

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tracleer 62,5 mg comprimidos revestidos por película

Tracleer 125 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Tracleer 62,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 62,5 mg de bosentano (na forma de mono-hidrato).

Tracleer 125 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 125 mg de bosentano (na forma de mono-hidrato).

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimidos):

Tracleer 62,5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos redondos, biconvexos, revestidos por película cor de laranja esbranquiçada, com o sinal “62,5” gravado num dos lados.

Tracleer 125 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos ovais, biconvexos, revestidos por película cor de laranja esbranquiçada, com o sinal “125” gravado num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) a fim de melhorar a capacidade ao exercício e sintomatologia dos doentes em classe funcional III da OMS. Foi comprovada a eficácia em:

- Hipertensão arterial pulmonar primária (idiopática e hereditária)
- Hipertensão arterial pulmonar secundária à esclerodermia sem doença pulmonar intersticial significativa
- Hipertensão arterial pulmonar associada a *shunts* sistémico-pulmonares congénitos e síndrome de Eisenmenger

Foram também demonstradas algumas melhorias em doentes com hipertensão arterial pulmonar em classe funcional II da OMS (ver secção 5.1).

Tracleer está também indicado para reduzir o número de novas úlceras digitais em doentes com esclerose sistémica e úlceras digitais em curso (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Modo de administração

Devem tomar-se os comprimidos, por via oral, de manhã e à noite, com ou sem alimentos. Os comprimidos revestidos por película devem ser engolidos com água.

Os doentes devem ser alertados para não engolirem o excicante presente nos frascos brancos de polietileno de alta densidade.

Posologia

Hipertensão Arterial Pulmonar

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado apenas por um médico com experiência no tratamento da HAP.

Está incluído na embalagem um Cartão de Aviso do Doente que disponibiliza informação de segurança importante que os doentes precisam de ter conhecimento antes e durante o tratamento com Tracleer.

Adultos

Em doentes adultos, deve iniciar-se o tratamento com Tracleer com uma dose de 62,5 mg duas vezes ao dia, durante 4 semanas, aumentando-se depois essa dose para a dose de manutenção de 125 mg duas vezes ao dia. Aplicam-se as mesmas recomendações para a reintrodução de Tracleer após interrupção de tratamento (ver secção 4.4).

População pediátrica

Dados pediátricos de farmacocinética mostraram que as concentrações plasmáticas de bosentano em crianças com HAP com idades desde 1 ano a 15 anos foram, em média, inferiores do que em doentes adultos e não foram aumentadas pelo aumento de dose de Tracleer acima de 2 mg/kg de peso corporal ou pelo aumento da frequência de administração de duas vezes por dia para três vezes por dia (ver secção 5.2). Aumentar a dose ou a frequência de administração não irá, provavelmente, resultar em benefício clínico adicional.

Com base nestes resultados farmacocinéticos, quando utilizado em crianças com HAP com idades iguais ou superiores a 1 ano, a dose de início e de manutenção recomendada é 2 mg/kg de manhã e à noite.

Em recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN), não foi demonstrado o benefício do bosentano no tratamento habitual. Não pode ser recomendada uma posologia (ver secções 5.1 e 5.2).

Abordagem em caso de agravamento clínico da HAP

Em caso de deterioração clínica (por exemplo, uma diminuição de pelo menos 10% no teste da distância percorrida em 6 minutos, em comparação com o resultado registado antes do tratamento) apesar do tratamento com Tracleer durante, pelo menos, 8 semanas (pelo menos 4 semanas com a dose alvo), devem considerar-se terapias alternativas. Contudo, alguns dos doentes que não apresentem uma resposta após 8 semanas de tratamento com Tracleer, podem reagir favoravelmente após 4 a 8 semanas de tratamento adicional.

Em caso de deterioração clínica tardia, apesar do tratamento com Tracleer (ou seja, após vários meses de tratamento), deve reavaliar-se o tratamento. Alguns doentes que não reajam bem à dose de 125 mg de Tracleer duas vezes ao dia poderão melhorar ligeiramente a sua capacidade de exercício mediante o aumento da dose para 250 mg duas vezes ao dia. Deve fazer-se uma avaliação cuidadosa da relação benefício/risco, tendo em consideração que a toxicidade hepática depende da dose (ver secções 4.4 e 5.1).

Interrupção do tratamento

Existe uma experiência limitada da interrupção abrupta do tratamento com Tracleer em doentes com HAP. Não têm sido observados casos de *rebound* agudo. Contudo, para se evitar a possível ocorrência de uma deterioração clínica nociva, devido ao potencial de um efeito de *rebound*, deve considerar-se a redução gradual da dose (reduzindo-se a dose para metade ao longo de 3 a 7 dias). Recomenda-se uma maior monitorização durante o período da interrupção.

Caso se decida interromper a administração de Tracleer, deve fazer-se a interrupção gradualmente, ao mesmo tempo que se introduz uma terapia alternativa.

Esclerose sistémica com úlceras digitais em curso

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado apenas por um médico com experiência no tratamento de esclerose sistémica.

Está incluído na embalagem um Cartão de Aviso do Doente que disponibiliza informação de segurança importante que os doentes precisam de ter conhecimento antes e durante o tratamento com Tracleer.

Adultos

Deve iniciar-se o tratamento com Tracleer com uma dose de 62,5 mg duas vezes ao dia, durante 4 semanas, aumentando-se depois essa dose para a dose de manutenção de 125 mg duas vezes ao dia. Aplicam-se as mesmas recomendações para a reintrodução de Tracleer após interrupção de tratamento (ver secção 4.4).

A experiência em estudos clínicos controlados nesta indicação é limitada a 6 meses (ver secção 5.1).

A resposta dos doentes ao tratamento e a necessidade de tratamento continuado devem ser reavaliadas regularmente. Deve ser feita uma avaliação cuidadosa da relação benefício/risco, tendo em consideração a toxicidade hepática de bosentano (ver secções 4.4 e 4.8).

População pediátrica

Não existem dados sobre a segurança e eficácia em doentes com idades inferiores a 18 anos. Não estão disponíveis dados de farmacocinética para o Tracleer em crianças pequenas com esta doença.

Populações especiais

Compromisso hepático

Tracleer está contraindicado em doentes com disfunção hepática moderada a grave (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2). Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (ou seja, do tipo Child-Pugh classe A) (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com compromisso renal. Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes que estejam a fazer diálise (ver secção 5.2).

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com mais de 65 anos de idade.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Compromisso hepático moderado a grave, ou seja, Child-Pugh classe B ou C (ver secção 5.2)
- Valores basais de transaminases hepáticas, ou seja, de aspartato aminotransferase (AST) e/ou alanina aminotransferase (ALT), 3 × superiores aos do limite superior normal (ULN; ver secção 4.4)
- Uso concomitante de ciclosporina A (ver secção 4.5)
- Gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar métodos contraceptivos fiáveis (ver secções 4.4, 4.5 e 4.6)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não foi estabelecida a eficácia de Tracleer em doentes com HAP grave. Caso se observe uma deterioração da condição clínica, deve considerar-se a mudança para uma terapia que seja recomendada para o estadió grave da doença (p. ex. epoprostenol) (ver secção 4.2).

Não foi estabelecido o equilíbrio benefício/risco de bosentano em doentes com HAP de classe funcional I da OMS.

Só se deve iniciar o tratamento com Tracleer caso a pressão arterial sistólica sistémica seja superior a 85 mmHg.

Tracleer não tem mostrado ter um efeito benéfico na cicatrização de úlceras digitais existentes.

Função hepática

Os aumentos de transaminases hepáticas, isto é, de aspartato aminotransferase e de alanina aminotransferase (AST e/ou ALT), associados a bosentano dependem da dose. Regra geral as alterações observadas nas enzimas hepáticas ocorreram dentro das primeiras 26 semanas de tratamento mas também podem ocorrer tardiamente, durante o tratamento (ver secção 4.8). Estes aumentos podem ser causados, em parte, pela inibição competitiva da eliminação de sais biliares dos hepatócitos mas outros mecanismos, que não foram claramente estabelecidos, estão também provavelmente envolvidos na ocorrência de disfunção hepática. A acumulação de bosentano nos hepatócitos, resultando na citólise com lesões hepáticas potencialmente graves, ou um mecanismo imunológico, não estão excluídos. O risco de disfunção hepática pode também aumentar sempre que se administrem medicamentos que são inibidores da bomba de saída dos sais biliares, tais como rifampicina, glibenclamida e ciclosporina A (ver secções 4.3 e 4.5) juntamente com bosentano, mas não se encontram disponíveis dados suficientes neste campo.

É necessário medir os níveis das transaminases hepáticas antes de se iniciar o tratamento e subsequentemente de mês a mês durante o período de tratamento com Tracleer. Além disso, devem medir-se os níveis de transaminases hepáticas 2 semanas após qualquer aumento de dose.

Recomendações em caso de aumento dos níveis de ALT/AST

Níveis de ALT/AST	Recomendações de tratamento e monitorização
> 3 e ≤ 5 × ULN	O resultado deve ser confirmado através de uma segunda análise hepática; caso se obtenha confirmação, deve ser tomada uma decisão com base em cada indivíduo para continuar Tracleer, possivelmente a uma dose reduzida, ou para interromper a administração de Tracleer (ver secção 4.2). A monitorização dos níveis das transaminases deve continuar pelo menos de 2 em 2 semanas. Caso os níveis das transaminases voltem aos valores medidos antes do tratamento, deve ser considerado continuar ou voltar a introduzir Tracleer de acordo com as condições abaixo indicadas.
> 5 e ≤ 8 × ULN	O resultado deve ser confirmado através de uma segunda análise hepática; caso se obtenha confirmação, o tratamento deve ser interrompido e os níveis das transaminases monitorizados pelo menos de 2 em 2 semanas. Caso os níveis das transaminases voltem aos níveis medidos antes do tratamento, deve ser considerado voltar a introduzir Tracleer de acordo com as condições abaixo indicadas.
> 8 × ULN	Deve interromper-se o tratamento, não sendo possível voltar a introduzir Tracleer.

No caso de se observarem sintomas clínicos associados a lesões hepáticas, tais como náuseas, vômitos, febre, dores abdominais, icterícia, letargia ou fadiga involuntárias ou sintomas gripais (artralgia, mialgia e febre) deve interromper-se o tratamento, não sendo possível voltar a introduzir Tracleer.

Reintrodução do tratamento

A reintrodução do tratamento com Tracleer só deve ser considerada se os benefícios potenciais do tratamento com Tracleer ultrapassarem os riscos potenciais e nos casos em que os níveis das

transaminases hepáticas estejam dentro dos valores antes de se ter iniciado o tratamento. Deve consultar-se um hepatologista. A reintrodução do medicamento deve seguir as diretrizes detalhadas na secção 4.2. **Devem então medir-se os níveis das transaminases no espaço de 3 dias após a reintrodução do tratamento, e novamente passadas 2 semanas, continuando-se a verificar os níveis, daí em diante, de acordo com as recomendações acima indicadas.**

ULN = limite superior dos valores normais

Concentração da hemoglobina

O tratamento com bosentano tem sido associado a reduções, dependentes da dose, na concentração da hemoglobina (ver secção 4.8). As reduções na concentração da hemoglobina relacionadas com bosentano, em estudos controlados com placebo, não foram progressivas e estabilizaram após as primeiras 4 a 12 semanas de tratamento. Devem verificar-se os níveis de concentração da hemoglobina antes do início do tratamento, uma vez por mês durante os primeiros quatro meses, e de três em três meses a partir daí. Caso ocorra uma redução clinicamente pertinente da concentração da hemoglobina, devem fazer-se mais análises e investigações, até se determinar a causa de tal ocorrência e a necessidade de se iniciar um tratamento específico. Foram notificados no período pós-comercialização casos de anemia que requereram transfusão de eritrócitos (ver secção 4.8).

Mulheres com potencial para engravidar

Uma vez que Tracleer pode tornar os contraceptivos hormonais ineficazes, e tendo em conta o risco de que a hipertensão arterial pulmonar deteriora com a gravidez assim como os efeitos teratogénicos observados nos animais:

- Não se deve iniciar o tratamento com Tracleer nas mulheres com potencial para engravidar a não ser que as mesmas usem métodos de contraceção fiáveis e que o resultado do teste de gravidez antes do tratamento seja negativo
- Os contraceptivos hormonais não podem ser o único método de contraceção durante o tratamento com Tracleer
- São recomendados testes de gravidez mensais durante o tratamento para permitir a deteção precoce de gravidez

Para informação adicional, consultar as secções 4.5 e 4.6.

Doença pulmonar veno-oclusiva

Têm sido notificados casos de edema pulmonar com vasodilatadores (principalmente prostaciclina) quando utilizados em doentes com doença pulmonar veno-oclusiva. Consequentemente, deve ser considerada a possibilidade de doença veno-oclusiva associada, se surgirem sinais de edema pulmonar quando o Tracleer é administrado em doentes com HAP. No período pós-comercialização têm havido, raramente, notificações de edema pulmonar em doentes tratados com Tracleer em que houve suspeita de diagnóstico de doença pulmonar veno-oclusiva.

Doentes com hipertensão arterial pulmonar e insuficiência ventricular esquerda concomitante

Não se realizou nenhum estudo específico em doentes com hipertensão pulmonar e disfunção ventricular esquerda concomitante. No entanto, num estudo controlado com placebo (estudo AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]), foram tratados 1 611 doentes com insuficiência cardíaca crónica (ICC) grave (804 com bosentano e 807 com placebo) durante um período médio de 1,5 anos. Neste estudo observou-se uma incidência aumentada de hospitalizações, devidas a ICC, durante as primeiras 4–8 semanas de tratamento com bosentano, que pode ter sido resultado de retenção de líquidos. Neste estudo, a retenção de líquidos manifestou-se com um aumento precoce de peso, concentração de hemoglobina diminuída e incidência aumentada de edema da perna. No final do estudo, não se observou diferença global nas hospitalizações por insuficiência cardíaca, nem na mortalidade, entre os doentes tratados com bosentano e os tratados com placebo. Portanto, recomenda-se que os doentes sejam monitorizados para sinais de retenção de líquidos (ex. aumento de peso), em especial se também sofrerem de disfunção sistólica grave. Caso tal ocorra, recomenda-se iniciar o tratamento com

diuréticos, ou aumentar a dose destes. Deve ser considerado o tratamento com diuréticos nos doentes que, antes do início do tratamento com Tracleer, apresentem evidência de retenção de líquidos.

Hipertensão arterial pulmonar associada a infeção com VIH

Existe experiência limitada de estudos clínicos com o uso de Tracleer em doentes com HAP associada a infeção com VIH, tratados com medicamentos antirretrovirais (ver secção 5.1.). Um estudo de interação entre bosentano e lopinavir+ritonavir em indivíduos saudáveis demonstrou concentrações plasmáticas elevadas de bosentano, com o nível máximo durante os primeiros 4 dias de tratamento (ver secção 4.5). Quando o tratamento com Tracleer é iniciado em doentes que necessitam de inibidores da protease potenciados pelo ritonavir, a tolerabilidade do doente ao Tracleer deve ser estreitamente monitorizada com especial atenção, ao princípio da fase de iniciação, ao risco de hipotensão e aos testes de função hepática. Não pode ser excluído um risco aumentado a longo prazo de acontecimentos adversos de toxicidade hepática e hematológicos quando bosentano é utilizado em associação com medicamentos antirretrovirais. Devido ao potencial de interações relacionadas com o efeito indutor do bosentano no CYP450 (ver secção 4.5), que pode afetar a eficácia do tratamento antirretroviral, estes doentes devem também ser cuidadosamente monitorizados no que respeita à sua infeção com VIH.

Hipertensão pulmonar secundária a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)

Foi estudada a tolerabilidade e segurança de bosentano num estudo exploratório, não controlado, de 12 semanas, em 11 doentes com hipertensão pulmonar secundária a DPOC grave (estádio III da classificação GOLD). Foram observados um aumento na ventilação por minuto e uma diminuição na saturação de oxigénio e o acontecimento adverso mais frequente foi dispneia, que desapareceu com a descontinuação de bosentano.

Uso concomitante com outros medicamentos

O uso concomitante de Tracleer e ciclosporina A é contraindicado (ver secção 4.3 e 4.5).

O uso concomitante de Tracleer com glibenclamida, fluconazol e rifampicina não é recomendado. Para mais detalhes, por favor consultar a secção 4.5.

Deve evitar-se a administração concomitante com Tracleer quer de um inibidor de CYP3A4, quer de um inibidor de CYP2C9 (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Bosentano é um indutor dos isoenzimas do citocromo P450 (CYP), CYP2C9 e CYP3A4. Dados *in vitro* sugerem também a indução de CYP2C19. Consequentemente, as concentrações plasmáticas das substâncias metabolizadas por estes isoenzimas estarão diminuídas com a administração concomitante de Tracleer. Deve ser considerada a possibilidade de uma alteração na eficácia dos medicamentos metabolizados por estes isoenzimas. A posologia destes produtos poderá ter de ser ajustada após o início do tratamento, uma alteração da dose de Tracleer ou interrupção do tratamento concomitante de Tracleer.

Bosentano é metabolizado por CYP2C9 e CYP3A4. A inibição destes isoenzimas pode aumentar a concentração plasmática de bosentano (ver cetozonazol). A influência dos inibidores de CYP2C9 na concentração de bosentano não foi estudada. Esta combinação deve ser utilizada com cuidado.

Fluconazol e outros inibidores de CYP2C9 e CYP3A4: A coadministração com fluconazol, um fármaco que inibe principalmente CYP2C9 mas que inibe também, numa certa extensão, CYP3A4, pode resultar em grandes concentrações plasmáticas de bosentano. Não se recomenda esta combinação. Pelas mesmas razões, não se recomenda a administração concomitante de um inibidor potente de CYP3A4 (tal como cetozonazol, itraconazol ou ritonavir) e de um inibidor de CYP2C9 (tal como voriconazol) juntamente com Tracleer.

Ciclosporina A: A coadministração de Tracleer e ciclosporina A (um inibidor da calcineurina) está contraindicada (ver secção 4.3). Quando se fez a administração concomitante destes dois fármacos, os mais baixos níveis iniciais de concentração de bosentano foram aproximadamente 30 vezes mais elevados dos que os que se haviam registado após a administração de apenas bosentano. No estado estacionário, as concentrações plasmáticas de bosentano foram 3 a 4 vezes mais elevadas do que as que se registaram com a administração de apenas bosentano. O mecanismo desta interação é, muito possivelmente, a inibição pela ciclosporina do transporte de captação de bosentano mediado por proteínas para os hepatócitos. As concentrações plasmáticas de ciclosporina A (um substrato de CYP3A4) diminuíram em cerca de 50%. Isto será, muito possivelmente, devido à indução do CYP3A4 pelo bosentano.

