de alterações da dose de varfarina durante a clínica devido a mudanças no INR ou devido a eventos adversos foi similar entre os pacientes tratados com bosentana ou recebendo placebo. Não é necessário ajuste da dose de varfarina e anticoagulantes orais semelhantes quando o tratamento com bosentana é iniciado, mas recomenda-se a monitorização intensa do INR, especialmente durante o início do tratamento com bosentana e o período de aumento da dose de bosentana.

*Sinvastatina:* A administração concomitante de 125 mg de bosentana duas vezes ao dia durante 5 dias reduziu as concentrações plasmáticas de sinvastatina (um substrato de CYP3A4), e seu metabólito ativo  $\beta$ -hidroxiácido em 34% e 46%, respectivamente. Concentrações plasmáticas de bosentana não foram afetadas pela administração concomitante de sinvastatina. É recomendado monitorar os níveis de colesterol do plasma, e, se necessário, subsequente ajuste da dose.

*Cetoconazol:* A administração concomitante de bosentana 62,5 mg duas vezes ao dia, durante 6 dias e cetoconazol, um potente inibidor do CYP3A4, aumentou as concentrações plasmáticas de bosentana cerca de duas vezes. Nenhum ajuste de dose é considerado necessário. Apesar de não ter sido demonstrada em estudos *in vivo*, espera-se que haja um aumento na concentração plasmática de bosentana com outros inibidores potentes de CYP3A4 (tais como o itraconazol). Pacientes deficientes em CYP2C9 e tratados com inibidores do CYP3A4 estão em risco de aumento das concentrações plasmáticas de bosentana em maiores proporções capazes de levar a eventos adversos potencialmente nocivos.

*Digoxina, nimodipina e losartana:* A coadministração de 500 mg de bosentana duas vezes ao dia durante 7 dias com digoxina, diminuiu a AUC,  $C_{\text{máx}}$  e  $C_{\text{min}}$  da digoxina em 12%, 9% e 23%, respectivamente. O mecanismo desta interação pode ser a indução da glicoproteína-P. Esta interação não parece ter relevância clínica.

A administração concomitante de nimodipina ou losartana não tem efeito significativo sobre os níveis plasmáticos de bosentana.

*Epoprostenol:* Os dados limitados obtidos a partir de um estudo clínico (AC-052-356), no qual dez pacientes pediátricos receberam a combinação de bosentana e epoprostenol indicou que, após a administração de doses únicas e múltiplas, os valores de  $C_{\text{máx}}$  e AUC de bosentana foram semelhantes aos de pacientes com ou sem infusão contínua de epoprostenol.

*Rifampicina:* A administração concomitante de bosentana 125 mg duas vezes ao dia, durante sete dias e rifampicina, um potente induzor de CYP2C9 e CYP3A4 em 9 pacientes saudáveis , diminuiu as concentrações plasmáticas de bosentana em 58%, e esta diminuição pode chegar a quase 90% em um caso individual. Espera-se uma subsequente redução significativa no efeito de bosentana, quando administrada concomitantemente com rifampicina. Há falta de dados sobre outros indutores de CYP3A4, tal como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, Erva de São João, mas espera-se que a coadministração leve a exposição sistêmica reduzida para bosentana. Uma redução clinicamente significativa de eficácia não pode ser excluída.

*Sildenafil:* a coadministração de 125 mg de bosentana duas vezes ao dia (estado de equilíbrio) com 80 mg de bosentana, três vezes ao dia (estado de equilíbrio) em voluntários saudáveis durante 6 dias, resultou em um decréscimo da AUC da sildenafil em 63% e a AUC da bosentana aumentou em 50%. Alterações nas concentrações plasmáticas não foram consideradas clinicamente relevantes e ajustes de dose não são necessários.

## **7. CUIDADOS NO ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Os frascos de Bosentana contém dessecante com carvão e silica gel, que não devem ser removidos do frasco ou engolidos.

**Número de lote e datas de fabricação e de validade: consulte a embalagem**

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

**Não use o medicamento com data de validade vencida. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Todos os medicamentos devem ser mantidos fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A via de administração de Bosentana é oral. Os comprimidos devem ser administrados de manhã e à noite com ou sem alimentos. Os comprimidos revestidos 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, e aumentada para a dose de manutenção de 125 mg duas vezes por dia.

Bosentana comprimidos devem ser administrados de manhã e à noite com ou sem alimentos.

Bosentana pode melhorar ligeiramente a capacidade de exercício dos pacientes com o aumento da dose de 125 mg a 250 mg duas vezes ao dia. Você deve fazer uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios, levando em conta a evidência de que alterações na função hepática são dose-dependentes.

