

bosentana monoidratada

RANBAXY FARMACÊUTICA LTDA

Comprimido revestido

62,5 mg

125 mg

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

bosentana monoidratada

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Bosentana 62,5 mg e 125 mg em embalagens com 60 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

COMPOSIÇÃO

Bosentana 62,5 mg:

Cada comprimido revestido contém:

bosentana monoidratada.....64,541 mg
(equivalente a 62,5 mg de bosentana)

Bosentana 125 mg:

Cada comprimido revestido contém:

bosentana monoidratada.....129,083 mg
(equivalente a 125 mg de bosentana)

Excipientes: amido, amidoglicolato de sódio, povidona, dibeenato de glicerila, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, triacetina, talco, etilcelulose, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A 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.

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Modelos Animais

Em modelos animais com hipertensão pulmonar, a administração oral crônica de bosentana reduziu a resistência vascular pulmonar e inverteu a hipertrofia vascular dos pulmões e do ventrículo direito. Em um modelo em animais com fibrose pulmonar, bosentana reduziu a deposição de colágeno nos pulmões.

Eficácia em adultos com hipertensão arterial pulmonar

Dois estudos clínicos randomizados, duplo-cego, multicêntricos, controlados por placebo foram realizados em 32 (AC-052-351) e 213 (estudo AC-052-352 [BREATHE-1]) pacientes adultos com HAP (hipertensão pulmonar primária (idiopática ou hereditária) ou hipertensão pulmonar secundária à esclerodermia) com classe funcional III e IV da OMS. Após 4 semanas de bosentana 62,5 mg, duas vezes ao dia, as doses de manutenção avaliadas nestes estudos foram de 125 mg, duas vezes ao dia, no AC-052-351 e 125 mg, duas vezes ao dia, e 250 mg, duas vezes ao dia, no AC-052-352.

A bosentana foi adicionada à terapia atual dos pacientes, que poderia 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 atual.

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 se exercitar. Os aumentos corrigidos pelo placebo na distância percorrida em comparação ao período 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 de melhora da capacidade de se exercitar em pacientes tratados com 250 mg, duas vezes ao dia.

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

Tabela 1: Efeitos de bosentana na distância percorrida de 6 minutos:

	Estudo AC-052-352 BREATHE-1			Estudo AC-052-351	
	125 mg de bosentana duas vezes ao dia (n = 74)	250 mg de bosentana duas vezes ao dia (n = 70)	Placebo (n = 69)	125 mg de bosentana duas vezes ao dia (n = 21)	Placebo (n = 11)
Valor do Período Basal	326 ± 73	333 ± 75	344 ± 76	360 ± 86	355 ± 82
Desfecho	353 ± 115	379 ± 101	336 ± 129	431 ± 66	350 ± 147
Mudança em comparação ao valor do período basal	27 ± 75	46 ± 62	-8 ± 96	70 ± 56	-6 ± 121
Subtração do Placebo	35 ^(a)	54 ^(b)		76 ^(c)	
Distância em metros: média ± desvio padrão. Mudanças são até a Semana 16 para 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) $p = 0,02$; por teste t de Student.					

Em uma análise retrospectiva dos respondedores com base na alteração da distância percorrida, da classe funcional da OMS e da dispneia de 95 pacientes randomizados para 125 mg de bosentana, duas vezes ao dia, em estudos controlados por 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 comparação ao período basal. Dos 7 pacientes que pioraram, na Semana 8, 3 melhoraram na Semana 12/16 e 4 pioraram em comparação com um período basal.

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

Tabela 2: Alteração a partir do Período Basal até a Semana 12: Parâmetros Hemodinâmicos

	125 mg de bosentana duas vezes ao dia	Placebo
CI médio (L/min/m²)	N=20	N=10
Período Basal	2,35 ± 0,73	2,48 ± 1,03
Alteração Absoluta	0,50 ± 0,46	-0,52 ± 0,48
Efeito do Tratamento		1,02 ^(a)
PAP médio (mmHg)	N=20	N=10
Período Basal	53,7 ± 13,4	55,7 ± 10,5
Alteração Absoluta	-1,6 ± 5,1	5,1 ± 8,8
Efeito do Tratamento		-6,7 ^(b)
RVP média (dyn•seg•cm⁵)	N=19	N=10
Período Basal	896 ± 425	942 ± 430
Alteração Absoluta	-223 ± 245	191 ± 235
Efeito do Tratamento		-415 ^(a)
RAP média (mmHg)	N=19	N=10
Período Basal	9,7 ± 5,6	9,9 ± 4,1
Alteração Absoluta	-1,3 ± 4,1	4,9 ± 4,6
Efeito do Tratamento		-6,2 ^(a)

Os valores mostrados são médias ± DP

^(a) p ≤ 0,001; ^(b) p < 0,02

CI = índice cardíaco; PAP = pressão arterial pulmonar, PVR = resistência vascular pulmonar; RAP = pressão atrial direita.

Uma redução nos sintomas da HAP foi observada no tratamento com bosentana. A medição da dispneia durante os testes de caminhada mostrou uma melhora em pacientes tratados com bosentana. No Estudo BREATHE-1, 92% dos 213 pacientes foram classificados no período basal como classe funcional III e 8% na classe IV da OMS. O tratamento com bosentana levou a uma melhora na classe funcional da OMS em 42,4% dos pacientes (placebo 30,4%). A mudança geral da 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 agravamento clínico em comparação com o placebo em 28 semanas (10,7% versus 37,1%, respectivamente $p = 0,0015$).

Tabela 3: Incidência de piora clínica, População com Intenção de Tratar:

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

Observação: Os pacientes podem ter tido mais do que uma razão para agravamento clínico.

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

^(b) $p = 0,033$ versus placebo pelo teste exato de Fisher.

^(c) Recebimento de epoprostenol sempre foi uma consequência do agravamento clínico.

Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo (AC-052-364 [EARLY]), 185 pacientes com HAP com classe funcional II da OMS (distância média caminhada em seis minutos no período basal de 435 metros) receberam 62,5 mg de bosentana, duas vezes ao dia, durante 4 semanas, seguido de 125 mg, duas vezes ao dia, ($n = 93$) ou placebo ($n = 92$) durante 6 meses. Os pacientes incluídos eram virgens de tratamento para HAP ($n = 156$) ou estavam em dose estável de sildenafil ($n = 29$). Os desfechos co-primários foram a variação percentual a partir do período basal na RVP e alteração da distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos a partir do período basal para o Mês 6 versus placebo. A Tabela 4 abaixo ilustra a análise principal.