Tacrolimus, sirolimus: A coadministração de tacrolimus ou sirolimus e Tracleer não foi estudada em humanos mas a administração concomitante de tacrolimus ou sirolimus e Tracleer pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de bosentano, tal como acontece na administração concomitante com ciclosporina A. O uso concomitante de Tracleer pode reduzir as concentrações plasmáticas de tacrolimus e sirolimus. Assim, o uso concomitante de Tracleer e tacrolimus ou sirolimus não é aconselhável. Os doentes que requerem esta combinação devem ser estreitamente monitorizados no que respeita a acontecimentos adversos relacionados com Tracleer e concentrações plasmáticas de tacrolimus e sirolimus.

Glibenclamida: A coadministração deste fármaco com 125 mg de bosentano duas vezes ao dia durante 5 dias diminuiu as concentrações plasmáticas de glibenclamida (um substrato de CYP3A4) em 40%, com um decréscimo potencial significativo do efeito hipoglicemiante. As concentrações plasmáticas de bosentano diminuíram também 29%. Além disso, observou-se um aumento da incidência das transaminases elevadas em doentes a receber a terapia concomitante. Tanto a glibenclamida como bosentano inibem a bomba de saída dos sais biliares, o que pode explicar as transaminases elevadas. Não se deve utilizar esta combinação. Não se encontram disponíveis dados relativos à interação fármaco-fármaco relativamente às outras sulfonilureias.

Rifampicina: A coadministração, em 9 indivíduos saudáveis, durante 7 dias, de bosentano 125 mg duas vezes ao dia com rifampicina, um indutor potente de CYP2C9 e CYP3A4, diminuiu as concentrações plasmáticas de bosentano em 58%, e esta diminuição pode atingir quase 90% num caso individual. Como resultado, é esperado um efeito significativamente reduzido do bosentano quando é coadministrado com rifampicina. O uso concomitante de rifampicina e Tracleer não é recomendado. Estão em falta dados sobre outros indutores de CYP3A4, como por exemplo carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e Hipericão, mas é esperado que a sua administração concomitante conduza a exposição sistémica reduzida ao bosentano. Não pode ser excluída uma redução clinicamente significativa de eficácia.

Lopinavir+ritonavir (e outros inibidores da protease potenciados pelo ritonavir): A coadministração de bosentano 125 mg duas vezes por dia e lopinavir+ritonavir 400+100 mg duas vezes por dia durante 9,5 dias em voluntários saudáveis, resultou num vale inicial de concentrações plasmáticas de bosentano que foram aproximadamente 48 vezes superiores àquelas medidas após administração isolada de bosentano. Ao dia 9, as concentrações plasmáticas de bosentano foram aproximadamente 5 vezes superiores do que com administração isolada de bosentano. Muito possivelmente, a causa desta interação é a inibição, pelo ritonavir, do transporte de captação mediado por proteínas para os hepatócitos e do CYP3A4, reduzindo assim a depuração de bosentano. Quando administrado concomitantemente com lopinavir+ritonavir, ou outros inibidores da protease potenciados pelo ritonavir, a tolerabilidade do doente ao Tracleer deve ser monitorizada.

Após coadministração de bosentano durante 9,5 dias, as exposições plasmáticas de lopinavir e ritonavir diminuíram numa extensão clinicamente não significativa (em aproximadamente 14% e 17%, respetivamente). No entanto, a indução total pelo bosentano pode não ter sido atingida e não pode ser excluída uma diminuição posterior dos inibidores da protease. É recomendada monitorização apropriada da terapêutica VIH. Seriam esperados efeitos semelhantes com outros inibidores da protease potenciados pelo ritonavir (ver secção 4.4).

Outros medicamentos antirretrovirais: Não se pode fazer qualquer recomendação específica no que respeita a outros medicamentos antirretrovirais disponíveis devido à falta de dados. Devido à marcada

hepatotoxicidade da nevirapina, que pode acrescentar toxicidade hepática ao bosentano, esta associação não é recomendada.

Contraceptivos hormonais: A coadministração de bosentano 125 mg duas vezes ao dia, durante 7 dias, com uma dose única de contraceptivo oral contendo 1 mg de noretisterona + 35 µg de etinilestradiol diminuiu a AUC de noretisterona e etinilestradiol em 14% e 31%, respetivamente. No entanto, as diminuições na exposição foram tanto como 56% e 66%, respetivamente, em sujeitos individuais. Como tal, contraceptivos à base de hormonas por si só, independentemente da via de administração (i.e., formas oral, injetável, transdérmica ou implantável), não são considerados como métodos de contraceção fiáveis (ver secções 4.4 e 4.6).

Varfarina: A coadministração de bosentano em duas doses diárias de 500 mg durante 6 dias reduziu as concentrações plasmáticas tanto de S-varfarina (um substrato de CYP2C9) como de R-varfarina (um substrato de CYP3A4) em 29% e 38% respetivamente. De acordo com a experiência clínica, a administração concomitante de bosentano com varfarina em doentes com HAP não causou alterações clinicamente relevantes no INR (*International Normalised Ratio*) ou na dose de varfarina (início vs. final dos estudos clínicos). Além disso, a frequência das alterações da dose de varfarina devidas a alterações no INR ou devidas a acontecimentos adversos durante os estudos, foi semelhante em doentes tratados com bosentano e com placebo. Não é necessário ajustar a dose de varfarina nem de agentes anticoagulantes orais semelhantes, quando se inicia a administração de bosentano, mas recomenda-se a intensificação da monitorização do INR, especialmente durante o período inicial e o de aumento da titulação.

Sinvastatina: A coadministração de bosentano 125 mg duas vezes ao dia durante 5 dias reduziu as concentrações plasmáticas de sinvastatina (um substrato de CYP3A4) e do seu metabolito β-hidroxiácido ativo em 34% e 46%, respetivamente. As concentrações plasmáticas de bosentano não foram afetadas pela administração concomitante de sinvastatina. Deve considerar-se a monitorização dos níveis de colesterol e o subsequente ajuste da posologia.

Cetoconazol: A coadministração, durante 6 dias, de bosentano 62,5 mg duas vezes ao dia com cetoconazol, um potente inibidor de CYP3A4, provocou o aumento das concentrações plasmáticas de bosentano para cerca do dobro. Não se considera necessário ajustar a dose de Tracleer. Embora o facto não tenha sido demonstrado através de estudos *in vivo*, esperam-se aumentos semelhantes nas concentrações plasmáticas de bosentano com os outros inibidores potentes de CYP3A4 (tais como itraconazol ou ritonavir). Contudo, quando combinado com um inibidor de CYP3A4, os doentes que metabolizam mal com o CYP2C9 correm o risco de sofrer aumentos das concentrações plasmáticas de bosentano que podem ser de magnitude superior, culminando assim em acontecimentos adversos potencialmente nocivos.

Epoprostenol: Dados limitados obtidos num estudo (AC-052-356 [BREATHE-3]) em que 10 doentes pediátricos receberam, de forma combinada, bosentano e epoprostenol indicam que, tanto depois da administração de dose única como de doses múltiplas, os valores de C_{max} e AUC de bosentano foram semelhantes em doentes com ou sem infusão contínua de epoprostenol (ver secção 5.1).

Sildenafil: A coadministração de bosentano 125 mg duas vezes ao dia (estado estacionário) com sildenafil 80 mg três vezes ao dia (no estado estacionário), administrados concomitantemente durante 6 dias, em voluntários saudáveis, resultou numa diminuição de 63% na AUC do sildenafil e num aumento de 50% na AUC do bosentano. Recomenda-se precaução no caso de coadministração.

Tadalafil: Bosentano (125 mg duas vezes ao dia) reduziu a exposição sistémica a tadalafil (40 mg uma vez ao dia) em 42% e a C_{max} em 27% após a coadministração de doses múltiplas. Tadalafil não afetou a exposição (AUC e C_{max}) do bosentano ou respetivos metabolitos.

Digoxina: A coadministração, durante 7 dias, de bosentano 500 mg duas vezes ao dia com digoxina diminuiu a AUC, a C_{max} e a C_{min} da digoxina em 12%, 9% e 23% respetivamente. O mecanismo desta interação poderá ser a indução da Glicoproteína P. É pouco provável que esta interação tenha alguma importância clínica.

População pediátrica

Foram realizados estudos de interação apenas em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Estudos feitos em animais demonstraram a presença de toxicidade reprodutiva (teratogenicidade, embriotoxicidade; ver secção 5.3). Não existem dados fiáveis referentes ao uso de Tracleer em mulheres grávidas. O risco potencial para os humanos é ainda desconhecido. Tracleer está contraindicado na gravidez (ver secção 4.3).

Mulheres com potencial para engravidar

Antes do início do tratamento com Tracleer em mulheres com potencial para engravidar deve ser confirmada a ausência de gravidez, dado aconselhamento adequado sobre métodos de contraceção fiáveis e iniciada contraceção fiável. Doentes e prescritores devem ter em atenção que, devido a potenciais interações farmacocinéticas, Tracleer pode tornar os contraceptivos hormonais ineficazes (ver secção 4.5). Por isso, as mulheres com potencial para engravidar não devem utilizar contraceptivos hormonais (incluindo as formas oral, injetável, transdérmica ou implantável) como o único método de contraceção, devendo utilizar um método de contraceção fiável adicional ou alternativo. Se houver qualquer dúvida sobre que aconselhamento contraceptivo deve ser dado à doente em questão, é recomendada uma consulta com um ginecologista. Devido a possível falência da contraceção hormonal durante o tratamento com Tracleer e também tendo em conta o risco que a hipertensão pulmonar se deteriora gravemente com a gravidez, são recomendados testes de gravidez mensais durante o tratamento com Tracleer para permitir a deteção precoce de gravidez.

Amamentação

Os dados de um relatório de caso descrevem a presença de bosentano no leite humano numa concentração baixa. Não existe informação suficiente sobre os efeitos de bosentano em lactentes. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com Tracleer.

Fertilidade

Estudos em animais demonstraram efeitos testiculares (ver secção 5.3). Num estudo clínico que investigou os efeitos do bosentano na função testicular em doentes do sexo masculino com HAP, seis dos 24 indivíduos (25%) tinham uma concentração diminuída de esperma de pelo menos 50% do valor basal aos 6 meses de tratamento com bosentano. Com base nestes resultados e em dados pré-clínicos, não pode ser excluído que o bosentano pode ter um efeito prejudicial na espermatogénese no homem. Em crianças do sexo masculino, não pode ser excluído um impacto a longo termo na fertilidade, após o tratamento com bosentano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos específicos para avaliar o efeito direto de Tracleer sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, Tracleer pode induzir hipotensão, com sintomas de tontura, visão turva ou síncope que podem afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em 20 estudos controlados com placebo, conduzidos numa variedade de indicações terapêuticas, foram tratados com bosentano um total de 2 486 doentes num intervalo de doses diárias compreendidas entre os 100 mg e os 2 000 mg e 1 838 doentes foram tratados com placebo. A duração média de tratamento foi 45 semanas. As reações adversas foram definidas como acontecimentos que ocorreram em pelo menos 1% dos doentes com bosentano e numa frequência pelo menos 0,5% superior à dos doentes com placebo. As reações adversas mais frequentes são cefaleias (11,5%),

edema / retenção de líquidos (13,2%), teste de função hepática alterado (10,9%) e anemia / diminuição de hemoglobina (9,9%).

O tratamento com bosentano tem sido associado a aumentos dose-dependentes nas transaminases hepáticas e a diminuições na concentração de hemoglobina (ver secção 4.4).

As reações adversas observadas em 20 estudos controlados com placebo e na experiência pós-comercialização com bosentano são classificadas de acordo com a frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muito raros ($< 1/10\ 000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Em cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes nas reações adversas entre o conjunto geral de dados e as indicações aprovadas.

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reação Adversa
Doenças do sangue e sistema linfático	Frequentes	Anemia, diminuição de hemoglobina, (ver secção 4.4)
	Desconhecido	Anemia ou diminuições de hemoglobina requerendo transfusão de eritrócitos ¹
	Pouco frequentes	Trombocitopenia ¹
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Neutropenia, leucopenia ¹
	Frequentes	Reações de hipersensibilidade (incluindo dermatite, prurido e erupção cutânea) ²
Doenças do sistema nervoso	Raros	Anafilaxia e/ou angioedema ¹
	Muito frequentes	Cefaleia ³
Afeções oculares	Frequentes	Síncope ^{1, 4}
	Desconhecido	Visão turva ¹
Cardiopatias	Frequentes	Palpitações ^{1, 4}
Vasculopatias	Frequentes	Rubor
	Frequentes	Hipotensão ^{1, 4}
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Congestão nasal ¹
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Doença do refluxo gastroesofágico Diarreia
Afeções Hepatobiliares	Muito frequentes	Teste de função hepática alterado (ver secção 4.4)
	Pouco frequentes	Elevações das transaminases associadas a hepatite (incluindo possível exacerbação de hepatite subjacente) e/ou icterícia ¹ (ver secção 4.4)
	Raros	Cirrose hepática, insuficiência hepática ¹
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Eritema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Edema, Retenção de líquidos ⁵

¹ Dados originados pela experiência pós-comercialização, frequências baseadas em modelação estatística de dados de ensaios clínicos controlados com placebo.

² As reações de hipersensibilidade foram notificadas em 9,9% dos doentes com bosentano e 9,1% dos doentes com placebo.

³ Cefaleia foi notificada em 11,5% dos doentes com bosentano e 9,8% dos doentes com placebo.

⁴ Estes tipos de reações também podem estar relacionadas com a doença subjacente.

⁵ Edema ou retenção de líquidos foi notificado em 13,2% dos doentes com bosentano e 10,9% dos doentes com placebo.

No período pós-comercialização foram notificados casos raros de cirrose hepática inexplicável, após tratamento prolongado com Tracleer, em doentes com comorbilidades e terapêuticas medicamentosas múltiplas. Foram também notificados casos raros de insuficiência hepática. Estes casos reforçam a importância de aderência rigorosa ao calendário mensal de monitorização da função hepática durante o período de tratamento com Tracleer (ver secção 4.4).

População pediátrica

Estudos clínicos não-controlados em doentes pediátricos

O perfil de segurança no primeiro estudo pediátrico aberto não-controlado realizado com o comprimido revestido por película (BREATHE-3: n = 19, com idade mediana de 10 anos [entre 3 e 15 anos], bosentano 2 mg/kg duas vezes por dia; duração do tratamento 12 semanas) foi semelhante ao observado nos ensaios piloto nos doentes adultos com HAP. No BREATHE-3, as reações adversas mais frequentes foram rubor (21%), cefaleia e teste de função hepática alterado (cada 16%).

Uma análise agrupada de estudos pediátricos não-controlados realizados na HAP com a formulação comprimido dispersível de bosentano 32 mg (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extensão), incluiu um total de 100 crianças tratadas com bosentano 2 mg/kg duas vezes ao dia (n = 33), 2 mg/kg três vezes ao dia (n = 31), ou 4 mg/kg duas vezes ao dia (n = 36). Na inclusão, seis doentes tinham entre 3 meses e 1 ano de idade, 15 crianças tinham entre 1 e menos de 2 anos de idade, e 79 tinham entre 2 e 12 anos de idade. A duração mediana do tratamento foi de 71,8 semanas (entre 0,4 e 258 semanas).

O perfil de segurança nesta análise agrupada de estudos pediátricos não-controlados foi semelhante ao observado em ensaios piloto em doentes adultos com HAP à exceção de infeções as quais foram mais frequentemente notificadas do que nos adultos (69,0% vs 41,3%). Esta diferença na frequência de infeção pode ser, em parte, devida à exposição mediana ao tratamento mais longa no grupo pediátrico (mediana de 71,8 semanas) em comparação com o grupo dos adultos (mediana de 17,4 semanas). Os acontecimentos adversos mais frequentes foram infeções do trato respiratório superior (25%), hipertensão (arterial) pulmonar (20%), nasofaringite (17%), pirexia (15%), vômitos (13%), bronquite (10%), dor abdominal (10%) e diarreia (10%). Não houve diferenças relevantes na frequência dos acontecimentos adversos entre os doentes com idade superior e inferior a 2 anos; no entanto, estes resultados são baseados em apenas 21 crianças com menos de 2 anos, incluindo 6 doentes entre os 3 meses e 1 ano de idade. Ocorreram acontecimentos adversos de alterações no fígado e de anemia/diminuição da hemoglobina em 9% e em 5% dos doentes, respetivamente.

Num estudo aleatorizado e controlado com placebo, realizado em doentes com HPPRN (FUTURE-4), um total de 13 recém-nascidos foi tratado com a formulação comprimido dispersível de bosentano a uma dose de 2 mg/kg duas vezes ao dia (8 doentes receberam placebo). A duração mediana de tratamento com bosentano e com placebo foi, respetivamente, 4,5 dias (entre 0,5 e 10,0 dias) e 4,0 dias (entre 2,5 e 6,5 dias). Os acontecimentos adversos mais frequentes nos doentes tratados com bosentano e com placebo foram, respetivamente, anemia ou diminuição da hemoglobina (7 e 2 doentes), edema generalizado (3 e 0 doentes) e vômitos (2 e 0 doentes).

Alterações laboratoriais

Alterações da função hepática

No programa clínico, as elevações dose-dependentes nas transaminases hepáticas ocorreram geralmente dentro das primeiras 26 semanas de tratamento, desenvolvendo-se regra geral gradualmente e sendo principalmente assintomáticas. Têm sido notificados casos raros de cirrose hepática e insuficiência hepática no período de pós-comercialização.

O mecanismo deste efeito adverso não é claro. Estes aumentos das transaminases podem inverter-se espontaneamente ou durante a continuação do tratamento com a dose de manutenção de Tracleer ou após a redução da dose, embora se possa tornar necessário interromper ou cessar o tratamento (ver secção 4.4).

Nos 20 estudos integrados controlados com placebo, observaram-se aumentos das transaminases hepáticas $\geq 3 \times \text{ULN}$ em 11,2% dos doentes tratados com bosentano, em comparação com 2,4% dos doentes tratados com placebo. Foram observadas elevações para $\geq 8 \times \text{ULN}$ em 3,6% dos doentes tratados com bosentano e em 0,4% dos doentes tratados com placebo. As elevações nas transaminases foram associadas com bilirrubina elevada ($\geq 2 \times \text{ULN}$) sem evidência de obstrução biliar em 0,2% (5 doentes) com bosentano e 0,3% (6 doentes) com placebo.

Na análise agrupada de 100 crianças com HAP dos estudos pediátricos não-controlados FUTURE 1/2 e FUTURE 3/Extensão, foram observadas elevações nas aminotransferases do fígado $\geq 3 \times \text{ULN}$ em 2% dos doentes.