#### **Interrupção do tratamento:**

A experiência com a interrupção abrupta do bosentana é limitada. Não foram observadas evidências de efeito rebote agudo, no entanto, para evitar uma possível piora clínica devido ao potencial efeito rebote, a redução gradual da dose deve ser considerada (através da administração de metade da dose ao longo de 3 a 7 dias). Recomenda-se monitorização intensa durante o período de interrupção.

Esclerose sistêmica com úlceras digitais em curso O tratamento com Bosentana deve ser iniciado com uma dose de 62,5 mg duas vezes ao dia durante 4 semanas, e, em seguida, aumentada para uma dose de manutenção de 125 mg duas vezes ao dia. A resposta do paciente ao tratamento e a necessidade de

continuação da terapêutica deve ser reavaliada regularmente. Deve ser feita uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício, levando-se em conta a toxicidade hepática da bosentana.  
Não há dados de segurança e eficácia em pacientes com menos de 18 anos.

### **Pacientes idosos**

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com mais de 65 anos.

### **Pacientes com insuficiência renal/diálise**

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes submetidos a diálise.

### **Pacientes com insuficiência hepática**

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve (Child- Pugh classe A). Bosentana geralmente deve ser evitada em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave, Child-Pugh B ou C (ver *Farmacocinética, Advertências e Contraindicações*).

### **Crianças**

Com base nos dados disponíveis, a dose recomendada de bosentana em pacientes pediátricos é de 2 mg/kg. O seguinte esquema posológico foi usado no estudo AC-052-356 [BREATHE-3]:

<b>Peso corporal (Kg)</b>	<b>Dose inicial (4 semanas)</b>	<b>Dose de manutenção</b>
10 ≤ x ≤ 20	31,25 mg (1 x dia)	31,25 mg (2 x dia)
20 < x ≤ 40	31,25 mg (2 x dia)	62,5 mg (2 x dia)
> 40	62,5 mg (2 x dia)	125 mg (2 x dia)

Não há dados clínicos em crianças com menos de 3 anos de idade.

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

### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Em 20 ensaios placebos controlados, realizados em uma variedade de indicações terapêuticas, um total de 2486 pacientes foram tratados com bosentana em doses diárias que variaram de 100 mg a 2.000 mg e 1838 pacientes foram tratados com placebo. A duração média do tratamento foi de 45 semanas. As reações adversas mais frequentemente relatadas às drogas (ocorrem em pelo menos 1% dos pacientes tratados com bosentana e uma frequência de pelo menos 0,5% superior ao placebo) foi dor de cabeça (11,5% vs 9,8%), edema/retenção de líquidos (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 de aminotransferase hepáticas e diminuição na concentração de hemoglobina (ver Seção 1.1.3, Advertências e precauções especiais para uso).

Reações adversas/efeitos indesejáveis em 20 estudos controlados com placebo, utilizando bosentana são classificados de acordo com a frequência utilizando a seguinte convenção: muito comuns ( $\geq 1/10$ ), comuns ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), muito raros ( $<1/10.000$ ). Relatos de experiência pós-comercialização estão incluídas em itálico, com as categorias de frequência com base em taxas de notificação de eventos adversos com bosentana em 20 estudos controlados com placebo.

As categorias de frequência não contam para outros fatores, incluindo a variação da duração do estudo, condições pré-existentes e características iniciais do paciente. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas nos efeitos indesejados entre os dados gerais das indicações definidas e aprovadas.

<b>Classificação dos Sistemas Orgânicos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação Adversa</b>
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Anemia, diminuição da hemoglobina, (ver Seção 7)
	Desconhecida <sup>1</sup>	<i>Anemia ou diminuição da hemoglobina necessitando de transfusão de eritrócitos</i>
	Incomum	<i>Trombocitopenia</i>
	Incomum	<i>Neutropenia, leucopenia</i>
Distúrbios do sistema imunológico	Comum	Hipersensibilidade (incluindo dermatite, prurido e rush) <sup>2</sup>
	Raro	<i>Anafilaxia e/ou angioedema</i>
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Dor de cabeça <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	Função hepática anormal, (ver Seção 7)
	Incomum	<i>Elevação das aminotransferases associadas com hepatite e/ou icterícia (ver Seção 7)</i>
	Raro	<i>Cirrose hepática, insuficiência hepática</i>
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Comum	Eritema
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Muito comum	Edema, retenção de líquidos <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 em 9,9% dos pacientes tratados com bosentana e 9,1% dos pacientes com placebo.

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

<sup>4</sup> Estes tipos de reação também pode ser relatados durante a doença.

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

O perfil de segurança desta população (BREATHE-3: n = 19, 2 mg/kg de bosentana duas vezes ao dia, de duração 12 semanas de tratamento) foi semelhante ao observado em estudo pivotal em pacientes adultos com HAP. Em BREATHE-3, os eventos adversos mais frequentes foram rubor (21%), dor de cabeça e testes de função hepática anormais (16% cada).