Tabela 4: Variação Percentual a Partir do Período Basal até o mês 6 para RVP e Distância Caminhada em 6 Minutos

	RVP (dyn·seg /cm ⁵)		Distância caminhada em 6 minutos (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentana (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentana (n=86)
BL; média (DP)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Alteração a partir do BL; média (DP)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Efeito do Tratamento	-22,6%		19	
IC de 95%	-34, -10		-4,42	
Valor p	< 0,0001		0,0758	

BL = período basal; IC = intervalo de confiança; RVP = resistência vascular pulmonar; DP = desvio padrão.

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

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

O estudo AC-052-402 avaliou o efeito sobre a função testicular de 62,5 mg de bosentana, duas vezes ao dia, durante 4 semanas, seguida de 125 mg de bosentana duas vezes ao dia por 5 meses.

Foram incluídos 25 pacientes do sexo masculino com HAP de classe funcional III e IV da OMS e com contagem espermática normal no período basal; 23 concluíram o estudo e dois descontinuaram devido a eventos adversos não relacionados com a função testicular. A contagem de esperma permaneceu dentro da faixa normal em todos os 22 pacientes com dados coletados após 6 meses de tratamento e não foram observadas alterações na morfologia espermática, na motilidade espermática ou nos níveis hormonais. Um paciente desenvolveu oligospermia acentuada em 3 meses e a contagem de esperma permaneceu baixa em duas medições de acompanhamentos realizadas depois de 6 semanas subsequentes. Bosentana foi interrompida e depois de 2 meses a contagem de esperma havia retornado aos níveis do período basal. A relevância desta observação é incerta, considerando-se a grande variabilidade natural das quantidades de esperma entre os indivíduos. Apesar disso, e com base neste achado, não se pode excluir a possibilidade de que os antagonistas dos receptores da endotelina, como a 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 da bosentana.

Estudos de longo prazo

Não existem estudos que demonstrem os efeitos benéficos do tratamento com bosentana na sobrevida. Entretanto, o estado vital de longo prazo foi registrado para todos os 235 pacientes que foram tratados com bosentana nos dois estudos pivotais controlados por placebo (AC-052-351 e AC-052-352) e/ou em suas duas extensões abertas, não controladas. O tempo médio de exposição à bosentana foi de 1,9 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 da OMS (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 bosentana, respectivamente. As estimativas de sobrevida foram mais baixas 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.

Os dados de longo prazo sobre HAP de classe funcional II da OMS 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 aberta. 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 poderiam receber tratamento adicional para HAP como solicitado na extensão aberta. A maioria dos pacientes foi diagnosticada com hipertensão arterial pulmonar idiopática ou hereditária (61%). A capacidade de se exercitar (distância percorrida em 6 minutos) foi mantida durante todo o tratamento com bosentana (mudança média a partir do período basal até o final do tratamento - 3,7 m). No geral, 78% dos pacientes permaneceram na classe funcional II ou em uma classe melhor da OMS. As estimativas de Kaplan-Meier para sobrevida foram de 90% e 85% em 3 e 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, septostomia atrial ou início do tratamento com prostanóide intravenoso ou subcutâneo).

No estudo de extensão aberta (AC -052- 409) do AC -052- 405 (BREATHE -5) em pacientes com HAP de classe funcional III da OMS e síndrome de Eisenmenger associada 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). Os efeitos da bosentana demonstrados no período duplo-cego do tratamento foram, de modo geral, mantidos durante o tratamento mais prolongado (um período total de tratamento de 40 semanas).

Hipertensão Arterial Pulmonar associada à doença cardíaca congênita

Em um estudo clínico prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (AC-052-405 [BREATHE-5]), os pacientes com HAP de classe funcional III da OMS e com síndrome de Eisenmenger associada com doença cardíaca congênita receberam 62,5 mg de bosentana, duas vezes ao dia, por 4 semanas, e depois 125 mg de bosentana, duas vezes ao dia, por mais 12 semanas (n = 37) ou placebo (n = 17). O objetivo primário mostrou que bosentana não piorou a hipoxemia. Após 16 semanas, a saturação média de oxigênio aumentou no grupo de bosentana em 1,0% (intervalo de confiança de 95% - 0,7%; 2,8%), quando comparado com grupo com placebo, demonstrando que bosentana não piorou a hipoxemia. No grupo com bosentana a resistência vascular pulmonar média reduziu significativamente (com um efeito predominante no subgrupo de pacientes com *shunt* intracardíaco bidirecional). Após 16 semanas, o aumento médio, corrigido para o placebo, da

distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos foi de 53 metros ($p = 0,0079$), refletindo melhora na capacidade de se exercitar.

Hipertensão Arterial Pulmonar associada ao HIV

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

Estudo em crianças com Hipertensão Arterial Pulmonar

A bosentana foi avaliada em um estudo aberto, não controlado em 19 pacientes pediátricos com HAP: 3 a 15 anos de idade. Os pacientes apresentavam hipertensão pulmonar primária (10 pacientes) ou HAP relacionada a doenças cardíacas congênitas (9 pacientes) e apresentavam classe funcional II da OMS ($n = 15$ pacientes, 79%) ou classe III ($n = 4$, 21%) no período basal. Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com o peso corporal, e receberam doses de bosentana de aproximadamente 2 mg/kg, duas vezes ao dia durante 12 semanas. Metade dos pacientes em cada grupo já tinha sido tratado com epoprostenol intravenoso e a dose de epoprostenol permaneceu constante durante todo o estudo.

A hemodinâmica foi avaliada em 17 pacientes. O aumento médio do índice cardíaco a partir do período basal foi de 0,5 L/min/m², a diminuição média na pressão arterial pulmonar foi de 8 mmHg e a redução da média na resistência vascular pulmonar foi de 389 dyn·seg·cm⁻⁵.

Estas melhoras hemodinâmicas a partir do período basal foram semelhantes, com ou sem administração concomitante de epoprostenol. Mudanças nos parâmetros do teste de exercício na Semana 12 em comparação com o período basal foram altamente variáveis e nenhuma foi significativa.