No estudo FUTURE-4 que incluiu 13 recém-nascidos com HPPRN tratados com bosentano 2 mg/kg duas vezes ao dia durante menos de 10 dias (entre 0,5 e 10,0 dias), não houve casos de aminotransferases do fígado $\geq 3 \times \text{ULN}$ durante o tratamento, mas ocorreu um caso de hepatite 3 dias após o fim do tratamento com bosentano.

Hemoglobina

Nos estudos controlados com placebo em adultos, foi notificada uma redução da concentração de hemoglobina abaixo de 10 g/dL desde a linha de base em 8,0% dos doentes tratados com bosentano e 3,9% dos doentes tratados com placebo (ver secção 4.4).

Na análise agrupada de 100 crianças com HAP dos estudos pediátricos não-controlados FUTURE 1/2 e FUTURE 3/Extensão, foi notificada uma redução da concentração de hemoglobina abaixo de 10 g/dL desde os valores basais, em 10,0% dos doentes. Não houve redução abaixo de 8 g/dL.

No estudo FUTURE-4, 6 em 13 recém-nascidos com HPPRN tratados com bosentano experienciaram, durante o tratamento, uma diminuição da hemoglobina dentro do intervalo de referência nos valores basais até valores abaixo do limite inferior do normal.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

4.9 Sobredosagem

Bosentano tem sido administrado na forma de uma única dose até 2 400 mg a indivíduos saudáveis e até 2 000 mg/dia durante 2 meses a doentes com doenças diferentes da hipertensão pulmonar. A reação adversa mais comum foi cefaleias de intensidade ligeira a moderada.

Uma sobredosagem massiva pode provocar uma hipotensão pronunciada, exigindo um suporte cardiovascular ativo. Foi notificado no período pós-comercialização um caso de sobredosagem de 10 000 mg de Tracleer tomado por um doente adolescente do sexo masculino. Ele teve sintomas de náuseas, vômitos, hipotensão, tonturas, suores e visão turva. Ele recuperou completamente em 24 horas com suporte da pressão sanguínea. Nota: bosentano não é removido através da diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros anti-hipertensivos, código ATC: C02KX01

Mecanismo de ação

Bosentano é um antagonista duplo do recetor da endotelina (ARE) tendo afinidade para ambos os recetores da endotelina A e B (ET_A e ET_B). Bosentano reduz a resistência vascular tanto pulmonar como sistémica, o que resulta num aumento da eficiência cardíaca sem aumentar o ritmo cardíaco.

A neurohormona endotelina-1 (ET-1) é um dos vasoconstritores mais potentes de que há conhecimento, podendo também promover a fibrose, a proliferação celular, a hipertrofia cardíaca e a remodelação, e é pró-inflamatória. Estes efeitos são mediados pela ligação da endotelina aos recetores de ET_A e de ET_B localizados nas células do endotélio e do músculo vascular liso. As concentrações de ET-1 nos tecidos e no plasma estão aumentadas em vários tipos de doenças cardiovasculares e do tecido conjuntivo, incluindo a HAP, a esclerodermia, a insuficiência cardíaca aguda e crónica, a isquémia do miocárdio, a hipertensão sistémica e a aterosclerose, sugerindo que ET-1 desempenhe uma função patogénica nestas doenças. Na HAP e na insuficiência cardíaca, na ausência de antagonismo do recetor da endotelina, concentrações elevadas de ET-1 estão fortemente correlacionadas com a gravidade e o prognóstico destas doenças.

Bosentano compete com a ligação de ET-1 e de outros péptidos de ET aos recetores de ET_A e de ET_B, tendo uma afinidade ligeiramente maior com os recetores de ET_A (K_i = 4,1–43 nanomolar) do que com os recetores de ET_B (K_i = 38–730 nanomolar). Bosentano antagoniza especificamente os recetores de ET, não se ligando a outros recetores.

Eficácia

Modelos animais

Em modelos animais de hipertensão pulmonar, a administração oral crónica de bosentano reduziu a resistência vascular pulmonar e inverteu a hipertrofia vascular do pulmão e do ventrículo direito. Num modelo animal de fibrose pulmonar, bosentano reduziu os depósitos de colagénio nos pulmões.

Eficácia em doentes adultos com hipertensão arterial pulmonar

Efetuaram-se dois estudos aleatorizados duplamente cegos, multicêntricos controlados com placebo, em 32 (estudo AC-052-351) e 213 (estudo AC-052-352 [BREATHE-1]) doentes adultos com HAP de classe funcional III–IV da OMS (hipertensão pulmonar primária ou hipertensão pulmonar secundária, principalmente, à esclerodermia). Após 4 semanas de bosentano 62,5 mg duas vezes ao 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 ao dia e 250 mg duas vezes ao dia em AC-052-352.

Adicionou-se bosentano à terapia corrente dos doentes, a qual poderia incluir uma combinação de fármacos anticoagulantes, vasodilatadores (tais como bloqueadores dos canais de cálcio), diuréticos, oxigénio e digoxina, mas não epoprostenol. O controlo constava de placebo mais a terapia corrente.

O objetivo primário de cada estudo foi a alteração da distância percorrida numa caminhada de 6 minutos passadas 12 semanas, no primeiro estudo, e 16 semanas, no segundo estudo. Em ambos os estudos, o tratamento com bosentano teve como resultado aumentos significativos da capacidade para o exercício. Os aumentos da distância percorrida corrigidos pelo placebo, em comparação com os valores iniciais, foram de 76 metros (p = 0,02; teste-t) e 44 metros (p = 0,0002; teste de Mann-Whitney U) no *end point* primário de cada estudo, respetivamente. As diferenças entre os dois grupos, o de 125 mg duas vezes ao dia e o de 250 mg duas vezes ao dia, não foram estatisticamente significativas, mas observou-se uma tendência para uma melhoria da capacidade para exercício no grupo tratado com 250 mg duas vezes ao dia.

O aumento da distância percorrida foi aparente após 4 semanas de tratamento, sendo nitidamente evidente após 8 semanas de tratamento, e manteve-se até 28 semanas do tratamento duplo-cego num subconjunto da população de doentes.

Numa análise retrospectiva dos respondedores baseada na alteração da distância percorrida, na classe funcional da OMS e na dispneia dos 95 doentes aleatorizados com a dose de 125 mg de bosentano duas vezes ao dia nos estudos controlados com placebo, notou-se que, na 8.^a semana, 66 doentes tinham melhorado, 22 estavam estáveis e 7 tinham piorado. Dos 22 doentes estáveis à 8.^a semana, 6

melhoraram entre a 12.^a e a 16.^a semanas, e 4 pioraram em comparação com o seu estado na fase inicial. Dos 7 doentes que pioraram na 8.^a semana, 3 melhoraram entre a 12.^a e a 16.^a semanas, e 4 pioraram em comparação com o seu estado na fase inicial.

Avaliaram-se parâmetros hemodinâmicos invasivos apenas no primeiro estudo. O tratamento com bosentano resultou num aumento significativo do índice cardíaco associado a uma redução significativa da pressão arterial pulmonar, da resistência vascular pulmonar e da pressão atrial direita média.

Observou-se uma redução nos sintomas de HAP com o tratamento com bosentano. A medição da dispneia durante os testes de distância percorrida demonstrou uma melhoria dos doentes tratados com bosentano. No estudo AC-052-352, 92% dos 213 doentes foram classificados, na fase inicial, como pertencendo à classe funcional III da OMS, e 8% como pertencendo à classe IV. O tratamento com bosentano resultou na melhoria da classe funcional da OMS para 42,4% dos doentes (30,4% com placebo). A mudança geral de classe funcional da OMS durante ambos os estudos foi significativamente melhor nos doentes tratados com bosentano quando comparado com os doentes tratados com placebo. Associou-se o tratamento com bosentano a uma redução significativa da taxa de agravamento clínico em comparação com o grupo placebo às 28 semanas (10,7% vs. 37,1%, respetivamente; $p = 0,0015$).

Num estudo aleatorizado, duplamente cego, multicêntrico, controlado com placebo (AC-052-364 [EARLY]), 185 doentes com HAP em classe funcional II da OMS (distância média percorrida, na linha basal, no teste de marcha dos 6 minutos de 435 metros) receberam 62,5 mg de bosentano duas vezes por dia durante 4 semanas, seguido de 125 mg duas vezes por dia ($n=93$), ou placebo ($n=92$), durante 6 meses. Os doentes introduzidos no estudo não tinham terapêutica prévia (*naïve*) para o tratamento da HAP ($n=156$) ou estavam com uma dose estável de sildenafil ($n=29$). Os coobjetivos primários foram percentagem de alteração da resistência vascular pulmonar (RVP) desde a linha basal e alteração da distância percorrida no teste de marcha dos 6 minutos desde a linha basal até ao Mês 6 *versus* placebo. A tabela abaixo ilustra as análises pré-especificadas pelo protocolo.

	RVP (din.seg/cm ⁵)		Distância percorrida na Marcha dos 6 minutos (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentano (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentano (n=86)
Linha basal (BL); média (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Alteração desde BL; média (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Efeitos do tratamento	-22,6%		19	
95% LC	-34, -10		-4, 42	
Valor de P	< 0,0001		0,0758	

LC = limite de confiança; RVP = resistência vascular pulmonar; SD = desvio-padrão.

O tratamento com bosentano foi associado a uma redução na taxa de agravamento clínico, definida como um conjunto de progressão sintomática, hospitalização por HAP e morte, comparado com placebo (redução do risco proporcional 77%, 95% intervalo de confiança [IC] 20-94%, $p=0,0114$). O efeito do tratamento foi conduzido por melhoria na componente progressão sintomática. Houve uma hospitalização relacionada com agravamento da HAP no grupo do bosentano e três hospitalizações no grupo do placebo. Só ocorreu uma morte em cada um dos grupos de tratamento durante o período de estudo de 6 meses em dupla ocultação, não se podendo portanto tirar nenhuma conclusão em relação à sobrevivência.

Foram gerados dados de longo termo a partir de todos os 173 doentes que foram tratados com bosentano na fase controlada e/ou foram trocados de placebo para bosentano, na fase de extensão aberta do estudo EARLY. A duração média de exposição ao tratamento com bosentano foi de $3,6 \pm 1,8$ anos (até 6,1 anos), com 73% dos doentes tratados durante, pelo menos, 3 anos e 62% durante, pelo menos, 4 anos. Os doentes podiam receber tratamento adicional para a HAP, como requerido na extensão aberta. A maioria dos doentes foram diagnosticados com HAP idiopática ou hereditária (61%). No global, 78% dos doentes permaneceram em classe funcional II da OMS. As estimativas de sobrevivência de Kaplan-Meier foram de, respetivamente, 90% e 85% aos 3 e 4 anos

após o início do tratamento. Nos mesmos pontos temporais, 88% e 79% dos doentes permaneceram livres de agravamento da HAP (definido como morte por todas as causas, transplante pulmonar, septostomia atrial ou início de tratamento com prostanóide intravenoso ou sub-cutâneo). As contribuições relativas do tratamento prévio com placebo na fase de dupla ocultação e de outras medicações iniciadas durante o período de extensão aberta são desconhecidas.

Num estudo prospetivo, multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego controlado com placebo (AC-052-405 [BREATHE-5]), doentes com HAP classe funcional III da OMS e síndrome de Eisenmenger associado a doença cardíaca congénita receberam bosentano 62,5 mg duas vezes ao dia durante 4 semanas, seguido de 125 mg duas vezes ao dia por mais 12 semanas (n = 37, dos quais 31 tinham predominantemente um *shunt* bidirecional direito-esquerdo). O objetivo primário foi demonstrar que bosentano não piorou a hipoxemia. Após 16 semanas, a saturação média de oxigénio estava aumentada no grupo do bosentano em 1,0% (95% IC, -0,7 %– 2,8%) quando comparado com o grupo do placebo (n = 17), demonstrando que bosentano não piorou a hipoxemia. A resistência vascular pulmonar média estava significativamente reduzida no grupo do bosentano (com um efeito predominante observado no subgrupo de doentes com *shunt* intracardiaco bidirecional). Após 16 semanas, o aumento médio da distância percorrida na marcha dos 6 minutos, corrigido pelo placebo, foi de 53 metros (p = 0,0079), refletindo melhoria na capacidade de exercício. Vinte e seis doentes continuaram a receber bosentano durante 24 semanas na fase de extensão aberta (AC-052-409) do estudo BREATHE-5 (duração média do tratamento = 24,4 ± 2,0 semanas) e, no geral, a eficácia manteve-se.

Foi realizado um estudo aberto, não comparativo (AC-052-362 [BREATHE-4]) em 16 doentes com HAP classe funcional III da OMS associada a infeção com VIH. Os doentes foram tratados com bosentano 62,5 mg duas vezes ao dia durante 4 semanas seguido de 125 mg duas vezes ao dia por mais 12 semanas. Após 16 semanas de tratamento, houve melhorias significativas, desde o início, na capacidade de exercício: o aumento médio na distância percorrida em 6 minutos foi 91,4 metros dos 332,6 metros de média, no início (p < 0,001). Não pode ser retirada qualquer conclusão formal no que respeita aos efeitos de bosentano na eficácia dos medicamentos antirretrovirais (ver também secção 4.4).

Não existem estudos que demonstrem efeitos benéficos do tratamento com Tracleer na sobrevivência. Contudo, o estado vital de longo termo foi registado para todos os 235 doentes tratados com bosentano nos dois estudos piloto controlados com placebo (AC-052-351 e AC-052-352) e / ou nas suas duas extensões abertas, não controladas. A duração média da exposição ao bosentano foi de 1,9 anos ± 0,7 anos (min: 0,1 anos; max: 3,3 anos) e os doentes foram observados numa média de 2,0 ± 0,6 anos. A maioria dos doentes tiveram como diagnóstico hipertensão pulmonar primária (72%) e estavam na classe funcional III da OMS (84%). Nesta população total, as estimativas de sobrevivência Kaplan-Meier foram 93% e 84% no primeiro e segundo ano, respetivamente, após o início do tratamento com bosentano. As estimativas de sobrevivência foram inferiores no subgrupo de doentes com HAP secundária a esclerose sistémica. As estimativas podem ter sido influenciadas pelo início da terapêutica com epoprostenol em 43/235 doentes.

Estudos realizados em crianças com hipertensão arterial pulmonar

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentano comprimidos revestidos por película foram avaliados num estudo aberto, não-controlado, em 19 doentes pediátricos com HAP com idades entre 3 e 15 anos. Este estudo foi concebido primariamente como um estudo farmacocinético (ver secção 5.2). Os doentes tinham hipertensão pulmonar primária (10 doentes) ou HAP relacionada com doenças cardíacas congénitas (9 doentes) e encontravam-se em classe funcional II (n = 15, 79%) ou classe III (n = 4, 21%) da OMS no período inicial. Os doentes foram divididos em três grupos de acordo com o peso corporal e receberam tratamento com bosentano a aproximadamente 2 mg/kg duas vezes ao dia durante 12 semanas. Metade dos doentes em cada grupo já estava a ser tratado com epoprostenol por via endovenosa e a dose deste permaneceu constante durante todo o estudo.

Obtiveram-se parâmetros hemodinâmicos em 17 doentes. O aumento médio do índice cardíaco, desde o início, foi de 0,5 L/min/m², a diminuição média na pressão arterial pulmonar média foi de 8 mmHg, e a diminuição média na RVP foi de 389 dines·seg·cm⁻⁵. Estas melhorias hemodinâmicas, desde a fase inicial, foram semelhantes com ou sem o tratamento simultâneo com epoprostenol. As alterações nos

parâmetros dos testes de exercício na semana 12, relativamente aos parâmetros iniciais, foram muito variáveis e nenhuma foi significativa.

FUTURE 1/2 (AC-052-365/AC-052-367)

O FUTURE 1 foi um estudo aberto, não-controlado que foi realizado com a formulação comprimido dispersível de bosentano administrado a uma dose de manutenção de 4 mg/kg duas vezes ao dia a 36 doentes de 2 a 11 anos de idade. Foi concebido primariamente como um estudo farmacocinético (ver secção 5.2). No período inicial, os doentes tinham HAP idiopática (31 doentes [86%]) ou familiar (5 doentes [14%]), e encontravam-se em classe funcional II (n = 23, 64%) ou classe III (n = 13, 36%) da OMS. No estudo FUTURE 1, a exposição mediana ao tratamento do estudo foi de 13,1 semanas (entre 8,4 e 21,1). Na fase de extensão não-controlada do FUTURE 2 foi administrado tratamento contínuo com comprimidos dispersíveis de bosentano a uma dose de 4 mg/kg duas vezes ao dia a 33 destes doentes, para uma duração mediana do tratamento global de 2,3 anos (entre 0,2 e 5,0 anos). No período inicial no FUTURE 1, 9 doentes estavam a tomar epoprostenol. Durante o estudo, 9 doentes tinham iniciado recentemente medicação específica para HAP. A estimativa de Kaplan-Meier livre de eventos para o agravamento da HAP (morte, transplante pulmonar ou hospitalização por agravamento da HAP) a 2 anos foi de 78,9%. A estimativa de Kaplan-Meier de sobrevivência global a 2 anos foi de 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

Neste estudo aleatorizado aberto com a formulação comprimido dispersível de bosentano 32 mg, foram aleatorizadas 64 crianças de 3 meses a 11 anos de idade com HAP estável para tratamento com bosentano 2 mg/kg duas vezes ao dia (n = 33) ou 2 mg/kg três vezes ao dia (n = 31), durante 24 semanas. Quarenta e três (67,2%) tinham ≥ 2 anos a 11 anos de idade, 15 (23,4%) tinham entre 1 e 2 anos de idade, e 6 (9,4%) tinham entre 3 meses e 1 ano de idade. O estudo foi concebido primariamente como um estudo farmacocinético (ver secção 5.2), e a avaliação de eficácia foi apenas exploratória. A etiologia da HAP, de acordo com a classificação de Dana Point, incluiu HAP idiopática (46%), HAP hereditária (3%), HAP associada após cirurgia cardíaca corretiva (38%), e HAP relacionada com doenças cardíacas congénitas associada a *shunts* sistémico-pulmonares, incluindo síndrome de Eisenmenger (13%). No início do tratamento do estudo os doentes encontravam-se em classe funcional I (n = 19, 29%), classe II (n = 27, 42%) ou classe III (n = 18, 28%) da OMS. À entrada no estudo, os doentes foram tratados com medicamentos para a HAP (mais frequentemente inibidores da fosfodiesterase-5 [sildenafil] isolado [35,9%], bosentano isolado [10,9%] e uma combinação de bosentano, iloprost e sildenafil [10,9%]) e continuaram o seu tratamento para a HAP durante o estudo.