### **Alterações nos testes hepáticos**

Bosentana tem sido associada com elevações dose-dependentes dos níveis de aminotransferases hepáticas, ou seja: aspartato e alanina aminotransferase. Em estudos clínicos, alterações nas enzimas hepáticas normalmente ocorreram dentro das primeiras 26 semanas de tratamento, em geral, gradual e principalmente assintomática.

O mecanismo deste efeito adverso não é claro. Estas elevações nos níveis das aminotransferases podem reverter espontaneamente durante o tratamento com a dose de manutenção de bosentana ou após a redução da dose, mas pode ser necessária a interrupção ou suspensão do tratamento (ver *Advertências*).

Em 20 estudos controlados com placebo foram incluídos aumentos das aminotransferases hepáticas  $\geq 3$  vezes o LSN em 11,2% dos pacientes tratados com bosentana em comparação com 2,4% dos pacientes tratados com placebo. Elevações  $\geq 8 \times$  LSN foram observadas em 3,6% dos pacientes tratados com bosentana e 0,4% dos pacientes tratados com placebo.

Aumentos das transaminases foram associados com bilirrubina elevada ( $\geq 2 \times$  LSN), sem evidências de obstrução biliar em 0,2% (5 pacientes) tratados com bosentana e 0,3% (6 pacientes) tratados com placebo.

### **Hemoglobina**

Uma queda na concentração de hemoglobina abaixo de 10 g/dL a partir do basal foi relatada em 8,0% dos pacientes tratados com bosentana e 3,9% dos pacientes tratados com placebo (ver seção Advertências e Precauções).

### **Experiência pós-comercialização**

No período pós-comercialização, casos raros de cirrose hepática inexplicável, foram relatados após a terapia prolongada com bosentana em pacientes com múltiplas comorbidades e terapias medicamentosas. Há também relatos raros de insuficiência hepática.

## **10. SOBREDOSAGEM**

Bosentana foi administrada como uma dose única de até 2400 mg, em pacientes saudáveis, ou superior a 2000 mg ao dia durante 2 meses, em pacientes afetados por várias doenças de hipertensão arterial pulmonar. A reação adversa mais comum foi dor de cabeça de intensidade leve a moderada.

A sobredosagem maciça pode resultar em hipotensão pronunciada, exigindo um suporte cardiovascular ativo.

No período pós-comercialização, houve relato de um caso de sobredosagem de 10.000 mg de bosentana ingerida por um paciente do sexo masculino adolescente. Ele desenvolveu sintomas de náuseas, vômitos, hipotensão, tonturas, sudorese e visão turva. Recuperou-se completamente dentro de 24 horas, suporte da pressão arterial. Nota: bosentana não é removida por diálise.

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

## **DIZERES LEGAIS**

Número de Registro no Ministério da Saúde: 1.5538.0003

Farmacêutico Responsável: Fernanda Mendes - CRF- RJ 7807  
 Empresa Fabricante: Patheon Inc 2100 Syntex Court Mississauga, Ontario, L5N7K9 Canadá  
 Indústria Importadora e distribuidora: Actelion Pharmaceuticals do Brasil Ltda.  
 Indústria Brasileira  
 Rua Dalcídio Jurandir, nº 255, 3º andar Salas 306 – parte, 307 e 308, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, RJ – CEP 22.631-250

CNPJ 05.240.939/0001-47  
**"SAC" – Serviço ao Cliente**  
 0800-942 0808

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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
27/06/2014	507539144	<b>GENERICO - Inclusão</b> Inicial de Texto de Bula _ RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão Inicial	VP/VPS	62,5mg e 125 mg
03/10/2014	7343151	<b>GENÉRICO-</b> Notificação de Alteração de Texto de Bula _ RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<b>DIZERES LEGAIS (VP/VPS):</b> Colocar somente os 9 dígitos conforme preconizado pela legislação, retirar os 13. <b>REAÇÕES ADVERSAS (VPS):</b> <u>Experiência pós-comercialização</u> (Retirada de frase)	VP/VPS	62,5mg e 125 mg
08/01/2015	x	<b>GENÉRICO-</b> Notificação de Alteração de Texto de Bula _ RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<b>8. QUAIS MALES ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? (VP/VPS)</b> Correção de alguns sinais na primeira tabela <b>DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA (VPS)</b> Acerto de algumas palavras que foram traduzidas da versão original erroneamente. Todo local na bula (VP/VPS) onde encontra-se descrito <b>transaminases</b> o correto é <b>aminotransferase</b> <b>DIZERES LEGAIS (VP/VPS)</b> Colocamos o endereço/nome do novo fabricante do medicamento que foi aprovado Setembro 2014 <b>Patheon</b> , incluído-se ao atual Haupt Wulffing.	VP/VPS	62,5mg e 125 mg