Uso Concomitante com epoprostenol

O uso combinado de bosentana e epoprostenol foi investigado em dois estudos clínicos BREATHE-2 e BREATHE-3. BREATHE-2 foi um estudo clínico 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. BREATHE-3 foi um estudo clínico aberto, não controlado com 10 dos 19 pacientes pediátricos recebendo bosentana e epoprostenol concomitantemente durante um estudo de 12 semanas. O perfil de segurança da terapia combinada não foi diferente do que o esperado com cada componente e 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 clínicos multicêntricos, duplo-cegos, randomizados, controlados por placebo foram realizados em 122 (estudo RAPIDS-1) e 190 pacientes adultos (estudo RAPIDS-2) com esclerose sistêmica e úlceras digitais (ou úlceras digitais em curso ou histórico de úlceras digitais no ano

anterior). No estudo AC-052-331(RAPIDS-2) 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 período basal. Após 4 semanas de 62,5 mg de bosentana, duas vezes ao dia, as doses de manutenção estudadas em ambos os estudos foram de 125 mg, duas vezes ao dia. A duração do tratamento duplo-cego foi de 16 semanas no estudo RAPIDS-1 e 24 semanas no estudo RAPIDS-2. Tratamento de base para a esclerose sistêmica e úlceras digitais eram permitidos, 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 a partir do período basal até o desfecho do estudo foi o desfecho primário em ambos os estudos. O tratamento com bosentana resultou em números mais baixos de novas úlceras digitais durante o tratamento quando comparado ao placebo. No estudo RAPIDS-1, durante 16 semanas de tratamento duplo-cego, os pacientes no grupo bosentana desenvolveram uma média de 1,4 nova úlcera digital versus 2,7 novas úlceras digitais no grupo placebo ($p = 0,0042$). No estudo RAPIDS-2, durante 24 semanas de tratamento duplo-cego, os números correspondentes foram, respectivamente, 1,9 versus 2,7 novas úlceras digitais ($p = 0,0351$). Em ambos os estudos, a probabilidade de desenvolver novas úlceras digitais foi menor nos pacientes recebendo bosentana durante o estudo, além de ter sido demonstrado que estes pacientes levavam mais tempo para desenvolver uma nova úlcera digital sucessiva em comparação àqueles no grupo placebo. O efeito da bosentana sobre a redução do número de novas úlceras digitais foi mais pronunciado 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 de Segurança Pré-Clínica

Um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em camundongos demonstrou um aumento na incidência combinada de adenomas e carcinomas hepatocelulares em camundongos machos, mas não em camundongos fêmeas, a concentrações plasmáticas de cerca de 2-4 vezes àquela alcançada em dose terapêutica em seres humanos. Em ratos, a administração oral de bosentana durante 2 anos produziu um pequeno, mas significativo, aumento na incidência combinada de adenomas de células foliculares da tireoide e de carcinoma nos machos, mas não nas fêmeas, em concentrações plasmáticas de cerca de 9 a 14 vezes àquelas encontradas em seres humanos recebendo doses terapêuticas. Bosentana foi negativa em testes de genotoxicidade. Houve evidência de um leve desequilíbrio hormonal tireoidiano induzido pela bosentana em ratos. No entanto, não houve evidência de que bosentana pudesse afetar a função da tireoide (tiroxina, TSH) em seres humanos.

O efeito da bosentana sobre a função mitocondrial é desconhecida.

A bosentana demonstrou ser teratogênica em ratos com exposições plasmáticas superiores a 1,5 vezes daquelas alcançadas em doses terapêuticas em seres humanos. Efeitos teratogênicos, incluindo malformações de cabeça e rosto e dos grandes vasos, foram dose dependentes. As similaridades do padrão de malformações observadas com outros antagonistas dos receptores da endotelina (ET) e na ET de camundongos *knock-out* indicam um efeito de classe. Precauções apropriadas devem ser tomadas por mulheres em idade fértil (vide “Contraindicações, Advertências e Gravidez e Lactação”). Nos estudos de fertilidade em ratos machos e fêmeas a concentrações plasmáticas de 21 e 43 vezes, respectivamente, considerado o nível terapêutico esperado em seres humanos, não foram observados efeitos na contagem, motilidade e viabilidade dos espermatozoides, 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.

Uma incidência levemente aumentada da atrofia tubular testicular foi observada em ratos que receberam bosentana oralmente a doses tão baixas quanto 125 mg/kg (cerca de 4 vezes a dose máxima recomendada para seres humanos (MRHD) e a dose mais baixa testada) por dois anos, mas não em doses tão altas quanto 1500 mg/kg/dia (cerca de 50 vezes a MRHD) por seis meses. Em um estudo de toxicidade em ratos jovens, no qual ratos foram tratados a partir do Dia 4 pós-parto até a vida adulta, foram observados após o desmame redução nos pesos absolutos testiculares e do epidídimo e redução no número de espermatozoides no epidídimo. O NOAEL foi 21 vezes (no Dia 21 pós-parto) e 2,3 vezes (Dia 69 pós-parto) a exposição terapêutica humana, respectivamente.

Não foram detectados efeitos no desenvolvimento geral, crescimento, função sensorial e cognitiva e desempenho reprodutivo a uma exposição terapêutica de 7 vezes em crianças com HAP.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

A bosentana é um antagonista dos receptores da endotelina com afinidade aos receptores da endotelina A e B (ET_A e ET_B). A bosentana reduz a resistência vascular pulmonar e sistêmica, resultando em aumento do rendimento cardíaco sem aumentar o ritmo cardíaco.

O neuro-hormônio endotelina-1 (ET-1) é um dos mais potentes vasoconstritores conhecidos e pode também promover a fibrose, a proliferação celular, hipertrofia cardíaca e a remodelação e é pró-inflamatório. Estes efeitos são mediados pela ligação da ET-1 aos receptores ET_A e ET_B localizados nas células do endotélio e do músculo liso vascular. As concentrações de ET-1 nos tecidos e plasma são aumentadas em várias doenças do tecido conjuntivo e cardiovasculares, incluindo HAP, esclerodermia, insuficiência cardíaca aguda e crônica, isquemia do miocárdio, hipertensão sistêmica e arteriosclerose, o que sugere que ET-1 desempenha um papel patogênico nestas doenças. Na HAP e insuficiência cardíaca, na ausência de antagonista de receptor de endotelina, concentrações elevadas de ET-1 estão fortemente correlacionadas com a gravidade e o prognóstico destas doenças.

A bosentana compete com a ligação da ET-1 e outros peptídeos ET aos receptores ET_A e ET_B, com uma afinidade ligeiramente mais alta aos receptores ET_A (K_i = 4,1-43 nM) em comparação aos receptores ET_B (K_i = 38-730 nM). A bosentana antagoniza especificamente com 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 à bosentana em pacientes adultos com hipertensão arterial pulmonar é cerca de duas vezes maior em comparação aos indivíduos adultos saudáveis.

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

O *clearance* e o volume de distribuição diminuem com doses intravenosas elevadas e aumentam com o tempo. Após a administração oral do medicamento, a exposição sistêmica é proporcional à dose até 500 mg. Com doses orais mais elevadas, a concentração plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) e a área sob a curva (AUC) aumentam menos do que proporcionalmente à dose.