No início do estudo, menos de metade dos doentes incluídos (45,3% [29/64]) fazia tratamento apenas com bosentano não-combinado com outra medicação para HAP. Permaneceram em monoterapia com bosentano 40,6% (26/64), durante as 24 semanas do tratamento do estudo sem experienciarem agravamento da HAP. A análise à população global incluída (64 doentes) mostrou que a maioria tinha permanecido pelo menos estável (i.e., sem agravamento) com base na avaliação da classe funcional da OMS não-específica para pediatria (97% duas vezes ao dia, 100% três vezes ao dia) e na impressão clínica global dos médicos (94% duas vezes ao dia, 93% três vezes ao dia) durante o período do tratamento. A estimativa de Kaplan-Meier livre de eventos para o agravamento da HAP (morte, transplante pulmonar ou hospitalização por agravamento da HAP) a 24 semanas foi de 96,9% e 96,7% nos grupos de duas vezes ao dia e de três vezes ao dia, respetivamente.

Não se registou evidência de benefício clínico com a dose de 2 mg/kg três vezes ao dia quando comparada com 2 mg/kg duas vezes ao dia.

Estudo realizado em recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN):

FUTURE 4 (AC-052-391)

Este foi um estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, em recém-nascidos pré-termo ou de termo (idade gestacional de 36-42 semanas) com HPPRN. Doentes com resposta subótima ao óxido nítrico inalado (iNO) apesar de pelo menos 4 horas de tratamento contínuo, foram tratados com comprimidos dispersíveis de bosentano a 2 mg/kg duas vezes ao dia (N = 13) ou placebo (N = 8) via tubo nasogástrico como terapia adjuvante ao iNO até ao desmame completo do iNO ou até

falha do tratamento (definida como necessidade de oxigenação extracorporeal através de membrana [ECMO] ou iniciação de um vasodilatador pulmonar alternativo), e por um máximo de 14 dias.

A exposição mediana ao tratamento do estudo foi de 4,5 (entre 0,5 e 10,0 dias) dias no grupo do bosentano e 4,0 (entre 2,5 e 6,5) dias no grupo placebo.

Os resultados não indicaram um benefício adicional do bosentano nesta população:

- O tempo mediano para completar o desmame do iNO foi de 3,7 dias (95% limites de confiança [LCs] 1,17; 6,95) no bosentano e 2,9 dias (95% LCs 1,26; 4,23) no placebo ($p = 0,34$).
- O tempo mediano para completar o desmame da ventilação mecânica foi de 10,8 dias (95% LCs 3,21; 12,21 dias) no bosentano e 8,6 dias (95% LCs 3,71; 9,66 dias) no placebo ($p = 0,24$).
- Um doente no grupo do bosentano teve falha do tratamento (de acordo com a definição do protocolo, houve necessidade de ECMO), que foi declarada com base nos valores do Índice de Oxigenação aumentados no período de 8 h após a primeira dose de fármaco do estudo. Este doente recuperou num período de seguimento de 60 dias.

Tratamento combinado com epoprostenol

A combinação de bosentano e epoprostenol foi investigada em dois estudos: o AC-052-355 (BREATHE-2) e o AC-052-356 (BREATHE-3). O estudo AC-052-355 foi um estudo aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação, em grupos paralelos de bosentano *versus* placebo em 33 doentes com HAP grave que estavam a receber tratamento concomitante com epoprostenol. O estudo AC-052-356, foi um estudo aberto, não-controlado em que 10 dos 19 doentes pediátricos receberam tratamento concomitante com bosentano e epoprostenol durante as 12 semanas do estudo. O perfil de segurança da combinação não diferiu do esperado para cada um dos fármacos em separado e a combinação foi bem tolerada tanto em crianças como em adultos. Não foi demonstrado o benefício clínico da combinação.

Esclerose sistémica com úlceras digitais

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

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

O número de novas úlceras digitais desde o início até ao final do estudo foi um objetivo primário em ambos os estudos. O tratamento com bosentano resultou em menos novas úlceras digitais durante a duração do tratamento, quando comparado com o placebo. No estudo AC-052-401, durante 16 semanas de tratamento em dupla ocultação, os doentes no grupo do bosentano desenvolveram uma média de 1,4 novas úlceras digitais *versus* 2,7 novas úlceras digitais no grupo do placebo ($p = 0,0042$). No estudo AC-052-331, durante 24 semanas de tratamento em dupla ocultação, os números correspondentes foram, respetivamente, 1,9 *versus* 2,7 novas úlceras digitais ($p = 0,0351$). Em ambos os estudos, foi menos provável os doentes que tomavam bosentano desenvolverem novas úlceras digitais múltiplas durante o estudo e demoraram mais tempo a desenvolver cada sucessiva nova úlcera digital do que aqueles do placebo. O efeito do bosentano na redução do número de novas úlceras digitais foi mais pronunciado em doentes com úlceras digitais múltiplas.

Não foi observado qualquer efeito do bosentano no tempo de cicatrização de úlceras digitais em qualquer um dos estudos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de bosentano foi estudada principalmente em indivíduos sãos. Os dados limitados obtidos em doentes, demonstram que a exposição a bosentano em doentes adultos com HAP é aproximadamente 2 vezes superior à observada em indivíduos adultos sãos.

Nos indivíduos saudáveis, bosentano apresenta propriedades farmacocinéticas dependentes da dose e do tempo. A *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. A doses orais mais elevadas, a C_{max} e a AUC aumentam menos que proporcionalmente em relação à dose.

Absorção

Em indivíduos saudáveis, a biodisponibilidade absoluta de bosentano é de cerca de 50%, não sendo afetada pelos alimentos. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas passadas 3 a 5 horas.

Distribuição

Bosentano liga-se em grande medida (> 98%) às proteínas plasmáticas, sobretudo à albumina. Bosentano não penetra nos eritrócitos.

Determinou-se um volume de distribuição (V_{ss}) de cerca de 18 litros após uma dose intravenosa de 250 mg.

Biotransformação e eliminação

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

Após a administração de doses múltiplas, as concentrações plasmáticas de bosentano decrescem gradualmente até 50–65% das que se registam após a administração de uma única dose. Este decréscimo deve-se provavelmente à autoindução de enzimas hepáticas metabolizantes. As condições de estado estacionário são alcançadas no espaço de 3 a 5 dias.

Bosentano é eliminado através da excreção biliar, seguindo metabolização hepática pelos isoenzimas do citocromo P450, CYP2C9 e CYP3A4. Recupera-se na urina menos de 3% de uma dose administrada oralmente.

Bosentano forma três metabolitos e apenas um deles é farmacologicamente ativo. Este metabolito é principalmente excretado inalterado por via biliar. Em doentes adultos, a exposição ao metabolito ativo é maior do que em indivíduos sãos. A exposição ao metabolito ativo pode estar aumentada em doentes com evidência de presença de colestase.

Bosentano é um indutor de CYP2C9 e de CYP3A4 e também, possivelmente, de CYP2C19 e da Glicoproteína P.

In vitro, bosentano inibe a bomba de saída dos sais biliares em culturas de hepatócitos.

Dados *in vitro* demonstraram que bosentano não teve efeito inibidor relevante nos isoenzimas CYP examinados (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Consequentemente, não se espera que bosentano aumente as concentrações plasmáticas dos medicamentos metabolizados por estes isoenzimas.

Farmacocinética em populações especiais

Com base na amplitude de cada uma das variáveis investigadas, não se espera que a farmacocinética do bosentano seja influenciada de forma relevante, na população adulta, pelo género, peso, raça ou idade.

Crianças

Foi estudada a farmacocinética em doentes pediátricos em 4 estudos clínicos (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 e FUTURE-4; ver secção 5.1). A farmacocinética permanece mal caracterizada nesta categoria de idades devido a dados limitados em crianças com menos de 2 anos de idade.

O estudo AC-052-356 (BREATHE-3) avaliou a farmacocinética em doses orais únicas e múltiplas da formulação comprimido revestido por película de bosentano em 19 crianças com idades de 3 a 15 anos com HAP cuja dose foi ajustada de acordo com o peso corporal com 2 mg/kg duas vezes ao dia. Neste estudo, a exposição ao bosentano diminuiu com o tempo de uma forma consistente com as propriedades autoindutoras conhecidas para bosentano. Os valores médios da AUC (CV%) de bosentano em doentes pediátricos tratados com doses de 31,25, 62,5 ou 125 mg duas vezes ao dia foram de 3 496 (49), 5 428 (79) e 6 124 (27) ng h/mL, respetivamente, e foram inferiores ao valor de 8 149 (47) ng h/mL observado em doentes adultos com HAP que receberam doses de 125 mg duas vezes ao dia. No estado estacionário, as exposições sistémicas em doentes pediátricos com pesos entre 10 e 20 kg, 20 e 40 kg e mais de 40 kg foram de 43%, 67% e 75%, respetivamente, das observadas em doentes adultos.

No estudo AC-052-365 (FUTURE 1) foram administrados comprimidos dispersíveis a 36 crianças com HAP, com idades de 2 a 11 anos. Não foi observada uma proporcionalidade de dose, uma vez que as concentrações plasmáticas de bosentano no estado estacionário e as AUCs foram semelhantes com doses orais de 2 e de 4 mg/kg (AUC_τ: 3 577 ng h/mL e 3 371 ng h/mL para 2 mg/kg duas vezes ao dia e 4 mg/kg duas vezes ao dia, respetivamente). A exposição média ao bosentano nestes doentes pediátricos foi cerca de metade da exposição em doentes adultos com a dose de manutenção de 125 mg duas vezes por dia, mas mostrou uma grande sobreposição com as exposições nos adultos.

No estudo AC-052-373 (FUTURE 3), utilizando comprimidos dispersíveis, a exposição ao bosentano nos doentes tratados com 2 mg/kg duas vezes ao dia foi comparável à do estudo FUTURE 1. Na população global (n = 31), 2 mg/kg duas vezes ao dia resultou numa exposição diária de 8 535 ng h/mL; a AUC_τ foi de 4 268 ng h/mL (CV: 61%). Em doentes entre os 3 meses e os 2 anos a exposição diária foi de 7 879 ng h/mL; a AUC_τ foi de 3 939 ng h/mL (CV: 72%). Em doentes entre 3 meses e 1 ano (n = 2), a AUC_τ foi de 5 914 ng h/mL (CV: 85%), e em doentes entre 1 e 2 anos (n = 7) a AUC_τ foi de 3 507 ng h/mL (CV: 70%). Nos doentes com mais de 2 anos (n = 22) a exposição diária foi de 8 820 ng h/mL; a AUC_τ foi de 4 410 ng h/mL (CV: 58%). A administração 2 mg/kg de bosentano três vezes ao dia não aumentou a exposição; a exposição diária foi de 7 275 ng h/mL (CV: 83%, n = 27).

Com base nos resultados dos estudos BREATHE-3, FUTURE 1 e FUTURE-3, parece que a exposição ao bosentano atinge um patamar (*plateau*) com doses inferiores em doentes pediátricos do que em adultos e que doses superiores a 2 mg/kg duas vezes por dia (4 mg/kg duas vezes por dia ou 2 mg/kg três vezes por dia) não resultarão numa maior exposição ao bosentano em doentes pediátricos.

No estudo AC-052-391 (FUTURE 4) realizado em recém-nascidos, as concentrações de bosentano aumentaram lenta e continuamente durante o primeiro intervalo de administração, resultando numa baixa exposição (AUC₀₋₁₂ no sangue total: 164 ng h/mL, n = 11). No estado estacionário, a AUC_τ foi de 6,165 ng h/mL (CV: 133%, n = 7), que é semelhante à exposição observada em doentes adultos com HAP a receber 125 mg duas vezes ao dia e tendo em consideração uma taxa de distribuição sangue/plasma de 0,6.

As consequências destes resultados em relação à hepatotoxicidade são desconhecidas. O sexo e utilização concomitante de epoprostenol endovenoso não tiveram efeito significativo na farmacocinética de bosentano.

Compromisso hepático

Não se observaram alterações relevantes na farmacocinética em doentes com compromisso ligeiro da função hepática (Child-Pugh classe A). A AUC no estado estacionário de bosentano demonstrou ser 9% mais elevada e, a AUC do metabolito ativo, Ro 48-5033, foi 33% mais elevada em doentes com compromisso hepático ligeiro do que em voluntários saudáveis.

Foi investigado o impacto do compromisso moderado da função hepática (Child-Pugh classe B) na farmacocinética de bosentano e do seu metabolito primário Ro 48-5033 num estudo que incluiu 5 doentes com hipertensão pulmonar associada a hipertensão portal e compromisso hepático Child-Pugh classe B, e 3 doentes com HAP de outras causas e função hepática normal. Nos doentes com compromisso hepático Child-Pugh classe B, a AUC média (95% IC) no estado estacionário de bosentano foi de 360 (212–613) ng h/mL, i.e., 4,7 vezes superior, e a AUC média (95% IC) do metabolito ativo Ro 48-5033 foi de 106 (58,4–192) ng h/mL, i.e., 12,4 vezes superior do que nos doentes com função hepática normal (bosentano: AUC média (95% IC): 76,1 [9,07–638] ng h/mL; Ro 48-5033: AUC média [95% IC] 8,57 [1,28–57,2] ng·h/ml). Apesar do número de doentes incluídos ter sido limitado e com grande variabilidade, estes dados indicam um aumento marcado na exposição ao bosentano e ao seu metabolito primário Ro 48-5033 em doentes com compromisso moderado da função hepática (Child-Pugh classe B).

Não se estudou a farmacocinética de bosentano em doentes com compromisso hepático Child-Pugh de classe C. Tracleer está contra-indicado em doentes com compromisso hepático moderado a grave, i.e., Child-Pugh classe B ou C (ver secção 4.3).

Compromisso renal

Nos doentes com compromisso renal grave (*clearance* da creatinina 15 - 30 mL/min), as concentrações plasmáticas de bosentano sofreram uma diminuição de cerca de 10%. As concentrações plasmáticas dos metabolitos de bosentano aumentaram aproximadamente 2 vezes nestes doentes, em comparação com os participantes com uma função renal normal. Não é necessário qualquer ajuste de dose nos doentes com compromisso renal. Não existe experiência clínica específica em doentes a fazerem diálise. Com base nas propriedades físico-químicas do fármaco e no alto nível da sua ligação às proteínas, não se prevê que bosentano seja removido da circulação, numa extensão significativa, através da diálise (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Um estudo de carcinogenicidade de 2 anos, efetuado em ratinhos, demonstrou o aumento de uma incidência combinada de adenomas e carcinomas hepatocelulares em ratinhos do sexo masculino, mas não nos do sexo feminino, com concentrações plasmáticas de cerca de 2 a 4 vezes as concentrações plasmáticas alcançadas com a dose terapêutica para o ser humano. A administração oral de bosentano em ratos durante 2 anos produziu um pequeno mas significativo aumento da incidência combinada de adenomas e carcinomas das células foliculares da tiroide em ratos do sexo masculino, mas não nos do sexo feminino, com concentrações plasmáticas de cerca de 9 a 14 vezes as concentrações plasmáticas alcançadas com a dose terapêutica para o ser humano. Bosentano deu resultados negativos em testes de genotoxicidade. Registou-se evidência de um ligeiro desequilíbrio hormonal na tiroide, induzido por bosentano, em ratos. Não se registou, porém, evidência de que bosentano afetasse a função da tiroide (tiroxina, TSH) no ser humano.

Desconhece-se o efeito de bosentano na função mitocondrial.

Bosentano demonstrou ser teratogénico em ratos a níveis plasmáticos 1,5 vezes superiores às concentrações plasmáticas alcançadas com a dose terapêutica para o ser humano. Os efeitos teratogénicos observados, incluindo malformações da cabeça e face e dos principais vasos sanguíneos, demonstraram depender da dose. As semelhanças do padrão de malformações observadas com outros antagonistas dos recetores de ET e em ratinhos cujo ET fora extraído indicam que este é um efeito de classe. Devem tomar-se as precauções adequadas para mulheres com potencial para engravidar (ver secções 4.3, 4.4 e 4.6).

O desenvolvimento de atrofia tubular testicular e comprometimento da fertilidade foi associado com a administração crónica de antagonistas do recetor da endotelina em roedores.

Em estudos da fertilidade em ratos do sexo masculino e feminino, não se observaram efeitos na contagem, motilidade e viabilidade do esperma, nem no desempenho do acasalamento ou na fertilidade, a exposições que foram 21 e 43 vezes o nível terapêutico esperado em humanos,

respetivamente; nem se observou nenhum efeito adverso no desenvolvimento da pré-implantação do embrião ou na implantação.

Foi observada uma incidência ligeiramente aumentada de atrofia tubular testicular em ratos aos quais foi administrado oralmente bosentano a doses tão baixas quanto 125 mg/kg/dia (cerca de 4 vezes a dose máxima recomendada nos humanos [MRHD] e as menores doses testadas) durante dois anos, mas não a doses tão altas quanto 1 500 mg/kg/dia (cerca de 50 vezes a MRHD) durante 6 meses. Num estudo de toxicidade em ratos jovens, em que os ratos foram tratados desde o Dia 4 pós-parto até à idade adulta, foi observada uma diminuição do peso absoluto dos testículos e epidídimos, e um número reduzido de espermatozoides nos epidídimos, após o desmame. O Nível de Dose com Efeito Adverso Não Observado (NOAEL) foi 21 vezes (no Dia 21 pós-parto) e 2,3 vezes (Dia 69 pós-parto) a exposição terapêutica no humano, respetivamente.

No entanto, não foram detetados efeitos no desenvolvimento geral, crescimento, função sensorial e cognitiva e desempenho reprodutivo a 7 (machos) e 19 (fêmeas) vezes a exposição terapêutica no ser humano ao Dia 21 pós-parto. Na idade adulta (Dia 69 pós-parto), não foram detetados efeitos do bosentano a 1,3 (machos) e 2,6 (fêmeas) vezes a exposição terapêutica em crianças com HAP.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Amido de milho
Amido pré-gelificado
Carboximetilamido sódico (Tipo A)
Povidona
Dibehenato de glicerilo
Estearato de magnésio

Película de revestimento:

Hipromelose
Triacetina
Talco
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Etilcelulose

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

Para frascos brancos de polietileno de alta densidade, utilizar num prazo de 30 dias após a primeira abertura.

6.4 Precauções especiais de conservação

Para blisters de PVC/PE/PVDC/alumínio:
Não conservar acima de 25°C.

Para frascos brancos de polietileno de alta densidade:

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
Condições de conservação do medicamento após a primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Tracleer 62,5 mg comprimidos revestidos por película

Blisters de PVC/PE/PVDC/alumínio contendo 14 comprimidos revestidos por película.

As embalagens contêm 14, 56 ou 112 comprimidos revestidos por película.

Frascos brancos de polietileno de alta densidade com um excicante de sílica gel contendo 56 comprimidos revestidos por película.

As embalagens contêm 56 comprimidos revestidos por película.

Tracleer 125 mg comprimidos revestidos por película

Blisters de PVC/PE/PVDC/alumínio contendo 14 comprimidos revestidos por película.