Absorção

Em voluntários saudáveis, a biodisponibilidade absoluta de bosentana é cerca de 50% e não é afetada pelos alimentos. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas dentro de 3 a 5 horas após a administração.

Distribuição

A bosentana é altamente ligante (> 98%) às proteínas plasmáticas, principalmente a albumina. A bosentana não penetra nos eritrócitos.

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

Eliminação

Após uma administração intravenosa de uma dose única de 250 mg, o *clearance* foi de 8,2 L/h. A meia-vida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) foi de 5,4 horas.

Após a administração de doses múltiplas, as concentrações plasmáticas de bosentana diminuíram gradualmente de 50%-65% daquelas observadas após a administração de uma dose única. Esta diminuição é provavelmente devido à autoindução de enzimas metabolizadas no fígado. O estado de equilíbrio é atingido em 3-5 dias.

A bosentana é eliminada por excreção biliar após ser metabolizada no fígado pelas isoenzimas CYP, CYP2C9 e CYP3A4. É recuperada na urina menos de 3% das doses administradas por via oral.

Metabolismo

A bosentana gera três metabólitos e apenas um deles é farmacologicamente ativo. Este metabólito é excretado principalmente inalterado pela bile. Em pacientes adultos, a exposição ao metabólito ativo é maior em comparação aos indivíduos saudáveis. A exposição ao metabólito ativo pode aumentar em pacientes com evidência de colestase.

A 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.

Os dados *in vitro* demonstraram que bosentana não tem efeito inibitório relevante sobre isoenzimas CYP testadas (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Conseqüentemente, bosentana não deverá aumentar as concentrações plasmáticas de produtos medicamentosos metabolizados por estas isoenzimas.

Farmacocinética em populações especiais

Com base na amplitude investigada de cada variável, não se espera que a farmacocinética da bosentana seja influenciada pelo sexo, peso corporal, raça ou idade na população adulta em qualquer medida.

Crianças

A farmacocinética de doses orais únicas e múltiplas foi estudada em pacientes pediátricos com hipertensão arterial pulmonar com uma dose baseada no peso corporal. A exposição à bosentana diminuiu ao longo do tempo de maneira consistente com as propriedades conhecidas de autoindução da 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 mais baixos aos valores observados em pacientes adultos com HAP recebendo 125 mg 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 foi em estado de equilíbrio: 43%, 67% e 75% da exposição sistêmica em adultos, respectivamente.

As consequências destes achados em relação à hepatotoxicidade são desconhecidas. O gênero e/ou uso concomitante de epoprostenol intravenoso não tiveram efeito significativo sobre a farmacocinética de bosentana.

Idosos (65 anos de idade ou mais)

Não há dados farmacocinéticos em idosos.

Insuficiência hepática

Não foram observadas alterações relevantes na farmacocinética em pacientes com função hepática levemente comprometida (Child-Pugh classe A). A AUC de bosentana no estado de equilíbrio foi 9% mais alta e a AUC do metabólito ativo, Ro 48-5033, foi 33% mais alta em pacientes com comprometimento hepático leve em comparação com indivíduos saudáveis. Em pacientes com função hepática moderadamente comprometida (Child-Pugh B) e hipertensão arterial pulmonar associada à hipertensão portal, a AUC de bosentana em estado de equilíbrio foi 4,7 vezes mais alta e a AUC do metabólito ativo, Ro 48-5033, foi 12,4 vezes mais alta em comparação aos pacientes com hipertensão arterial pulmonar e função hepática normal. A farmacocinética da bosentana não foi estudada em pacientes com comprometimento hepático de Child-Pugh classe C. Bosentana deve, de modo geral, ser evitada em pacientes com comprometimento de moderado a 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 pacientes em comparação aos indivíduos com função renal normal. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com comprometimento renal. Não há experiência clínica específica em pacientes sendo submetidos à diálise. Com base nas propriedades físico-químicas e do alto nível de ligação proteica, não se espera que a bosentana seja removida da circulação de forma significativa por meio de diálise (vide “Posologia”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

A bosentana é contraindicada nos casos de:

- Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer componente da fórmula;

- Uso concomitante de ciclosporina A;
- Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento;
- Mulheres em idade fértil e que não estejam utilizando métodos contraceptivos confiáveis (o uso de contraceptivos hormonais exclusivamente para a contracepção não é eficaz no tratamento com bosentana);

Este medicamento é contraindicado para menores de 3 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Função hepática

Aumentos nas transaminases hepáticas, ou seja, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase (AST e ALT), associados à bosentana, são dose dependente. Alterações nas enzimas hepáticas ocorrem normalmente dentro das primeiras 26 semanas de tratamento, mas também podem ocorrer em um período tardio do tratamento (vide “Reações Adversas”). O risco de disfunção hepática pode também ser aumentado quando os medicamentos que são inibidores da bomba eliminadora de sais biliares, por exemplo, rifampicina, glibenclamida e ciclosporina A (vide “Contraindicações e Interações Medicamentosas”) são coadministrados à bosentana, porém os dados disponíveis são limitados.

Os níveis de aminotransferase hepática devem ser medidos antes do início do tratamento e subsequentemente em intervalos mensais durante o tratamento com bosentana.

Tabela 5: Tratamento e Recomendações de Monitoramento em caso de aumento dos níveis de ALT/AST

Níveis de ALT/AST	Tratamento e recomendações de monitoramento
> 3 e ≤ 5 x LSN	Confirmar por outro teste de função hepática. Se confirmado, uma decisão deve ser feita, caso a caso, se deve continuar administração com bosentana, possivelmente a uma dose reduzida ou interromper a bosentana (vide “Posologia”). Continuar monitorando os níveis de aminotransferase, pelo menos, a cada 2 semanas. Se os níveis de aminotransferase voltarem aos valores antes do tratamento, considere continuar ou reintroduzir a bosentana, de acordo com as condições descritas abaixo.
> 5 e ≤ 8 x LSN	Confirmar por outro teste de função hepática. Caso confirmado, interromper o tratamento e monitorar os níveis de aminotransferase, pelo menos, a cada 2 semanas. Se os níveis de aminotransferase voltarem aos valores antes do tratamento, considere a reintrodução de bosentana de acordo com as condições descritas abaixo.

> 8 x LSN	O tratamento deve ser interrompido e a reintrodução da bosentana não deve ser considerada.
-----------	--------------------------------------------------------------------------------------------

LSN = limite superior do normal

Caso haja sintomas clínicos associados à lesão hepática, tais como: náuseas, vômitos, febre, dor abdominal, icterícia, letargia incomum ou fadiga, sintomas parecidos com a gripe (artralgia, mialgia e febre), **o tratamento precisa ser interrompido e a reintrodução da bosentana não deve ser considerada.**

Reintrodução do tratamento

A reintrodução do tratamento com bosentana só deve ser considerada se os potenciais benefícios do tratamento com bosentana superarem os riscos potenciais e, quando os níveis de aminotransferase hepática estiverem dentro dos valores obtidos antes do tratamento. Recomenda-se consultar um hepatologista. A reintrodução deve seguir as orientações da Seção Posologia. **Os níveis de aminotransferases precisam, então, ser avaliados novamente dentro de 3 dias após a reintrodução, e frequentemente, daí em diante, de acordo com parecer médico antes de voltar ao monitoramento regular.**

Concentração de hemoglobina

O tratamento com bosentana foi associado com uma redução dependente da dose na concentração de hemoglobina (vide “Reações Adversas”). Em estudos controlados por placebo, a redução da concentração de hemoglobina relacionada com bosentana não foi progressiva e estabilizou-se após as primeiras 4-12 semanas de tratamento. Recomenda-se que as concentrações de hemoglobina sejam verificadas após 1 e 3 meses, e depois a cada três meses.

Em casos de redução clinicamente relevante na concentração de hemoglobina, uma análise e investigação adicionais devem ser realizadas para determinar a causa e a necessidade de tratamento específico.

Uso em mulheres em idade fértil

O tratamento com bosentana não pode ser iniciado em mulheres em idade fértil, a menos que elas estejam usando métodos contraceptivos confiáveis (vide “Contraindicações”, “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”) e o resultado do teste de gravidez realizado antes do início do tratamento seja negativo (vide “Fertilidade, Gravidez e Lactação”).

Antes de iniciar o tratamento com bosentana em mulheres em idade fértil, é necessário verificar que não há gravidez; fornecer instrução adequada sobre os métodos confiáveis de contracepção e iniciar a administração da contracepção não hormonal confiável. Pacientes e prescritores devem estar cientes de que, devido à interação farmacocinética, bosentana pode tornar os contraceptivos hormonais ineficazes (vide “Interações Medicamentosas”). Portanto, as mulheres em idade fértil não devem adotar a contracepção hormonal (incluindo, via oral, injetável, transdérmica e implantes) como único método de contracepção, mas devem usar um método adicional ou alternativo confiável de contracepção. Se houver qualquer dúvida quanto à melhor escolha de contracepção, a paciente deve ser aconselhada, e recomenda-se uma consulta ao ginecologista.

Devido à possível falha da contracepção hormonal durante o tratamento com bosentana, e tendo em vista o risco de 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 detecção inicial da gravidez.

A categoria de risco medicamentoso a gestantes: categoria X.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Doença pulmonar veno-oclusiva

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

Retenção de líquidos

O edema periférico é uma consequência clínica conhecida da HAP e do agravamento da HAP e é também um efeito conhecido de outros antagonistas do receptor da endotelina. Em 20 estudos clínicos controlados por placebo em indicações incluindo PAH e UD, 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 semanas após o início da bosentana. Os pacientes necessitaram de intervenção com um diurético, controle de líquidos ou hospitalização por insuficiência cardíaca descompensada.

Se uma retenção de líquidos 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 infecção por HIV e tratados com medicamentos antirretrovirais (vide “Resultados de Eficácia”). Um estudo de interação entre bosentana e lopinavir + ritonavir (Kaletra™) em indivíduos saudáveis mostrou aumento das concentrações plasmáticas de bosentana, com um nível máximo durante os primeiros 4 dias de tratamento (vide “Interações Medicamentosas”). Ao iniciar o tratamento com bosentana nos pacientes que necessitam de administração com inibidores de protease reforçados com ritonavir, a tolerabilidade do paciente à bosentana deve ser monitorada rigorosamente, com atenção especial no começo da fase inicial com o risco de hipotensão e aos testes de função hepática. Um risco elevado e de longo prazo de toxicidade hepática e eventos adversos hematológicos não podem ser excluídos quando bosentana é usada em combinação com produtos medicamentosos antirretrovirais. Devido ao potencial para interações relacionadas ao efeito indutor da bosentana nas enzimas do citocromo P450 (CYP) (vide “Interações Medicamentosas”), o que poderia afetar a eficácia da terapia antirretroviral, esses pacientes também devem ser cuidadosamente monitorados quanto suas infecções por HIV.

Uso concomitante com outros medicamentos

Glibenclamida: bosentana não deve ser administrada concomitantemente com a glibenclamida, devido ao risco elevado de aumento das aminotransferases hepáticas (vide “Interações

Medicamentosas”). Um medicamento antidiabético alternativo deve ser administrado a pacientes nos quais um tratamento antidiabético é indicado.

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

Rifampicina: a administração concomitante de bosentana e rifampicina não é recomendada (vide “Interações Medicamentosas”). A administração concomitante de um inibidor da CYP3A4 e um inibidor da CYP2C9 com bosentana deve ser evitada (vide “Interações Medicamentosas”).

Dosagem no comprometimento hepático

Não é necessário ajuste da dose em pacientes com comprometimento hepático leve (ou seja, a Child-Pugh Classe A) (vide “Farmacocinética”).

De modo geral, a bosentana deve ser evitada em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave (vide “Advertências e Precauções”). O início do tratamento com bosentana geralmente deve ser evitado em pacientes com aminotransferases ($>3 \times$ LSN), porque a interpretação dos resultados do teste de função hepática nesses pacientes pode ser mais difícil.

Dosagem no comprometimento renal

Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com comprometimento renal (vide “Farmacocinética”).

Dosagem em pacientes idosos

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

Uso em crianças

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em crianças menores de 3 anos.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Gravidez

O tratamento com bosentana não pode ser iniciado em mulheres em idade fértil, a menos que elas estejam usando métodos contraceptivos confiáveis (vide “Contraindicações”, “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”) e o resultado do teste de gravidez realizado antes do início do tratamento seja negativo.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (teratogenicidade, embriotoxicidade, vide “Dados de segurança pré-clínica”).

Não há dados confiáveis sobre o uso de bosentana em mulheres grávidas. O risco potencial em humanos ainda é desconhecido.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento (vide “Contraindicações”).