As embalagens contêm 56 ou 112 comprimidos revestidos por película.

Frascos brancos de polietileno de alta densidade com um excicante de sílica gel contendo 56 comprimidos revestidos por película.

As embalagens contêm 56 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tracleer 62,5 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/02/220/001

EU/1/02/220/002

EU/1/02/220/003

EU/1/02/220/007

Tracleer 125 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/02/220/004

EU/1/02/220/005

EU/1/02/220/008

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de maio de 2002

Data de última renovação: 20 de abril de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tracleer 32 mg comprimidos dispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido dispersível contém 32 mg de bosentano (na forma de mono-hidrato).

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido dispersível contém 3,7 mg de aspartamo (E951).

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido dispersível:

Comprimidos em forma de trevo, amarelo claro a esbranquiçados, quadriseccionados num dos lados e com o sinal “32” gravado no outro lado. O comprimido dispersível pode ser dividido em quatro partes iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) a fim de melhorar a capacidade ao exercício e sintomatologia dos doentes em classe funcional III da OMS. Foi comprovada a eficácia em:

- Hipertensão arterial pulmonar primária (idiopática e hereditária)
- Hipertensão arterial pulmonar secundária à esclerodermia sem doença pulmonar intersticial significativa
- Hipertensão arterial pulmonar associada a *shunts* sistémico-pulmonares congénitos e síndrome de Eisenmenger

Foram também demonstradas algumas melhorias em doentes com hipertensão arterial pulmonar em classe funcional II da OMS (ver secção 5.1).

Tracleer está também indicado para reduzir o número de novas úlceras digitais em doentes com esclerose sistémica e úlceras digitais em curso (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Modo de administração

Devem tomar-se os comprimidos, por via oral, de manhã e à noite, com ou sem alimentos.

Devem-se adicionar os comprimidos dispersíveis a um pouco de água numa colher e agitar o líquido, para ajudar a dissolução, antes de engolir. Um pouco mais de água deve ser adicionada à colher e engolida pelo doente, para garantir que todo o medicamento foi administrado. Se possível, deve ser tomado um copo de água para garantir que todo o medicamento foi ingerido. Se necessário, o comprimido dispersível pode ser dividido, partindo-o pelas ranhuras da superfície (ver secção 6.6).

O comprimido dispersível foi apenas estudado em doentes pediátricos. Uma comparação de biodisponibilidade entre os comprimidos dispersíveis e os comprimidos revestidos por película efetuada em indivíduos adultos indicou uma exposição inferior ao bosentano com o comprimido dispersível (ver secção 5.2). Por isso, a sua utilização em adultos deve ser reservada a doentes que não consigam tomar o comprimido revestido por película.

Posologia

Hipertensão Arterial Pulmonar

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado apenas por um médico com experiência no tratamento da HAP.

Está incluído na embalagem um Cartão de Aviso do Doente que disponibiliza informação de segurança importante que os doentes precisam de ter conhecimento antes e durante o tratamento com Tracleer.

Adultos

Em doentes adultos, deve iniciar-se o tratamento com Tracleer com uma dose de 62,5 mg duas vezes ao dia, durante 4 semanas, aumentando-se depois essa dose para a dose de manutenção de 125 mg duas vezes ao dia. Aplicam-se as mesmas recomendações para a reintrodução de Tracleer após interrupção de tratamento (ver secção 4.4).

População pediátrica

Dados pediátricos de farmacocinética mostraram que as concentrações plasmáticas de bosentano em crianças com HAP com idades desde 1 ano a 15 anos foram, em média, inferiores do que em doentes adultos e não foram aumentadas pelo aumento de dose de Tracleer acima de 2 mg/kg de peso corporal ou pelo aumento da frequência de administração de duas vezes por dia para três vezes por dia (ver secção 5.2). Aumentar a dose ou a frequência de administração não irá, provavelmente, resultar em benefício clínico adicional.

Com base nestes resultados farmacocinéticos, quando utilizado em crianças com HAP com idades iguais ou superiores a 1 ano, a dose de início e de manutenção recomendada é 2 mg/kg de manhã e à noite.

Em recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN), não foi demonstrado o benefício do bosentano no tratamento habitual. Não pode ser recomendada uma posologia (ver secções 5.1 e 5.2).

Abordagem em caso de agravamento clínico da HAP

Em caso de deterioração clínica (por exemplo, uma diminuição de pelo menos 10% no teste da distância percorrida em 6 minutos, em comparação com o resultado registado antes do tratamento) apesar do tratamento com Tracleer durante, pelo menos, 8 semanas (pelo menos 4 semanas com a dose alvo), devem considerar-se terapias alternativas. Contudo, alguns dos doentes que não apresentem uma resposta após 8 semanas de tratamento com Tracleer, podem reagir favoravelmente após 4 a 8 semanas de tratamento adicional.

Em caso de deterioração clínica tardia, apesar do tratamento com Tracleer (ou seja, após vários meses de tratamento), deve reavaliar-se o tratamento. Alguns doentes que não reajam bem à dose de 125 mg de Tracleer duas vezes ao dia poderão melhorar ligeiramente a sua capacidade de exercício mediante o aumento da dose para 250 mg duas vezes ao dia. Deve fazer-se uma avaliação cuidadosa da relação benefício/risco, tendo em consideração que a toxicidade hepática depende da dose (ver secções 4.4 e 5.1).

Interrupção do tratamento

Existe uma experiência limitada da interrupção abrupta do tratamento com Tracleer em doentes com HAP. Não têm sido observados casos de *rebound* agudo. Contudo, para se evitar a possível ocorrência

de uma deterioração clínica nociva, devido ao potencial de um efeito de *rebound*, deve considerar-se a redução gradual da dose (reduzindo-se a dose para metade ao longo de 3 a 7 dias). Recomenda-se uma maior monitorização durante o período da interrupção.

Caso se decida interromper a administração de Tracleer, deve fazer-se a interrupção gradualmente, ao mesmo tempo que se introduz uma terapia alternativa.

Esclerose sistémica com úlceras digitais em curso

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado apenas por um médico com experiência no tratamento de esclerose sistémica.

Está incluído na embalagem um Cartão de Aviso do Doente que disponibiliza informação de segurança importante que os doentes precisam de ter conhecimento antes e durante o tratamento com Tracleer.

Adultos

Deve iniciar-se o tratamento com Tracleer com uma dose de 62,5 mg duas vezes ao dia, durante 4 semanas, aumentando-se depois essa dose para a dose de manutenção de 125 mg duas vezes ao dia.

Aplicam-se as mesmas recomendações para a reintrodução de Tracleer após interrupção de tratamento (ver secção 4.4).

A experiência em estudos clínicos controlados nesta indicação é limitada a 6 meses (ver secção 5.1).

A resposta dos doentes ao tratamento e a necessidade de tratamento continuado devem ser reavaliadas regularmente. Deve ser feita uma avaliação cuidadosa da relação benefício/risco, tendo em consideração a toxicidade hepática de bosentano (ver secções 4.4 e 4.8).

População pediátrica

Não existem dados sobre a segurança e eficácia em doentes com idades inferiores a 18 anos. Não estão disponíveis dados de farmacocinética para o Tracleer em crianças pequenas com esta doença.

Populações especiais

Compromisso hepático

Tracleer está contraindicado em doentes com disfunção hepática moderada a grave (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2). Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro (ou seja, do tipo Child-Pugh classe A) (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com compromisso renal. Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes que estejam a fazer diálise (ver secção 5.2).

População idosa

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com mais de 65 anos de idade.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Compromisso hepático moderado a grave, ou seja, Child-Pugh classe B ou C (ver secção 5.2)
- Valores basais de transaminases hepáticas, ou seja, de aspartato aminotransferase (AST) e/ou alanina aminotransferase (ALT), 3 × superiores aos do limite superior normal (ULN; ver secção 4.4)
- Uso concomitante de ciclosporina A (ver secção 4.5)
- Gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar métodos contraceptivos fiáveis (ver secções 4.4, 4.5 e 4.6)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não foi estabelecida a eficácia de Tracleer em doentes com HAP grave. Caso se observe uma deterioração da condição clínica, deve considerar-se a mudança para uma terapia que seja recomendada para o estadió grave da doença (p. ex. epoprostenol) (ver secção 4.2).

Não foi estabelecido o equilíbrio benefício/risco de bosentano em doentes com HAP de classe funcional I da OMS.

Só se deve iniciar o tratamento com Tracleer caso a pressão arterial sistólica sistémica seja superior a 85 mmHg.

Tracleer não tem mostrado ter um efeito benéfico na cicatrização de úlceras digitais existentes.

Função hepática

Os aumentos de transaminases hepáticas, isto é, de aspartato aminotransferase e de alanina aminotransferase (AST e/ou ALT), associados a bosentano dependem da dose. Regra geral as alterações observadas nas enzimas hepáticas ocorreram dentro das primeiras 26 semanas de tratamento mas também podem ocorrer tardiamente, durante o tratamento (ver secção 4.8). Estes aumentos podem ser causados, em parte, pela inibição competitiva da eliminação de sais biliares dos hepatócitos mas outros mecanismos, que não foram claramente estabelecidos, estão também provavelmente envolvidos na ocorrência de disfunção hepática. A acumulação de bosentano nos hepatócitos, resultando na citólise com lesões hepáticas potencialmente graves, ou um mecanismo imunológico, não estão excluídos. O risco de disfunção hepática pode também aumentar sempre que se administrem medicamentos que são inibidores da bomba de saída dos sais biliares, tais como rifampicina, glibenclamida e ciclosporina A (ver secções 4.3 e 4.5) juntamente com bosentano, mas não se encontram disponíveis dados suficientes neste campo.

É necessário medir os níveis das transaminases hepáticas antes de se iniciar o tratamento e subsequentemente de mês a mês durante o período de tratamento com Tracleer. Além disso, devem medir-se os níveis de transaminases hepáticas 2 semanas após qualquer aumento de dose.

Recomendações em caso de aumento dos níveis de ALT/AST

Níveis de ALT/AST

> 3 e ≤ 5 × ULN

Recomendações de tratamento e monitorização

O resultado deve ser confirmado através de uma segunda análise hepática; caso se obtenha confirmação, deve ser tomada uma decisão com base em cada indivíduo para continuar Tracleer, possivelmente a uma dose reduzida, ou para interromper a administração de Tracleer (ver secção 4.2). A monitorização dos níveis das transaminases deve continuar pelo menos de 2 em 2 semanas. Caso os níveis das transaminases voltem aos valores medidos antes do tratamento, deve ser considerado continuar ou voltar a introduzir Tracleer de acordo com as condições abaixo indicadas.

> 5 e ≤ 8 × ULN

O resultado deve ser confirmado através de uma segunda análise hepática; caso se obtenha confirmação, o tratamento deve ser interrompido e os níveis das transaminases monitorizados pelo menos de 2 em 2 semanas. Caso os níveis das transaminases voltem aos níveis medidos antes do tratamento, deve ser considerado voltar a introduzir Tracleer de acordo com as condições abaixo indicadas.

> 8 × ULN

Deve interromper-se o tratamento, não sendo possível voltar a introduzir Tracleer.

No caso de se observarem sintomas clínicos associados a lesões hepáticas, tais como náuseas, vômitos, febre, dores abdominais, icterícia, letargia ou fadiga involuntárias ou sintomas gripais (artralgia, mialgia e febre) deve interromper-se o tratamento, não sendo possível voltar a introduzir Tracleer.

Reintrodução do tratamento

A reintrodução do tratamento com Tracleer só deve ser considerada se os benefícios potenciais do tratamento com Tracleer ultrapassarem os riscos potenciais e nos casos em que os níveis das transaminases hepáticas estejam dentro dos valores antes de se ter iniciado o tratamento. Deve consultar-se um hepatologista. A reintrodução do medicamento deve seguir as diretrizes detalhadas na secção 4.2. **Devem então medir-se os níveis das transaminases no espaço de 3 dias após a reintrodução do tratamento, e novamente passadas 2 semanas, continuando-se a verificar os níveis, daí em diante, de acordo com as recomendações acima indicadas.**

ULN = limite superior dos valores normais

Concentração da hemoglobina

O tratamento com bosentano tem sido associado a reduções, dependentes da dose, na concentração da hemoglobina (ver secção 4.8). As reduções na concentração da hemoglobina relacionadas com bosentano, em estudos controlados com placebo, não foram progressivas e estabilizaram após as primeiras 4 a 12 semanas de tratamento. Devem verificar-se os níveis de concentração da hemoglobina antes do início do tratamento, uma vez por mês durante os primeiros quatro meses, e de três em três meses a partir daí. Caso ocorra uma redução clinicamente pertinente da concentração da hemoglobina, devem fazer-se mais análises e investigações, até se determinar a causa de tal ocorrência e a necessidade de se iniciar um tratamento específico. Foram notificados no período pós-comercialização casos de anemia que requereram transfusão de eritrócitos (ver secção 4.8).

Mulheres com potencial para engravidar

Uma vez que Tracleer pode tornar os contraceptivos hormonais ineficazes, e tendo em conta o risco de que a hipertensão arterial pulmonar deteriora com a gravidez assim como os efeitos teratogénicos observados nos animais:

- Não se deve iniciar o tratamento com Tracleer nas mulheres com potencial para engravidar a não ser que as mesmas usem métodos de contraceção fiáveis e que o resultado do teste de gravidez antes do tratamento seja negativo
- Os contraceptivos hormonais não podem ser o único método de contraceção durante o tratamento com Tracleer
- São recomendados testes de gravidez mensais durante o tratamento para permitir a deteção precoce de gravidez

Para informação adicional, consultar as secções 4.5 e 4.6.

Doença pulmonar veno-oclusiva

Têm sido notificados casos de edema pulmonar com vasodilatadores (principalmente prostaciclina) quando utilizados em doentes com doença pulmonar veno-oclusiva. Consequentemente, deve ser considerada a possibilidade de doença veno-oclusiva associada, se surgirem sinais de edema pulmonar quando o Tracleer é administrado em doentes com HAP. No período pós-comercialização têm havido, raramente, notificações de edema pulmonar em doentes tratados com Tracleer em que houve suspeita de diagnóstico de doença pulmonar veno-oclusiva.

Doentes com hipertensão arterial pulmonar e insuficiência ventricular esquerda concomitante

Não se realizou nenhum estudo específico em doentes com hipertensão pulmonar e disfunção ventricular esquerda concomitante. No entanto, num estudo controlado com placebo (estudo AC-052-301/302 [ENABLE 1 & 2]), foram tratados 1 611 doentes com insuficiência cardíaca crónica (ICC) grave (804 com bosentano e 807 com placebo) durante um período médio de 1,5 anos. Neste estudo observou-se uma incidência aumentada de hospitalizações, devidas a ICC, durante as primeiras 4–8 semanas de tratamento com bosentano, que pode ter sido resultado de retenção de líquidos. Neste estudo, a retenção de líquidos manifestou-se com um aumento precoce de peso, concentração de hemoglobina diminuída e incidência aumentada de edema da perna. No final do estudo, não se observou diferença global nas hospitalizações por insuficiência cardíaca, nem na mortalidade, entre os doentes tratados com bosentano e os tratados com placebo. Portanto, recomenda-se que os doentes

sejam monitorizados para sinais de retenção de líquidos (ex. aumento de peso), em especial se também sofrerem de disfunção sistólica grave. Caso tal ocorra, recomenda-se iniciar o tratamento com diuréticos, ou aumentar a dose destes. Deve ser considerado o tratamento com diuréticos nos doentes que, antes do início do tratamento com Tracleer, apresentem evidência de retenção de líquidos.

Hipertensão arterial pulmonar associada a infeção com VIH

Existe experiência limitada de estudos clínicos com o uso de Tracleer em doentes com HAP associada a infeção com VIH, tratados com medicamentos antirretrovirais (ver secção 5.1.). Um estudo de interação entre bosentano e lopinavir+ritonavir em indivíduos saudáveis demonstrou concentrações plasmáticas elevadas de bosentano, com o nível máximo durante os primeiros 4 dias de tratamento (ver secção 4.5). Quando o tratamento com Tracleer é iniciado em doentes que necessitam de inibidores da protease potenciados pelo ritonavir, a tolerabilidade do doente ao Tracleer deve ser estreitamente monitorizada com especial atenção, ao princípio da fase de iniciação, ao risco de hipotensão e aos testes de função hepática. Não pode ser excluído um risco aumentado a longo prazo de acontecimentos adversos de toxicidade hepática e hematológicos quando bosentano é utilizado em associação com medicamentos antirretrovirais. Devido ao potencial de interações relacionadas com o efeito indutor do bosentano no CYP450 (ver secção 4.5), que pode afetar a eficácia do tratamento antirretroviral, estes doentes devem também ser cuidadosamente monitorizados no que respeita à sua infeção com VIH.

Hipertensão pulmonar secundária a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)

Foi estudada a tolerabilidade e segurança de bosentano num estudo exploratório, não controlado, de 12 semanas, em 11 doentes com hipertensão pulmonar secundária a DPOC grave (estadio III da classificação GOLD). Foram observados um aumento na ventilação por minuto e uma diminuição na saturação de oxigénio e o acontecimento adverso mais frequente foi dispneia, que desapareceu com a descontinuação de bosentano.

Uso concomitante com outros medicamentos

O uso concomitante de Tracleer e ciclosporina A é contraindicado (ver secção 4.3 e 4.5).

O uso concomitante de Tracleer com glibenclamida, fluconazol e rifampicina não é recomendado. Para mais detalhes, por favor consultar a secção 4.5.

Deve evitar-se a administração concomitante com Tracleer quer de um inibidor de CYP3A4, quer de um inibidor de CYP2C9 (ver secção 4.5).

Excipientes

Os comprimidos dispersíveis de Tracleer 32 mg contêm uma fonte de fenilalanina (Aspartamo – E951). Isto pode ser prejudicial em indivíduos com fenilcetonúria. Não estão disponíveis dados pré-clínicos nem dados clínicos para avaliar a utilização de aspartamo em lactentes com menos de 12 semanas de idade.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Bosentano é um indutor dos isoenzimas do citocromo P450 (CYP), CYP2C9 e CYP3A4. Dados *in vitro* sugerem também a indução de CYP2C19. Consequentemente, as concentrações plasmáticas das substâncias metabolizadas por estes isoenzimas estarão diminuídas com a administração concomitante de Tracleer. Deve ser considerada a possibilidade de uma alteração na eficácia dos medicamentos metabolizados por estes isoenzimas. A posologia destes produtos poderá ter de ser ajustada após o início do tratamento, uma alteração da dose de Tracleer ou interrupção do tratamento concomitante de Tracleer.