Uso em mulheres em idade fértil

Antes de iniciar o tratamento com bosentana em mulheres em idade fértil, é necessário verificar que não há gravidez; fornecer instrução adequada sobre os métodos confiáveis de contracepção e iniciar a administração da contracepção não hormonal confiável. Pacientes e prescritores devem estar cientes

de que, devido à interação farmacocinética, bosentana pode tornar os contraceptivos hormonais ineficazes (vide “Interações Medicamentosas”). Portanto, as mulheres em idade fértil não devem adotar a contracepção hormonal (incluindo, via oral, injetável, transdérmica e implantes) como único método de contracepção, mas devem usar um método adicional ou alternativo confiável de contracepção. Se houver qualquer dúvida quanto à melhor escolha de contracepção, a paciente deve ser aconselhada, recomenda-se uma consulta ao ginecologista. Devido à possível falha da contracepção hormonal durante o tratamento com bosentana, e tendo em vista o risco que a HAP se deteriora gravemente com a gravidez, recomenda-se fazer testes de gravidez mensais durante o tratamento com bosentana para permitir a detecção inicial da gravidez.

Uso durante a lactação

Dados de um relato de caso descrevem a presença de bosentana no leite humano. Não há informações suficientes sobre os efeitos de bosentana no lactente amamentado. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com bosentana.

Fertilidade

Não se pode excluir a possibilidade de ocorrerem efeitos prejudiciais sobre a espermatogênese nos homens devido ao uso de bosentana. Em crianças do sexo masculino, um impacto de longo prazo sobre a fertilidade após o tratamento com bosentana não pode ser excluído.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os efeitos de bosentana sobre a capacidade de dirigir e/ou operar máquinas não foram estudados. Bosentana pode causar tontura, o que poderia afetar a capacidade de dirigir ou usar máquinas.

Utilização em idosos, crianças e outros grupos de risco: vide “Posologia”

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A bosentana é metabolizada pelas isoenzimas CYP, CYP2C9 e CYP3A4. A inibição da CYP3A4 aumenta a concentração plasmática de bosentana (ver cetoconazol abaixo). A influência dos inibidores da CYP2C9 sobre a concentração de bosentana não foi estudada. A combinação deve ser usada com cautela. A administração concomitante com fluconazol, que inibe principalmente a CYP2C9, mas em alguma magnitude também inibe a CYP3A4, pode levar a grandes aumentos nas concentrações plasmáticas de bosentana. A combinação não é recomendada (vide “Advertências”). Pela mesma razão, não se recomenda a administração concomitante com ambos potentes inibidores da CYP3A4 (tais como cetaconazol, itraconazol ou ritonavir) e da CYP2C9 (tais como voriconazol) com bosentana.

A bosentana é um indutor da CYP3A4 e da CYP2C9. Os dados *in vitro* sugerem também uma indução da CYP2C19. Conseqüentemente, as concentrações plasmáticas de substâncias metabolizadas por estas isoenzimas podem diminuir quando bosentana for administrada concomitantemente. 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 do tratamento concomitante com bosentana.

Ciclosporina A: A administração concomitante de bosentana e ciclosporina A (um inibidor da calcineurina) é contraindicada (“Contraindicações”). Quando 500 mg de bosentana, duas vezes ao dia, foi concomitantemente administrada com ciclosporina A, as concentrações de vale iniciais de bosentana foram aproximadamente 30 vezes mais altas às concentrações medidas após a administração de bosentana isoladamente. Em estado de equilíbrio, as concentrações plasmáticas de bosentana foram 3 a 4 vezes mais altas em comparação às concentrações com a administração de bosentana isoladamente. O mecanismo desta interação é mais provavelmente a inibição da ingestão da bosentana mediada pelo transporte de proteína nos hepatócitos pela ciclosporina. As concentrações séricas de ciclosporina A (um substrato da 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 aumentos das concentrações plasmáticas de bosentana, como na administração concomitante 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 recomendado. Pacientes que necessitam da combinação devem ser cuidadosamente monitorados quanto a eventos adversos relacionados à bosentana e quanto a concentrações séricas de tacrolimus e sirolimus.

Glibenclamida: A administração concomitante de 125 mg de bosentana, duas vezes ao dia, durante 5 dias reduziu a concentração plasmática de glibenclamida (um substrato da CYP3A4) em 40%, com uma redução potencial significativa do seu efeito hipoglicêmico. As concentrações plasmáticas de bosentana também diminuíram, em até 29%. Além disso, foi observado um aumento na incidência de aminotransferase elevada em pacientes recebendo terapia concomitante. A bosentana e glibenclamida inibem a bomba eliminadora de sais biliares, o que poderia explicar as aminotransferases elevadas. Esta combinação não deve ser utilizada (vide “Advertências”). Não há dados de interações medicamentosas com outras sulfonilureias.

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 noretisterona e etinilestradiol em 14% e 31%, respectivamente. As diminuições da exposição em pacientes individuais chegaram a 56% e 66%, respectivamente. Portanto, apenas contraceptivos hormonais, incluindo por via oral, injetável, transdérmica ou implantes não são considerados métodos contraceptivos confiáveis (vide “Advertências e Gravidez e Lactação”).

Varfarina: a administração concomitante de 500 mg de bosentana, duas vezes ao dia, durante 6 dias em indivíduos saudáveis diminuiu as concentrações plasmáticas de ambos, S-varfarina (um substrato da CYP2C9) e R-varfarina (um substrato da CYP3A4) em 29% e 38%, respectivamente. A experiência clínica com a administração concomitante de bosentana com varfarina em pacientes com HAP não resultou em alterações clinicamente relevantes na Razão Internacional Normalizada (INR) ou na dose de varfarina (período basal versus final dos estudos clínicos). Além disso, a frequência de

alterações da dose de varfarina durante os estudos devido às mudanças na INR ou devido a eventos adversos foi semelhante entre os pacientes tratados com bosentana e os tratados com placebo. Não é necessário ajuste da dose de varfarina e agentes anticoagulantes orais semelhantes quando o tratamento com bosentana é iniciado, mas recomenda-se o monitoramento intenso da 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 da CYP3A4), e sua forma ativa β -hidroxiácido em 34% e 46%, respectivamente. As concentrações plasmáticas de bosentana não foram afetadas pela administração concomitante de sinvastatina. O monitoramento dos níveis de colesterol e o ajuste de doses subsequente devem ser considerados.

Cetoconazol: A administração concomitante de bosentana 62,5 mg, duas vezes ao dia, durante 6 dias com cetoconazol, um potente inibidor da CYP3A4, aumentou as concentrações plasmáticas de bosentana em aproximadamente duas vezes. Nenhum ajuste de dose da bosentana é considerado necessário. Apesar de não ter sido demonstrado em estudos in vivo, espera-se um aumento semelhante nas concentrações plasmáticas de bosentana com outros inibidores potentes da CYP3A4 (tais como o itraconazol). Os pacientes que apresentam fraco metabolismo da CYP2C9, na presença de um inibidor CYP3A4, estão em grande risco de ocorrer aumentos das concentrações plasmáticas de bosentana.

Rifampicina: A administração concomitante de 125 mg de bosentana, duas vezes ao dia, durante sete dias em indivíduos saudáveis com rifampicina, um potente indutor da CYP2C9 e CYP3A4, diminuiu as concentrações plasmáticas de bosentana em 58%, e esta diminuição chegou a quase 90% em um caso individual. Como resultado, espera-se uma redução significativa no efeito de bosentana, quando administrada concomitantemente com rifampicina. Não existem dados sobre outros indutores da CYP3A4, tal como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e Erva de São João, mas espera-se que a administração concomitante dessas substâncias leve à exposição sistêmica reduzida à bosentana. Uma redução clinicamente significativa de eficácia não pode ser excluída.

Epoprostenol: Os dados limitados obtidos a partir de um estudo (AC-052-356 [BREATHE-3]), no qual dez pacientes pediátricos receberam a combinação de bosentana e epoprostenol, indicaram 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.

Sildenafil: a administração concomitante de 125 mg de bosentana, duas vezes ao dia, (estado de equilíbrio) com 80 mg de sildenafil, três vezes ao dia (estado de equilíbrio) em indivíduos saudáveis durante 6 dias resultou em uma redução de 63% na AUC da sildenafil e no aumento de 50% na AUC da bosentana. Alterações nas concentrações plasmáticas não foram consideradas clinicamente relevantes e ajustes de dose não são necessários.

Tadalafila: bosentana (125 mg duas vezes ao dia) reduziu a exposição a tadalafila sistêmica (40 mg uma vez ao dia) em 42% e $C_{máx}$ em 27% após administração concomitante de doses múltiplas. A tadalafila não afetou a exposição (AUC e $C_{máx}$) de bosentana ou dos seus metabólitos.

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

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

Lopinavir + ritonavir (e outros inibidores da protease reforçados com ritonavir): A administração concomitante de 125 mg de bosentana, duas vezes ao dia, e 400 + 100 mg de lopinavir + ritonavir, duas vezes ao dia, durante 9,5 dias em indivíduos saudáveis resultou em concentrações plasmáticas de vale iniciais de bosentana que foram aproximadamente 48 vezes mais altas daquelas medidas após administração de bosentana isoladamente. No dia 9, as concentrações plasmáticas de bosentana eram aproximadamente 5 vezes maiores do que as concentrações com administração de bosentana isoladamente. A inibição, por ritonavir, da ingestão mediada pelo transporte de proteína nos hepatócitos e da CYP3A4, reduzindo assim o *clearance* da bosentana, provavelmente causa esta interação. A tolerabilidade dos pacientes à bosentana deve ser monitorada quando administrada concomitantemente com lopinavir + ritonavir ou com outros inibidores da protease reforçados com ritonavir (vide “Advertências”).

Após a administração concomitante da bosentana por 9,5 dias, as exposições plasmáticas à lopinavir e à ritonavir diminuíram em uma extensão clinicamente não significativa (em cerca de 14% e 17%, respectivamente). É recomendado o monitoramento adequado da terapia para HIV. Efeitos semelhantes poderiam ser esperados com outros inibidores da protease reforçados com ritonavir (vide “Advertências”).

Outros agentes antirretrovirais: nenhuma recomendação específica pode ser feita com relação a outros agentes antirretrovirais disponíveis devido à falta de dados. Devido à acentuada hepatotoxicidade de nevirapina, o que poderia aumentar a toxicidade hepática da bosentana, esta combinação não é recomendada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger do calor e da umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Antes de usar, observe, o aspecto do medicamento.

Bosentana 62,5 mg é um comprimido revestido, de coloração pêssego claro a pêssego, de formato redondo, biconvexo, com “62.5” gravado em uma das faces e liso na outra face.

Bosentana 125 mg é um comprimido revestido, de coloração pêssego claro a pêssego, de formato oval, biconvexo, com “125” gravado em uma das faces e liso na outra face.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser tomados oralmente de manhã e à noite com ou sem alimentos. Os comprimidos revestidos devem ser engolidos com água.

Adultos de 18 anos ou mais

Hipertensão arterial pulmonar:

Em pacientes adultos, o tratamento com bosentana 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 ao dia.

Os pacientes que não estejam respondendo bem à dose de 125 mg de bosentana, duas vezes ao dia, podem ter sua capacidade de se exercitar levemente melhorada com o aumento da dose para 250 mg, duas vezes ao dia. Uma avaliação criteriosa do risco/benefício deve ser realizada, levando-se em consideração que a toxicidade hepática é dose-dependente.

Descontinuação do tratamento:

A experiência com a descontinuação abrupta da bosentana é limitada. Não foram observadas evidências de efeito rebote agudo. No entanto, para evitar a possível ocorrência de deterioração clínica prejudicial por causa de um potencial efeito rebote, a redução gradual da dose (através da administração de metade da dose ao longo de 3 a 7 dias) deve ser considerada enquanto uma terapia alternativa é introduzida.

Esclerose sistêmica com doença de úlceras digitais em andamento

O tratamento com bosentana deve ser iniciado com uma dose de 62,5 mg, duas vezes ao dia, durante 4 semanas, e, em seguida, aumentado para uma dose de manutenção de 125 mg, duas vezes ao dia. A resposta do paciente ao tratamento e a necessidade de continuação na terapia devem ser reavaliadas regularmente. Deve ser feita uma avaliação criteriosa do risco/benefício, levando-se em conta a toxicidade hepática da bosentana.

Não há dados de segurança e eficácia em pacientes com 17 anos ou menos.

Populações Especiais

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos (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 à diálise.

Pacientes com insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve (ou seja, Child-Pugh classe A).

Bosentana, de modo geral, deve ser evitada em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave (ou seja, Child-Pugh B ou C) (vide “Propriedades farmacocinéticas”, “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”). O início do tratamento com bosentana deve ser evitado em pacientes com elevados níveis de aminotransferases ($> 3 \times$ LSN) pois a interpretação dos resultados do teste de função hepática pode ser mais difícil nesses pacientes.