Bosentano é metabolizado por CYP2C9 e CYP3A4. A inibição destes isoenzimas pode aumentar a concentração plasmática de bosentano (ver cetozazolol). A influência dos inibidores de CYP2C9 na concentração de bosentano não foi estudada. Esta combinação deve ser utilizada com cuidado.

Fluconazol e outros inibidores de CYP2C9 e CYP3A4: A coadministração com fluconazol, um fármaco que inibe principalmente CYP2C9 mas que inibe também, numa certa extensão, CYP3A4, pode resultar em grandes concentrações plasmáticas de bosentano. Não se recomenda esta combinação. Pelas mesmas razões, não se recomenda a administração concomitante de um inibidor potente de CYP3A4 (tal como cetoconazol, itraconazol ou ritonavir) e de um inibidor de CYP2C9 (tal como voriconazol) juntamente com Tracleer.

Ciclosporina A: A coadministração de Tracleer e ciclosporina A (um inibidor da calcineurina) está contraindicada (ver secção 4.3). Quando se fez a administração concomitante destes dois fármacos, os mais baixos níveis iniciais de concentração de bosentano foram aproximadamente 30 vezes mais elevados dos que os que se haviam registado após a administração de apenas bosentano. No estado estacionário, as concentrações plasmáticas de bosentano foram 3 a 4 vezes mais elevadas do que as que se registaram com a administração de apenas bosentano. O mecanismo desta interação é, muito possivelmente, a inibição pela ciclosporina do transporte de captação de bosentano mediado por proteínas para os hepatócitos. As concentrações plasmáticas de ciclosporina A (um substrato de CYP3A4) diminuíram em cerca de 50%. Isto será, muito possivelmente, devido à indução do CYP3A4 pelo bosentano.

Tacrolimus, sirolimus: A coadministração de tacrolimus ou sirolimus e Tracleer não foi estudada em humanos mas a administração concomitante de tacrolimus ou sirolimus e Tracleer pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de bosentano, tal como acontece na administração concomitante com ciclosporina A. O uso concomitante de Tracleer pode reduzir as concentrações plasmáticas de tacrolimus e sirolimus. Assim, o uso concomitante de Tracleer e tacrolimus ou sirolimus não é aconselhável. Os doentes que requerem esta combinação devem ser estreitamente monitorizados no que respeita a acontecimentos adversos relacionados com Tracleer e concentrações plasmáticas de tacrolimus e sirolimus.

Glibenclamida: A coadministração deste fármaco com 125 mg de bosentano duas vezes ao dia durante 5 dias diminuiu as concentrações plasmáticas de glibenclamida (um substrato de CYP3A4) em 40%, com um decréscimo potencial significativo do efeito hipoglicemiante. As concentrações plasmáticas de bosentano diminuíram também 29%. Além disso, observou-se um aumento da incidência das transaminases elevadas em doentes a receber a terapia concomitante. Tanto a glibenclamida como bosentano inibem a bomba de saída dos sais biliares, o que pode explicar as transaminases elevadas. Não se deve utilizar esta combinação. Não se encontram disponíveis dados relativos à interação fármaco-fármaco relativamente às outras sulfonilureias.

Rifampicina: A coadministração, em 9 indivíduos saudáveis, durante 7 dias, de bosentano 125 mg duas vezes ao dia com rifampicina, um indutor potente de CYP2C9 e CYP3A4, diminuiu as concentrações plasmáticas de bosentano em 58%, e esta diminuição pode atingir quase 90% num caso individual. Como resultado, é esperado um efeito significativamente reduzido do bosentano quando é coadministrado com rifampicina. O uso concomitante de rifampicina e Tracleer não é recomendado. Estão em falta dados sobre outros indutores de CYP3A4, como por exemplo carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e Hipericão, mas é esperado que a sua administração concomitante conduza a exposição sistémica reduzida ao bosentano. Não pode ser excluída uma redução clinicamente significativa de eficácia.

Lopinavir+ritonavir (e outros inibidores da protease potenciados pelo ritonavir): A coadministração de bosentano 125 mg duas vezes por dia e lopinavir+ritonavir 400+100 mg duas vezes por dia durante 9,5 dias em voluntários saudáveis, resultou num vale inicial de concentrações plasmáticas de bosentano que foram aproximadamente 48 vezes superiores àquelas medidas após administração isolada de bosentano. Ao dia 9, as concentrações plasmáticas de bosentano foram aproximadamente 5 vezes superiores do que com administração isolada de bosentano. Muito possivelmente, a causa desta interação é a inibição, pelo ritonavir, do transporte de captação mediado por proteínas para os hepatócitos e do CYP3A4, reduzindo assim a depuração de bosentano. Quando administrado concomitantemente com lopinavir+ritonavir, ou outros inibidores da protease potenciados pelo ritonavir, a tolerabilidade do doente ao Tracleer deve ser monitorizada.

Após coadministração de bosentano durante 9,5 dias, as exposições plasmáticas de lopinavir e ritonavir diminuíram numa extensão clinicamente não significativa (em aproximadamente 14% e 17%, respetivamente). No entanto, a indução total pelo bosentano pode não ter sido atingida e não pode ser excluída uma diminuição posterior dos inibidores da protease. É recomendada monitorização apropriada da terapêutica VIH. Seriam esperados efeitos semelhantes com outros inibidores da protease potenciados pelo ritonavir (ver secção 4.4).

Outros medicamentos antirretrovirais: Não se pode fazer qualquer recomendação específica no que respeita a outros medicamentos antirretrovirais disponíveis devido à falta de dados. Devido à marcada hepatotoxicidade da nevirapina, que pode acrescentar toxicidade hepática ao bosentano, esta associação não é recomendada.

Contraceptivos hormonais: A coadministração de bosentano 125 mg duas vezes ao dia, durante 7 dias, com uma dose única de contraceptivo oral contendo 1 mg de noretisterona + 35 µg de etinilestradiol diminuiu a AUC de noretisterona e etinilestradiol em 14% e 31%, respetivamente. No entanto, as diminuições na exposição foram tanto como 56% e 66%, respetivamente, em sujeitos individuais. Como tal, contraceptivos à base de hormonas por si só, independentemente da via de administração (i.e., formas oral, injetável, transdérmica ou implantável), não são considerados como métodos de contraceção fiáveis (ver secções 4.4 e 4.6).

Varfarina: A coadministração de bosentano em duas doses diárias de 500 mg durante 6 dias reduziu as concentrações plasmáticas tanto de S-varfarina (um substrato de CYP2C9) como de R-varfarina (um substrato de CYP3A4) em 29% e 38% respetivamente. De acordo com a experiência clínica, a administração concomitante de bosentano com varfarina em doentes com HAP não causou alterações clinicamente relevantes no INR (*International Normalised Ratio*) ou na dose de varfarina (início vs. final dos estudos clínicos). Além disso, a frequência das alterações da dose de varfarina devidas a alterações no INR ou devidas a acontecimentos adversos durante os estudos, foi semelhante em doentes tratados com bosentano e com placebo. Não é necessário ajustar a dose de varfarina nem de agentes anticoagulantes orais semelhantes, quando se inicia a administração de bosentano, mas recomenda-se a intensificação da monitorização do INR, especialmente durante o período inicial e o de aumento da titulação.

Sinvastatina: A coadministração de bosentano 125 mg duas vezes ao dia durante 5 dias reduziu as concentrações plasmáticas de sinvastatina (um substrato de CYP3A4) e do seu metabolito β-hidroxiácido ativo em 34% e 46%, respetivamente. As concentrações plasmáticas de bosentano não foram afetadas pela administração concomitante de sinvastatina. Deve considerar-se a monitorização dos níveis de colesterol e o subsequente ajuste da posologia.

Cetoconazol: A coadministração, durante 6 dias, de bosentano 62,5 mg duas vezes ao dia com cetoconazol, um potente inibidor de CYP3A4, provocou o aumento das concentrações plasmáticas de bosentano para cerca do dobro. Não se considera necessário ajustar a dose de Tracleer. Embora o facto não tenha sido demonstrado através de estudos *in vivo*, esperam-se aumentos semelhantes nas concentrações plasmáticas de bosentano com os outros inibidores potentes de CYP3A4 (tais como itraconazol ou ritonavir). Contudo, quando combinado com um inibidor de CYP3A4, os doentes que metabolizam mal com o CYP2C9 correm o risco de sofrer aumentos das concentrações plasmáticas de bosentano que podem ser de magnitude superior, culminando assim em acontecimentos adversos potencialmente nocivos.

Epoprostenol: Dados limitados obtidos num estudo (AC-052-356 [BREATHE-3]) em que 10 doentes pediátricos receberam, de forma combinada, bosentano e epoprostenol indicam que, tanto depois da administração de dose única como de doses múltiplas, os valores de C_{max} e AUC de bosentano foram semelhantes em doentes com ou sem infusão contínua de epoprostenol (ver secção 5.1).

Sildenafil: A coadministração de bosentano 125 mg duas vezes ao dia (estado estacionário) com sildenafil 80 mg três vezes ao dia (no estado estacionário), administrados concomitantemente durante 6 dias, em voluntários saudáveis, resultou numa diminuição de 63% na AUC do sildenafil e num aumento de 50% na AUC do bosentano. Recomenda-se precaução no caso de coadministração.

Tadalafil: Bosentano (125 mg duas vezes ao dia) reduziu a exposição sistémica a tadalafil (40 mg uma vez ao dia) em 42% e a C_{\max} em 27% após a coadministração de doses múltiplas. Tadalafil não afetou a exposição (AUC e C_{\max}) do bosentano ou respetivos metabolitos.

Digoxina: A coadministração, durante 7 dias, de bosentano 500 mg duas vezes ao dia com digoxina diminuiu a AUC, a C_{\max} e a C_{\min} da digoxina em 12%, 9% e 23% respetivamente. O mecanismo desta interação poderá ser a indução da Glicoproteína P. É pouco provável que esta interação tenha alguma importância clínica.

População pediátrica

Foram realizados estudos de interação apenas em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Estudos feitos em animais demonstraram a presença de toxicidade reprodutiva (teratogenicidade, embriotoxicidade; ver secção 5.3). Não existem dados fiáveis referentes ao uso de Tracleer em mulheres grávidas. O risco potencial para os humanos é ainda desconhecido. Tracleer está contraindicado na gravidez (ver secção 4.3).

Mulheres com potencial para engravidar

Antes do início do tratamento com Tracleer em mulheres com potencial para engravidar deve ser confirmada a ausência de gravidez, dado aconselhamento adequado sobre métodos de contraceção fiáveis e iniciada contraceção fiável. Doentes e prescritores devem ter em atenção que, devido a potenciais interações farmacocinéticas, Tracleer pode tornar os contraceptivos hormonais ineficazes (ver secção 4.5). Por isso, as mulheres com potencial para engravidar não devem utilizar contraceptivos hormonais (incluindo as formas oral, injetável, transdérmica ou implantável) como o único método de contraceção, devendo utilizar um método de contraceção fiável adicional ou alternativo. Se houver qualquer dúvida sobre que aconselhamento contraceptivo deve ser dado à doente em questão, é recomendada uma consulta com um ginecologista. Devido a possível falência da contraceção hormonal durante o tratamento com Tracleer e também tendo em conta o risco que a hipertensão pulmonar se deteriora gravemente com a gravidez, são recomendados testes de gravidez mensais durante o tratamento com Tracleer para permitir a deteção precoce de gravidez.

Amamentação

Os dados de um relatório de caso descrevem a presença de bosentano no leite humano numa concentração baixa. Não existe informação suficiente sobre os efeitos de bosentano em lactentes. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com Tracleer.

Fertilidade

Estudos em animais demonstraram efeitos testiculares (ver secção 5.3). Num estudo clínico que investigou os efeitos do bosentano na função testicular em doentes do sexo masculino com HAP, seis dos 24 indivíduos (25%) tinham uma concentração diminuída de esperma de pelo menos 50% do valor basal aos 6 meses de tratamento com bosentano. Com base nestes resultados e em dados pré-clínicos, não pode ser excluído que o bosentano pode ter um efeito prejudicial na espermatogénese no homem. Em crianças do sexo masculino, não pode ser excluído um impacto a longo termo na fertilidade, após o tratamento com bosentano.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos específicos para avaliar o efeito direto de Tracleer sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, Tracleer pode induzir hipotensão, com sintomas de tontura, visão turva ou síncope que podem afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Em 20 estudos controlados com placebo, conduzidos numa variedade de indicações terapêuticas, foram tratados com bosentano um total de 2 486 doentes num intervalo de doses diárias compreendidas entre os 100 mg e os 2 000 mg e 1 838 doentes foram tratados com placebo. A duração média de tratamento foi 45 semanas. As reações adversas foram definidas como acontecimentos que ocorreram em pelo menos 1% dos doentes com bosentano e numa frequência pelo menos 0,5% superior à dos doentes com placebo. As reações adversas mais frequentes são cefaleias (11,5%), edema / retenção de líquidos (13,2%), teste de função hepática alterado (10,9%) e anemia / diminuição de hemoglobina (9,9%).

O tratamento com bosentano tem sido associado a aumentos dose-dependentes nas transaminases hepáticas e a diminuições na concentração de hemoglobina (ver secção 4.4).

As reações adversas observadas em 20 estudos controlados com placebo e na experiência pós-comercialização com bosentano são classificadas de acordo com a frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muito raros ($< 1/10\ 000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Em cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes nas reações adversas entre o conjunto geral de dados e as indicações aprovadas.

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reação Adversa
Doenças do sangue e sistema linfático	Frequentes	Anemia, diminuição de hemoglobina, (ver secção 4.4)
	Desconhecido	Anemia ou diminuições de hemoglobina requerendo transfusão de eritrócitos ¹
	Pouco frequentes	Trombocitopenia ¹
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Neutropenia, leucopenia ¹
	Frequentes	Reações de hipersensibilidade (incluindo dermatite, prurido e erupção cutânea) ²
	Raros	Anafilaxia e/ou angioedema ¹
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia ³
	Frequentes	Síncope ^{1, 4}
Afeções oculares	Desconhecido	Visão turva ¹
Cardiopatias	Frequentes	Palpitações ^{1, 4}
Vasculopatias	Frequentes	Rubor
	Frequentes	Hipotensão ^{1, 4}
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Congestão nasal ¹
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Doença do refluxo gastroesofágico Diarreia
Afeções Hepatobiliares	Muito frequentes	Teste de função hepática alterado (ver secção 4.4)
	Pouco frequentes	Elevações das transaminases associadas a hepatite (incluindo possível exacerbação de hepatite subjacente) e/ou icterícia ¹ (ver secção 4.4)
	Raros	Cirrose hepática, insuficiência hepática ¹
Afeções dos tecidos cutâneos e	Frequentes	Eritema

subcutâneos		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Edema, Retenção de líquidos ⁵

¹ Dados originados pela experiência pós-comercialização, frequências baseadas em modelação estatística de dados de ensaios clínicos controlados com placebo.

² As reações de hipersensibilidade foram notificadas em 9,9% dos doentes com bosentano e 9,1% dos doentes com placebo.

³ Cefaleia foi notificada em 11,5% dos doentes com bosentano e 9,8% dos doentes com placebo.

⁴ Estes tipos de reações também podem estar relacionadas com a doença subjacente.

⁵ Edema ou retenção de líquidos foi notificado em 13,2% dos doentes com bosentano e 10,9% dos doentes com placebo.

No período pós-comercialização foram notificados casos raros de cirrose hepática inexplicável, após tratamento prolongado com Tracleer, em doentes com comorbilidades e terapêuticas medicamentosas múltiplas. Foram também notificados casos raros de insuficiência hepática. Estes casos reforçam a importância de aderência rigorosa ao calendário mensal de monitorização da função hepática durante o período de tratamento com Tracleer (ver secção 4.4).

População pediátrica

Estudos clínicos não-controlados em doentes pediátricos

O perfil de segurança no primeiro estudo pediátrico aberto não-controlado realizado com o comprimido revestido por película (BREATHE-3: n = 19, com idade mediana de 10 anos [entre 3 e 15 anos], bosentano 2 mg/kg duas vezes por dia; duração do tratamento 12 semanas) foi semelhante ao observado nos ensaios piloto nos doentes adultos com HAP. No BREATHE-3, as reações adversas mais frequentes foram rubor (21%), cefaleia e teste de função hepática alterado (cada 16%).

Uma análise agrupada de estudos pediátricos não-controlados realizados na HAP com a formulação comprimido dispersível de bosentano 32 mg (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extensão), incluiu um total de 100 crianças tratadas com bosentano 2 mg/kg duas vezes ao dia (n = 33), 2 mg/kg três vezes ao dia (n = 31), ou 4 mg/kg duas vezes ao dia (n = 36). Na inclusão, seis doentes tinham entre 3 meses e 1 ano de idade, 15 crianças tinham entre 1 e menos de 2 anos de idade, e 79 tinham entre 2 e 12 anos de idade. A duração mediana do tratamento foi de 71,8 semanas (entre 0,4 e 258 semanas).

O perfil de segurança nesta análise agrupada de estudos pediátricos não-controlados foi semelhante ao observado em ensaios piloto em doentes adultos com HAP à exceção de infeções as quais foram mais frequentemente notificadas do que nos adultos (69,0% vs 41,3%). Esta diferença na frequência de infeção pode ser, em parte, devida à exposição mediana ao tratamento mais longa no grupo pediátrico (mediana de 71,8 semanas) em comparação com o grupo dos adultos (mediana de 17,4 semanas). Os acontecimentos adversos mais frequentes foram infeções do trato respiratório superior (25%), hipertensão (arterial) pulmonar (20%), nasofaringite (17%), pirexia (15%), vômitos (13%), bronquite (10%), dor abdominal (10%) e diarreia (10%). Não houve diferenças relevantes na frequência dos acontecimentos adversos entre os doentes com idade superior e inferior a 2 anos; no entanto, estes resultados são baseados em apenas 21 crianças com menos de 2 anos, incluindo 6 doentes entre os 3 meses e 1 ano de idade. Ocorreram acontecimentos adversos de alterações no fígado e de anemia/diminuição da hemoglobina em 9% e em 5% dos doentes, respetivamente.

Num estudo aleatorizado e controlado com placebo, realizado em doentes com HPPRN (FUTURE-4), um total de 13 recém-nascidos foi tratado com a formulação comprimido dispersível de bosentano a uma dose de 2 mg/kg duas vezes ao dia (8 doentes receberam placebo). A duração mediana de tratamento com bosentano e com placebo foi, respetivamente, 4,5 dias (entre 0,5 e 10,0 dias) e 4,0 dias (entre 2,5 e 6,5 dias). Os acontecimentos adversos mais frequentes nos doentes tratados com bosentano e com placebo foram, respetivamente, anemia ou diminuição da hemoglobina (7 e 2 doentes), edema generalizado (3 e 0 doentes) e vômitos (2 e 0 doentes).

Alterações laboratoriais

Alterações da função hepática

No programa clínico, as elevações dose-dependentes nas transaminases hepáticas ocorreram geralmente dentro das primeiras 26 semanas de tratamento, desenvolvendo-se regra geral gradualmente e sendo principalmente assintomáticas. Têm sido notificados casos raros de cirrose hepática e insuficiência hepática no período de pós-comercialização.

O mecanismo deste efeito adverso não é claro. Estes aumentos das transaminases podem inverter-se espontaneamente ou durante a continuação do tratamento com a dose de manutenção de Tracleer ou após a redução da dose, embora se possa tornar necessário interromper ou cessar o tratamento (ver secção 4.4).

Nos 20 estudos integrados controlados com placebo, observaram-se aumentos das transaminases hepáticas $\geq 3 \times \text{ULN}$ em 11,2% dos doentes tratados com bosentano, em comparação com 2,4% dos doentes tratados com placebo. Foram observadas elevações para $\geq 8 \times \text{ULN}$ em 3,6% dos doentes tratados com bosentano e em 0,4% dos doentes tratados com placebo. As elevações nas transaminases foram associadas com bilirrubina elevada ($\geq 2 \times \text{ULN}$) sem evidência de obstrução biliar em 0,2% (5 doentes) com bosentano e 0,3% (6 doentes) com placebo.

Na análise agrupada de 100 crianças com HAP dos estudos pediátricos não-controlados FUTURE 1/2 e FUTURE 3/Extensão, foram observadas elevações nas aminotransferases do fígado $\geq 3 \times \text{ULN}$ em 2% dos doentes.

No estudo FUTURE-4 que incluiu 13 recém-nascidos com HPPRN tratados com bosentano 2 mg/kg duas vezes ao dia durante menos de 10 dias (entre 0,5 e 10,0 dias), não houve casos de aminotransferases do fígado $\geq 3 \times \text{ULN}$ durante o tratamento, mas ocorreu um caso de hepatite 3 dias após o fim do tratamento com bosentano.

Hemoglobina

Nos estudos controlados com placebo em adultos, foi notificada uma redução da concentração de hemoglobina abaixo de 10 g/dL desde a linha de base em 8,0% dos doentes tratados com bosentano e 3,9% dos doentes tratados com placebo (ver secção 4.4).

Na análise agrupada de 100 crianças com HAP dos estudos pediátricos não-controlados FUTURE 1/2 e FUTURE 3/Extensão, foi notificada uma redução da concentração de hemoglobina abaixo de 10 g/dL desde os valores basais, em 10,0% dos doentes. Não houve redução abaixo de 8 g/dL.

No estudo FUTURE-4, 6 em 13 recém-nascidos com HPPRN tratados com bosentano experienciaram, durante o tratamento, uma diminuição da hemoglobina dentro do intervalo de referência nos valores basais até valores abaixo do limite inferior do normal.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Bosentano tem sido administrado na forma de uma única dose até 2 400 mg a indivíduos saudáveis e até 2 000 mg/dia durante 2 meses a doentes com doenças diferentes da hipertensão pulmonar. A reação adversa mais comum foi cefaleias de intensidade ligeira a moderada.

Uma sobredosagem massiva pode provocar uma hipotensão pronunciada, exigindo um suporte cardiovascular ativo. Foi notificado no período pós-comercialização um caso de sobredosagem de 10 000 mg de Tracleer tomado por um doente adolescente do sexo masculino. Ele teve sintomas de náuseas, vômitos, hipotensão, tonturas, suores e visão turva. Ele recuperou completamente em 24 horas com suporte da pressão sanguínea. Nota: bosentano não é removido através da diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros anti-hipertensivos, código ATC: C02KX01

Mecanismo de ação

Bosentano é um antagonista duplo do recetor da endotelina (ARE) tendo afinidade para ambos os recetores da endotelina A e B (ET_A e ET_B). Bosentano reduz a resistência vascular tanto pulmonar como sistêmica, o que resulta num aumento da eficiência cardíaca sem aumentar o ritmo cardíaco.

A neurohormona endotelina-1 (ET-1) é um dos vasoconstritores mais potentes de que há conhecimento, podendo também promover a fibrose, a proliferação celular, a hipertrofia cardíaca e a remodelação, e é pró-inflamatória. Estes efeitos são mediados pela ligação da endotelina aos recetores de ET_A e de ET_B localizados nas células do endotélio e do músculo vascular liso. As concentrações de ET-1 nos tecidos e no plasma estão aumentadas em vários tipos de doenças cardiovasculares e do tecido conjuntivo, incluindo a HAP, a esclerodermia, a insuficiência cardíaca aguda e crónica, a isquémia do miocárdio, a hipertensão sistêmica e a aterosclerose, sugerindo que ET-1 desempenhe uma função patogénica nestas doenças. Na HAP e na insuficiência cardíaca, na ausência de antagonismo do recetor da endotelina, concentrações elevadas de ET-1 estão fortemente correlacionadas com a gravidade e o prognóstico destas doenças.

Bosentano compete com a ligação de ET-1 e de outros péptidos de ET aos recetores de ET_A e de ET_B, tendo uma afinidade ligeiramente maior com os recetores de ET_A (K_i = 4,1–43 nanomolar) do que com os recetores de ET_B (K_i = 38–730 nanomolar). Bosentano antagoniza especificamente os recetores de ET, não se ligando a outros recetores.

Eficácia

Modelos animais

Em modelos animais de hipertensão pulmonar, a administração oral crónica de bosentano reduziu a resistência vascular pulmonar e inverteu a hipertrofia vascular do pulmão e do ventrículo direito. Num modelo animal de fibrose pulmonar, bosentano reduziu os depósitos de colagénio nos pulmões.

Eficácia em doentes adultos com hipertensão arterial pulmonar

Efeturaram-se dois estudos aleatorizados duplamente cegos, multicêntricos controlados com placebo, em 32 (estudo AC-052-351) e 213 (estudo AC-052-352 [BREATHE-1]) doentes adultos com HAP de classe funcional III–IV da OMS (hipertensão pulmonar primária ou hipertensão pulmonar secundária, principalmente, à esclerodermia). Após 4 semanas de bosentano 62,5 mg duas vezes ao 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 ao dia e 250 mg duas vezes ao dia em AC-052-352.

Adicionou-se bosentano à terapia corrente dos doentes, a qual poderia incluir uma combinação de fármacos anticoagulantes, vasodilatadores (tais como bloqueadores dos canais de cálcio), diuréticos, oxigénio e digoxina, mas não epoprostenol. O controlo constava de placebo mais a terapia corrente.

O objetivo primário de cada estudo foi a alteração da distância percorrida numa caminhada de 6 minutos passadas 12 semanas, no primeiro estudo, e 16 semanas, no segundo estudo. Em ambos os estudos, o tratamento com bosentano teve como resultado aumentos significativos da capacidade para o exercício. Os aumentos da distância percorrida corrigidos pelo placebo, em comparação com os valores iniciais, foram de 76 metros (p = 0,02; teste-t) e 44 metros (p = 0,0002; teste de Mann-Whitney U) no *end point* primário de cada estudo, respetivamente. As diferenças entre os dois grupos, o de 125 mg duas vezes ao dia e o de 250 mg duas vezes ao dia, não foram estatisticamente significativas, mas observou-se uma tendência para uma melhoria da capacidade para exercício no grupo tratado com 250 mg duas vezes ao dia.

O aumento da distância percorrida foi aparente após 4 semanas de tratamento, sendo nitidamente evidente após 8 semanas de tratamento, e manteve-se até 28 semanas do tratamento duplo-cego num subconjunto da população de doentes.

Numa análise retrospectiva dos respondedores baseada na alteração da distância percorrida, na classe funcional da OMS e na dispneia dos 95 doentes aleatorizados com a dose de 125 mg de bosentano duas vezes ao dia nos estudos controlados com placebo, notou-se que, na 8.^a semana, 66 doentes tinham melhorado, 22 estavam estáveis e 7 tinham piorado. Dos 22 doentes estáveis à 8.^a semana, 6 melhoraram entre a 12.^a e a 16.^a semanas, e 4 pioraram em comparação com o seu estado na fase inicial. Dos 7 doentes que pioraram na 8.^a semana, 3 melhoraram entre a 12.^a e a 16.^a semanas, e 4 pioraram em comparação com o seu estado na fase inicial.

Avaliaram-se parâmetros hemodinâmicos invasivos apenas no primeiro estudo. O tratamento com bosentano resultou num aumento significativo do índice cardíaco associado a uma redução significativa da pressão arterial pulmonar, da resistência vascular pulmonar e da pressão atrial direita média.

Observou-se uma redução nos sintomas de HAP com o tratamento com bosentano. A medição da dispneia durante os testes de distância percorrida demonstrou uma melhoria dos doentes tratados com bosentano. No estudo AC-052-352, 92% dos 213 doentes foram classificados, na fase inicial, como pertencendo à classe funcional III da OMS, e 8% como pertencendo à classe IV. O tratamento com bosentano resultou na melhoria da classe funcional da OMS para 42,4% dos doentes (30,4% com placebo). A mudança geral de classe funcional da OMS durante ambos os estudos foi significativamente melhor nos doentes tratados com bosentano quando comparado com os doentes tratados com placebo. Associou-se o tratamento com bosentano a uma redução significativa da taxa de agravamento clínico em comparação com o grupo placebo às 28 semanas (10,7% vs. 37,1%, respetivamente; $p = 0,0015$).

Num estudo aleatorizado, duplamente cego, multicêntrico, controlado com placebo (AC-052-364 [EARLY]), 185 doentes com HAP em classe funcional II da OMS (distância média percorrida, na linha basal, no teste de marcha dos 6 minutos de 435 metros) receberam 62,5 mg de bosentano duas vezes por dia durante 4 semanas, seguido de 125 mg duas vezes por dia ($n=93$), ou placebo ($n=92$), durante 6 meses. Os doentes introduzidos no estudo não tinham terapêutica prévia (*naïve*) para o tratamento da HAP ($n=156$) ou estavam com uma dose estável de sildenafil ($n=29$). Os coobjetivos primários foram percentagem de alteração da resistência vascular pulmonar (RVP) desde a linha basal e alteração da distância percorrida no teste de marcha dos 6 minutos desde a linha basal até ao Mês 6 *versus* placebo. A tabela abaixo ilustra as análises pré-especificadas pelo protocolo.

	RVP (din.seg/cm ⁵)		Distância percorrida na Marcha dos 6 minutos (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentano (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentano (n=86)
Linha basal (BL); média (SD)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Alteração desde BL; média (SD)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Efeitos do tratamento	-22,6%		19	
95% LC	-34, -10		-4, 42	
Valor de P	< 0,0001		0,0758	

LC = limite de confiança; RVP = resistência vascular pulmonar; SD = desvio padrão.

O tratamento com bosentano foi associado a uma redução na taxa de agravamento clínico, definida como um conjunto de progressão sintomática, hospitalização por HAP e morte, comparado com placebo (redução do risco proporcional 77%, 95% intervalo de confiança [IC] 20-94%, $p=0,0114$). O efeito do tratamento foi conduzido por melhoria na componente progressão sintomática. Houve uma hospitalização relacionada com agravamento da HAP no grupo do bosentano e três hospitalizações no grupo do placebo. Só ocorreu uma morte em cada um dos grupos de tratamento durante o período de estudo de 6 meses em dupla ocultação, não se podendo portanto tirar nenhuma conclusão em relação à sobrevivência.

Foram gerados dados de longo termo a partir de todos os 173 doentes que foram tratados com bosentano na fase controlada e/ou foram trocados de placebo para bosentano, na fase de extensão aberta do estudo EARLY. A duração média de exposição ao tratamento com bosentano foi de $3,6 \pm 1,8$ anos (até 6,1 anos), com 73% dos doentes tratados durante, pelo menos, 3 anos e 62% durante, pelo menos, 4 anos. Os doentes podiam receber tratamento adicional para a HAP, como requerido na extensão aberta. A maioria dos doentes foram diagnosticados com HAP idiopática ou hereditária (61%). No global, 78% dos doentes permaneceram em classe funcional II da OMS. As estimativas de sobrevivência de Kaplan-Meier foram de, respetivamente, 90% e 85% aos 3 e 4 anos após o início do tratamento. Nos mesmos pontos temporais, 88% e 79% dos doentes permaneceram livres de agravamento da HAP (definido como morte por todas as causas, transplante pulmonar, septostomia atrial ou início de tratamento com prostanóide intravenoso ou sub-cutâneo). As contribuições relativas do tratamento prévio com placebo na fase de dupla ocultação e de outras medicações iniciadas durante o período de extensão aberta são desconhecidas.

Num estudo prospetivo, multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego controlado com placebo (AC-052-405 [BREATHE-5]), doentes com HAP classe funcional III da OMS e síndrome de Eisenmenger associado a doença cardíaca congénita receberam bosentano 62,5 mg duas vezes ao dia durante 4 semanas, seguido de 125 mg duas vezes ao dia por mais 12 semanas ($n = 37$, dos quais 31 tinham predominantemente um *shunt* bidirecional direito-esquerdo). O objetivo primário foi demonstrar que bosentano não piorou a hipoxemia. Após 16 semanas, a saturação média de oxigénio estava aumentada no grupo do bosentano em 1,0% (95% IC, -0,7%–2,8%) quando comparado com o grupo do placebo ($n = 17$), demonstrando que bosentano não piorou a hipoxemia. A resistência vascular pulmonar média estava significativamente reduzida no grupo do bosentano (com um efeito predominante observado no subgrupo de doentes com *shunt* intracardíaco bidirecional). Após 16 semanas, o aumento médio da distância percorrida na marcha dos 6 minutos, corrigido pelo placebo, foi de 53 metros ($p = 0,0079$), refletindo melhoria na capacidade de exercício. Vinte e seis doentes continuaram a receber bosentano durante 24 semanas na fase de extensão aberta (AC-052-409) do estudo BREATHE-5 (duração média do tratamento = $24,4 \pm 2,0$ semanas) e, no geral, a eficácia manteve-se.

Foi realizado um estudo aberto, não comparativo (AC-052-362 [BREATHE-4]) em 16 doentes com HAP classe funcional III da OMS associada a infeção com VIH. Os doentes foram tratados com bosentano 62,5 mg duas vezes ao dia durante 4 semanas seguido de 125 mg duas vezes ao dia por mais 12 semanas. Após 16 semanas de tratamento, houve melhorias significativas, desde o início, na capacidade de exercício: o aumento médio na distância percorrida em 6 minutos foi 91,4 metros dos 332,6 metros de média, no início ($p < 0,001$). Não pode ser retirada qualquer conclusão formal no que respeita aos efeitos de bosentano na eficácia dos medicamentos antirretrovirais (ver também secção 4.4).

Não existem estudos que demonstrem efeitos benéficos do tratamento com Tracleer na sobrevivência. Contudo, o estado vital de longo termo foi registado para todos os 235 doentes tratados com bosentano nos dois estudos piloto controlados com placebo (AC-052-351 e AC-052-352) e / ou nas suas duas extensões abertas, não controladas. A duração média da exposição ao bosentano foi de $1,9 \text{ anos} \pm 0,7$ anos (min: 0,1 anos; max: 3,3 anos) e os doentes foram observados numa média de $2,0 \pm 0,6$ anos. A maioria dos doentes tiveram como diagnóstico hipertensão pulmonar primária (72%) e estavam na classe funcional III da OMS (84%). Nesta população total, as estimativas de sobrevivência Kaplan-Meier foram 93% e 84% no primeiro e segundo ano, respetivamente, após o início do tratamento com bosentano. As estimativas de sobrevivência foram inferiores no subgrupo de doentes com HAP secundária a esclerose sistémica. As estimativas podem ter sido influenciadas pelo início da terapêutica com epoprostenol em 43/235 doentes.

Estudos realizados em crianças com hipertensão arterial pulmonar

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentano comprimidos revestidos por película foram avaliados num estudo aberto, não controlado, em 19 doentes pediátricos com HAP com idades entre 3 e 15 anos. Este estudo foi concebido primariamente como um estudo farmacocinético (ver secção 5.2). Os doentes tinham hipertensão pulmonar primária (10 doentes) ou HAP relacionada com doenças cardíacas congénitas (9 doentes) e encontravam-se em classe funcional II ($n = 15$, 79%) ou classe III ($n = 4$, 21%) da OMS no período inicial. Os doentes foram divididos em três grupos de acordo com o peso corporal e receberam

tratamento com bosentano a aproximadamente 2 mg/kg duas vezes ao dia durante 12 semanas. Metade dos doentes em cada grupo já estava a ser tratado com epoprostenol por via endovenosa e a dose deste permaneceu constante durante todo o estudo.

Obtiveram-se parâmetros hemodinâmicos em 17 doentes. O aumento médio do índice cardíaco, desde o início, foi de 0,5 L/min/m², a diminuição média na pressão arterial pulmonar média foi de 8 mmHg, e a diminuição média na RVP foi de 389 dines·seg·cm⁻⁵. Estas melhorias hemodinâmicas, desde a fase inicial, foram semelhantes com ou sem o tratamento simultâneo com epoprostenol. As alterações nos parâmetros dos testes de exercício na semana 12, relativamente aos parâmetros iniciais, foram muito variáveis e nenhuma foi significativa.

FUTURE 1/2 (AC-052-365/AC-052-367)

O FUTURE 1 foi um estudo aberto, não-controlado que foi realizado com a formulação comprimido dispersível de bosentano administrado a uma dose de manutenção de 4 mg/kg duas vezes ao dia a 36 doentes de 2 a 11 anos de idade. Foi concebido primariamente como um estudo farmacocinético (ver secção 5.2). No período inicial, os doentes tinham HAP idiopática (31 doentes [86%]) ou familiar (5 doentes [14%]), e encontravam-se em classe funcional II (n = 23, 64%) ou classe III (n = 13, 36%) da OMS. No estudo FUTURE 1, a exposição mediana ao tratamento do estudo foi de 13,1 semanas (entre 8,4 e 21,1). Na fase de extensão não-controlada do FUTURE 2 foi administrado tratamento contínuo com comprimidos dispersíveis de bosentano a uma dose de 4 mg/kg duas vezes ao dia a 33 destes doentes, para uma duração mediana do tratamento global de 2,3 anos (entre 0,2 e 5,0 anos). No período inicial no FUTURE 1, 9 doentes estavam a tomar epoprostenol. Durante o estudo, 9 doentes tinham iniciado recentemente medicação específica para HAP. A estimativa de Kaplan-Meier livre de eventos para o agravamento da HAP (morte, transplante pulmonar ou hospitalização por agravamento da HAP) a 2 anos foi de 78,9%. A estimativa de Kaplan-Meier de sobrevivência global a 2 anos foi de 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

Neste estudo aleatorizado aberto com a formulação comprimido dispersível de bosentano 32 mg, foram aleatorizadas 64 crianças de 3 meses a 11 anos de idade com HAP estável para tratamento com bosentano 2 mg/kg duas vezes ao dia (n = 33) ou 2 mg/kg três vezes ao dia (n = 31), durante 24 semanas. Quarenta e três (67,2%) tinham ≥ 2 anos a 11 anos de idade, 15 (23,4%) tinham entre 1 e 2 anos de idade, e 6 (9,4%) tinham entre 3 meses e 1 ano de idade. O estudo foi concebido primariamente como um estudo farmacocinético (ver secção 5.2), e a avaliação de eficácia foi apenas exploratória. A etiologia da HAP, de acordo com a classificação de Dana Point, incluiu HAP idiopática (46%), HAP hereditária (3%), HAP associada após cirurgia cardíaca corretiva (38%), e HAP relacionada com doenças cardíacas congénitas associada a *shunts* sistémico-pulmonares, incluindo síndrome de Eisenmenger (13%). No início do tratamento do estudo os doentes encontravam-se em classe funcional I (n = 19, 29%), classe II (n = 27, 42%) ou classe III (n = 18, 28%) da OMS. À entrada no estudo, os doentes foram tratados com medicamentos para a HAP (mais frequentemente inibidores da fosfodiesterase-5 [sildenafil] isolado [35,9%], bosentano isolado [10,9%] e uma combinação de bosentano, iloprost, e sildenafil [10,9%]) e continuaram o seu tratamento para a HAP durante o estudo.