Pacientes pediátricos (17 anos de idade ou mais jovem)

Hipertensão arterial pulmonar

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

Tabela 6: Posologia para cada grupo de peso corporal

Peso corporal (Kg)	Dose basal (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	62,5 mg (2 x dia)	125 mg (2 x dia)

Há experiência clínica limitada com bosentana em pacientes pediátricos com menos de um ano de idade.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Esta bula é atualizada com frequência. Entretanto, a bula disponível através do QR Code corresponde à versão mais atual.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em 20 estudos controlados por placebos 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 2000 mg e 1838 pacientes foram tratados com placebo. A duração média do tratamento foi de 45 semanas. As reações adversas mais frequentemente relatadas (ocorrem em pelo menos 1% dos pacientes tratados com bosentana e a uma frequência de pelo menos 0,5% superior ao placebo) são cefaleia (11,5% versus 9,8%), edema/retenção de líquidos (13,2% versus 10,9%), teste de função hepática anormal (10,9% versus 4,6%) e anemia/diminuição da hemoglobina (9,9% versus 4,9%).

O tratamento com bosentana foi associado com elevações da aminotransferase hepática, dependentes da dose, e diminuição na concentração de hemoglobina (vide “Advertências e Precauções”).

A tabela 7 apresenta as reações adversas em 20 estudos controlados por placebo utilizando bosentana são classificados de acordo com a frequência utilizando a seguinte convenção: muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$).

Os relatos de experiência pós-comercialização estão incluídos em itálico, com as categorias de frequência com base nas taxas de relato de eventos adversos com bosentana em 20 estudos controlados por placebo.

As categorias de frequência não consideram outros fatores, incluindo a variação da duração do estudo, condições preexistentes e características basais 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 o conjunto de dados geral e as indicações aprovadas.

Tabela 7: Reações Adversas

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Reação Adversa
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	Comum	Anemia, diminuição da hemoglobina, (vide “Advertências”)
	Desconhecida ¹	Anemia ou diminuição da hemoglobina necessitando de transfusão de eritrócitos
	Incomum	Trombocitopenia
	Incomum	Neutropenia, leucopenia
Distúrbios do sistema imunológico	Comum	Reações de hipersensibilidade (incluindo dermatite, prurido e erupção cutânea) ²
	Raro	Anafilaxia e/ou angioedema
Distúrbios do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia ³
	Comum	Síncope ⁴
Distúrbios cardíacos	Comum	Palpitações ⁴
Distúrbios vasculares	Comum	Rubor
	Comum	Hipotensão ⁴
Distúrbios respiratório, torácico e mediastinal	Comum	Congestão Nasal
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Doença do refluxo gastroesofágico
		Diarreia
Distúrbios hepatobiliares	Muito comum	Função hepática anormal, (vide “Advertências”)
	Incomum	Elevação das aminotransferases associada com hepatite e/ou icterícia (vide “Advertências”)
	Raro	Cirrose hepática, insuficiência hepática
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	Comum	Eritema
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Muito comum	Edema, retenção de líquidos ⁵

¹ A frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

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

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

⁴ Estes tipos de reação também podem ser relacionados à doença subjacente.

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

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

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

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 bosentana ou após a redução da dose, mas pode ser necessária a interrupção ou suspensão do tratamento (vide “Advertências”).

Nos 20 estudos integrados controlados por placebo foram observados aumentos das aminotransferases hepáticas ≥ 3 vezes o LSN em 11,2% dos pacientes tratados com bosentana em comparação com 2,4% dos pacientes tratados com placebo. Elevações ≥ 8 X LSN foram observadas em 3,6% dos pacientes tratados com bosentana e 0,4% dos pacientes tratados com placebo. Os aumentos das transaminases foram associados com bilirrubina elevada (≥ 2 x LSN), sem evidências de obstrução biliar em 0,2% (5 pacientes) tratados com bosentana e 0,3% (6 pacientes) tratados com placebo.

Hemoglobina

Em 20 estudos integrados controlados por placebo em pacientes adultos, uma queda na concentração de hemoglobina abaixo de 10 g/dL a partir do período basal foi relatada em 8,0% dos pacientes tratados com bosentana e 3,9% dos pacientes tratados com placebo (vide “Advertências”).

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. Houve também relatos raros de insuficiência hepática.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A bosentana foi administrada como uma dose única de até 2400 mg, em indivíduos saudáveis, ou até 2000 mg/dia durante 2 meses em pacientes com alguma doença, que não seja hipertensão pulmonar. O evento adverso mais comum foi cefaleia de intensidade leve a moderada.

A sobredosagem maciça pode resultar em hipotensão pronunciada, necessitando de um suporte cardiovascular ativo. No período de pós-comercialização, houve relato de um caso de sobredosagem de 10000 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, com suporte para pressão arterial. Bosentana não é removida por diálise.

Em caso de intoxicação, ligue 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro.: 1.2352.0272

Produzido por:

Sun Pharmaceutical Industries Ltd.
Industrial Area 3 A.B. Road, Dewas – 455001
Madhya Pradesh, Índia

Registrado e Importado por:

Ranbaxy Farmacêutica Ltda.
R. Francisco de S e Melo, 252, Armazéns 1 e 2, Anexo Parte 1B, Cordovil, Rio de Janeiro – RJ
CEP: 21.010-410
CNPJ: 73.663.650/0001-90

SAC: 0800 704 7222

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



BOSEN_VPROF_05
02/2025

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>III) DIZERES LEGAIS</p> <p>VP:</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODEM CAUSAR?</p> <p>VPS:</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p>	VP/VPS	Bosentana 62,5 mg e 125 mg- embalagens com 60 comprimidos revestidos.
19/11/2024	1584823/24-1	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<p>DIZERES LEGAIS</p> <p>VP:</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>VPS:</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p>	VP/VPS	Bosentana 62,5 mg e 125 mg- embalagens com 60 comprimidos revestidos.
11/01/2024	0036385/24-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/10/2023	1152815/23-7	70798 - AFE - ALTERAÇÃO - Medicamentos e/ou Insumos Farmacêuticos - Endereço	12/12/2023	<p>DIZERES LEGAIS</p> <p>VP:</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE</p>	VP/VPS	Bosentana 62,5 mg e 125 mg- embalagens com 60 comprimidos revestidos.

					Matriz		A INDICADA COM ESTE MEDICAMENTO? VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		
27/09/2022	4745244/22-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA COM ESTE MEDICAMENTO? VPS: 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VP/VPS	Bosentana 62,5 mg e 125 mg- embalagens com 60 comprimidos revestidos.
11/05/2021	1818080/21-9	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial	VP/VPS	Bosentana 62,5 mg e 125 mg- embalagens com 60 comprimidos revestidos.