No início do estudo, menos de metade dos doentes incluídos (45,3% [29/64]) fazia tratamento apenas com bosentano não-combinado com outra medicação para HAP. Permaneceram em monoterapia com bosentano 40,6% (26/64), durante as 24 semanas do tratamento do estudo sem experienciarem agravamento da HAP. A análise à população global incluída (64 doentes) mostrou que a maioria tinha permanecido pelo menos estável (i.e., sem agravamento) com base na avaliação da classe funcional da OMS não-específica para pediatria (97% duas vezes ao dia, 100% três vezes ao dia) e na impressão clínica global dos médicos (94% duas vezes ao dia, 93% três vezes ao dia) durante o período do tratamento. A estimativa de Kaplan-Meier livre de eventos para o agravamento da HAP (morte, transplante pulmonar ou hospitalização por agravamento da HAP) a 24 semanas foi de 96,9% e 96,7% nos grupos de duas vezes ao dia e de três vezes ao dia, respetivamente.

Não se registou evidência de benefício clínico com a dose de 2 mg/kg três vezes ao dia quando comparada com 2 mg/kg duas vezes ao dia.

Estudo realizado em recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN):

FUTURE 4 (AC-052-391)

Este foi um estudo aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, em recém-nascidos pré-termo ou de termo (idade gestacional de 36-42 semanas) com HPPRN. Doentes com resposta subótima ao óxido nítrico inalado (iNO) apesar de pelo menos 4 horas de tratamento contínuo, foram tratados com comprimidos dispersíveis de bosentano a 2 mg/kg duas vezes ao dia (N = 13) ou placebo (N = 8) via tubo nasogástrico como terapia adjuvante ao iNO até ao desmame completo do iNO ou até falha do tratamento (definida como necessidade de oxigenação extracorporeal através de membrana [ECMO] ou iniciação de um vasodilatador pulmonar alternativo), e por um máximo de 14 dias.

A exposição mediana ao tratamento do estudo foi de 4,5 (entre 0,5 e 10,0 dias) dias no grupo do bosentano e 4,0 (entre 2,5 e 6,5) dias no grupo placebo.

Os resultados não indicaram um benefício adicional do bosentano nesta população:

- O tempo mediano para completar o desmame do iNO foi de 3,7 dias (95% limites de confiança [LCs] 1,17; 6,95) no bosentano e 2,9 dias (95% LCs 1,26; 4,23) no placebo (p = 0,34).
- O tempo mediano para completar o desmame da ventilação mecânica foi de 10,8 dias (95% LCs 3,21; 12,21 dias) no bosentano e 8,6 dias (95% LCs 3,71; 9,66 dias) no placebo (p = 0,24).
- Um doente no grupo do bosentano teve falha do tratamento (de acordo com a definição do protocolo, houve necessidade de ECMO), que foi declarada com base nos valores do Índice de Oxigenação aumentados no período de 8 h após a primeira dose de fármaco do estudo. Este doente recuperou num período de seguimento de 60 dias.

Tratamento combinado com epoprostenol

A combinação de bosentano e epoprostenol foi investigada em dois estudos: o AC-052-355 (BREATHE-2) e o AC-052-356 (BREATHE-3). O estudo AC-052-355 foi um estudo aleatorizado, multicêntrico, em dupla ocultação, em grupos paralelos de bosentano *versus* placebo em 33 doentes com HAP grave que estavam a receber tratamento concomitante com epoprostenol. O estudo AC-052-356, foi um estudo aberto, não-controlado em que 10 dos 19 doentes pediátricos receberam tratamento concomitante com bosentano e epoprostenol durante as 12 semanas do estudo. O perfil de segurança da combinação não diferiu do esperado para cada um dos fármacos em separado e a combinação foi bem tolerada tanto em crianças como em adultos. Não foi demonstrado o benefício clínico da combinação.

Esclerose sistémica com úlceras digitais

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

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

O número de novas úlceras digitais desde o início até ao final do estudo foi um objetivo primário em ambos os estudos. O tratamento com bosentano resultou em menos novas úlceras digitais durante a duração do tratamento, quando comparado com o placebo. No estudo AC-052-401, durante 16 semanas de tratamento em dupla ocultação, os doentes no grupo do bosentano desenvolveram uma média de 1,4 novas úlceras digitais *versus* 2,7 novas úlceras digitais no grupo do placebo (p = 0,0042). No estudo AC-052-331, durante 24 semanas de tratamento em dupla ocultação, os números correspondentes foram, respetivamente, 1,9 *versus* 2,7 novas úlceras digitais (p = 0,0351). Em ambos

os estudos, foi menos provável os doentes que tomavam bosentano desenvolverem novas úlceras digitais múltiplas durante o estudo e demoraram mais tempo a desenvolver cada sucessiva nova úlcera digital do que aqueles do placebo. O efeito do bosentano na redução do número de novas úlceras digitais foi mais pronunciado em doentes com úlceras digitais múltiplas.

Não foi observado qualquer efeito do bosentano no tempo de cicatrização de úlceras digitais em qualquer um dos estudos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de bosentano foi estudada principalmente em indivíduos sãos. Os dados limitados obtidos em doentes, demonstram que a exposição a bosentano em doentes adultos com HAP é aproximadamente 2 vezes superior à observada em indivíduos adultos sãos.

Nos indivíduos saudáveis, bosentano apresenta propriedades farmacocinéticas dependentes da dose e do tempo. A *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. A doses orais mais elevadas, a C_{max} e a AUC aumentam menos que proporcionalmente em relação à dose.

Absorção

Em indivíduos saudáveis, a biodisponibilidade absoluta de bosentano é de cerca de 50%, não sendo afetada pelos alimentos. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas passadas 3 a 5 horas.

Distribuição

Bosentano liga-se em grande medida (> 98%) às proteínas plasmáticas, sobretudo à albumina. Bosentano não penetra nos eritrócitos.

Determinou-se um volume de distribuição (V_{ss}) de cerca de 18 litros após uma dose intravenosa de 250 mg.

Biotransformação e eliminação

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

Após a administração de doses múltiplas, as concentrações plasmáticas de bosentano decrescem gradualmente até 50–65% das que se registam após a administração de uma única dose. Este decréscimo deve-se provavelmente à autoindução de enzimas hepáticas metabolizantes. As condições de estado estacionário são alcançadas no espaço de 3 a 5 dias.

Bosentano é eliminado através da excreção biliar, seguindo metabolização hepática pelos isoenzimas do citocromo P450, CYP2C9 e CYP3A4. Recupera-se na urina menos de 3% de uma dose administrada oralmente.

Bosentano forma três metabolitos e apenas um deles é farmacologicamente ativo. Este metabolito é principalmente excretado inalterado por via biliar. Em doentes adultos, a exposição ao metabolito ativo é maior do que em indivíduos sãos. A exposição ao metabolito ativo pode estar aumentada em doentes com evidência de presença de colestase.

Bosentano é um indutor de CYP2C9 e de CYP3A4 e também, possivelmente, de CYP2C19 e da Glicoproteína P.

In vitro, bosentano inibe a bomba de saída dos sais biliares em culturas de hepatócitos.

Dados *in vitro* demonstraram que bosentano não teve efeito inibidor relevante nos isoenzimas CYP examinados (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Consequentemente, não se espera que

bosentano aumente as concentrações plasmáticas dos medicamentos metabolizados por estes isoenzimas.

Comparação entre formulações

Num estudo farmacocinético cruzado (AC-052-116), 16 indivíduos adultos saudáveis receberam 62,5 mg de bosentano utilizando a formulação comprimido revestido por película de 62,5 mg ou 64 mg de bosentano utilizando a formulação comprimido dispersível de 32 mg. Após tratamento com o comprimido dispersível, a exposição ao bosentano foi inferior do que com o comprimido revestido por película (rácio de média geométrica para $AUC_{0-\infty}$ 0,87 [90% IC: 0,78; 0,97]). T_{max} e $t_{1/2}$ de bosentano não foram significativamente afetados pela formulação.

Farmacocinética em populações especiais

Com base na amplitude de cada uma das variáveis investigadas, não se espera que a farmacocinética do bosentano seja influenciada de forma relevante, na população adulta, pelo género, peso, raça ou idade.

Crianças

Foi estudada a farmacocinética em doentes pediátricos em 4 estudos clínicos (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 e FUTURE-4; ver secção 5.1). A farmacocinética permanece mal caracterizada nesta categoria de idades devido a dados limitados em crianças com menos de 2 anos de idade.

O estudo AC-052-356 (BREATHE-3) avaliou a farmacocinética em doses orais únicas e múltiplas da formulação comprimido revestido por película de bosentano em 19 crianças com idades de 3 a 15 anos com HAP cuja dose foi ajustada de acordo com o peso corporal com 2 mg/kg duas vezes ao dia. Neste estudo, a exposição ao bosentano diminuiu com o tempo de uma forma consistente com as propriedades autoindutoras conhecidas para bosentano. Os valores médios da AUC (CV%) de bosentano em doentes pediátricos tratados com doses de 31,25, 62,5 ou 125 mg duas vezes ao dia foram de 3 496 (49), 5 428 (79) e 6 124 (27) ng·h/mL, respetivamente, e foram inferiores ao valor de 8 149 (47) ng·h/mL observado em doentes adultos com HAP que receberam doses de 125 mg duas vezes ao dia. No estado estacionário, as exposições sistémicas em doentes pediátricos com pesos entre 10 e 20 kg, 20 e 40 kg e mais de 40 kg foram de 43%, 67% e 75%, respetivamente, das observadas em doentes adultos.

No estudo AC-052-365 (FUTURE 1) foram administrados comprimidos dispersíveis a 36 crianças com HAP, com idades de 2 a 11 anos. Não foi observada uma proporcionalidade de dose, uma vez que as concentrações plasmáticas de bosentano no estado estacionário e as AUCs foram semelhantes com doses orais de 2 e de 4 mg/kg (AUC_{τ} : 3 577 ng·h/mL e 3 371 ng·h/mL para 2 mg/kg duas vezes ao dia e 4 mg/kg duas vezes ao dia, respetivamente). A exposição média ao bosentano nestes doentes pediátricos foi cerca de metade da exposição em doentes adultos com a dose de manutenção de 125 mg duas vezes por dia, mas mostrou uma grande sobreposição com as exposições nos adultos.

No estudo AC-052-373 (FUTURE 3), utilizando comprimidos dispersíveis, a exposição ao bosentano nos doentes tratados com 2 mg/kg duas vezes ao dia foi comparável à do estudo FUTURE 1. Na população global (n = 31), 2 mg/kg duas vezes ao dia resultou numa exposição diária de 8 535 ng·h/mL; a AUC_{τ} foi de 4 268 ng·h/mL (CV: 61%). Em doentes entre os 3 meses e os 2 anos a exposição diária foi de 7 879 ng·h/mL; a AUC_{τ} foi de 3 939 ng·h/mL (CV: 72%). Em doentes entre 3 meses e 1 ano (n=2) a AUC_{τ} foi de 5 914 ng·h/mL (CV: 85%) e em doentes entre 1 e 2 anos (n = 7) a AUC_{τ} foi de 3 507 ng·h/mL (CV: 70%). Nos doentes com mais de 2 anos (n = 22) a exposição diária foi de 8 820 ng·h/mL; a AUC_{τ} foi de 4 410 ng·h/mL (CV: 58%). A administração 2 mg/kg de bosentano três vezes ao dia não aumentou a exposição; a exposição diária foi de 7 275 ng·h/mL (CV: 83%, n = 27).

Com base nos resultados dos estudos BREATHE-3, FUTURE 1, e FUTURE-3, parece que a exposição ao bosentano atinge um patamar (*plateau*) com doses inferiores em doentes pediátricos do que em adultos e que doses superiores a 2 mg/kg duas vezes por dia (4 mg/kg duas vezes por dia ou 2 mg/kg três vezes por dia) não resultarão numa maior exposição ao bosentano em doentes pediátricos.

No estudo AC-052-391 (FUTURE 4) realizado em recém-nascidos, as concentrações de bosentano aumentaram lenta e continuamente durante o primeiro intervalo de administração, resultando numa baixa exposição (AUC_{0-12} no sangue total: 164 ng·h/mL, n = 11). No estado estacionário, a AUC_{τ} foi de 6 165 ng·h/mL (CV: 133%, n = 7), que é semelhante à exposição observada em doentes adultos com HAP a receber 125 mg duas vezes ao dia e tendo em consideração uma taxa de distribuição sangue/plasma de 0,6.

As consequências destes resultados em relação à hepatotoxicidade são desconhecidas. O sexo e utilização concomitante de epoprostenol endovenoso não tiveram efeito significativo na farmacocinética de bosentano.

Compromisso hepático

Não se observaram alterações relevantes na farmacocinética em doentes com compromisso ligeiro da função hepática (Child-Pugh classe A). A AUC no estado estacionário de bosentano demonstrou ser 9% mais elevada e, a AUC do metabolito ativo, Ro 48-5033, foi 33% mais elevada em doentes com compromisso hepático ligeiro do que em voluntários saudáveis.

Foi investigado o impacto do compromisso moderado da função hepática (Child-Pugh classe B) na farmacocinética de bosentano e do seu metabolito primário Ro 48-5033 num estudo que incluiu 5 doentes com hipertensão pulmonar associada a hipertensão portal e compromisso hepático Child-Pugh classe B, e 3 doentes com HAP de outras causas e função hepática normal. Nos doentes com compromisso hepático Child-Pugh classe B, a AUC média (95% IC) no estado estacionário de bosentano foi de 360 (212-613) ng h/mL, i.e., 4,7 vezes superior, e a AUC média (95% IC) do metabolito ativo Ro 48-5033 foi de 106 (58,4–192) ng h/mL, i.e., 12,4 vezes superior do que nos doentes com função hepática normal (bosentano: AUC média (95% IC): 76,1 [9,07–638] ng h/mL; Ro 48-5033: AUC média [95% IC] 8,57 [1,28–57,2] ng h/ml). Apesar do número de doentes incluídos ter sido limitado e com grande variabilidade, estes dados indicam um aumento marcado na exposição ao bosentano e ao seu metabolito primário Ro 48-5033 em doentes com compromisso moderado da função hepática (Child-Pugh classe B).

Não se estudou a farmacocinética de bosentano em doentes com compromisso hepático Child-Pugh de classe C. Tracleer está contraindicado em doentes com compromisso hepático moderado a grave, i.e., Child-Pugh classe B ou C (ver secção 4.3).

Compromisso renal

Nos doentes com compromisso renal grave (*clearance* da creatinina 15 - 30 mL/min), as concentrações plasmáticas de bosentano sofreram uma diminuição de cerca de 10%. As concentrações plasmáticas dos metabolitos de bosentano aumentaram aproximadamente 2 vezes nestes doentes, em comparação com os participantes com uma função renal normal. Não é necessário qualquer ajuste de dose nos doentes com compromisso renal. Não existe experiência clínica específica em doentes a fazerem diálise. Com base nas propriedades físico-químicas do fármaco e no alto nível da sua ligação às proteínas, não se prevê que bosentano seja removido da circulação, numa extensão significativa, através da diálise (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Um estudo de carcinogenicidade de 2 anos, efetuado em ratinhos, demonstrou o aumento de uma incidência combinada de adenomas e carcinomas hepatocelulares em ratinhos do sexo masculino, mas não nos do sexo feminino, com concentrações plasmáticas de cerca de 2 a 4 vezes as concentrações plasmáticas alcançadas com a dose terapêutica para o ser humano. A administração oral de bosentano em ratos durante 2 anos produziu um pequeno mas significativo aumento da incidência combinada de adenomas e carcinomas das células foliculares da tiroide em ratos do sexo masculino, mas não nos do sexo feminino, com concentrações plasmáticas de cerca de 9 a 14 vezes as concentrações plasmáticas alcançadas com a dose terapêutica para o ser humano. Bosentano deu resultados negativos em testes de genotoxicidade. Registou-se evidência de um ligeiro desequilíbrio hormonal na tiroide, induzido

por bosentano, em ratos. Não se registou, porém, evidência de que bosentano afetasse a função da tireoide (tiroxina, TSH) no ser humano.

Desconhece-se o efeito de bosentano na função mitocondrial.

Bosentano demonstrou ser teratogénico em ratos a níveis plasmáticos 1,5 vezes superiores às concentrações plasmáticas alcançadas com a dose terapêutica para o ser humano. Os efeitos teratogénicos observados, incluindo malformações da cabeça e face e dos principais vasos sanguíneos, demonstraram depender da dose. As semelhanças do padrão de malformações observadas com outros antagonistas dos recetores de ET e em ratinhos cujo ET fora extraído indicam que este é um efeito de classe. Devem tomar-se as precauções adequadas para mulheres com potencial para engravidar (ver secções 4.3, 4.4 e 4.6).

O desenvolvimento de atrofia tubular testicular e comprometimento da fertilidade foi associado com a administração crónica de antagonistas do recetor da endotelina em roedores.

Em estudos da fertilidade em ratos do sexo masculino e feminino, não se observaram efeitos na contagem, motilidade e viabilidade do esperma, nem no desempenho do acasalamento ou na fertilidade, a exposições que foram 21 e 43 vezes o nível terapêutico esperado em humanos, respetivamente; nem se observou nenhum efeito adverso no desenvolvimento da pré-implantação do embrião ou na implantação.

Foi observada uma incidência ligeiramente aumentada de atrofia tubular testicular em ratos aos quais foi administrado oralmente bosentano a doses tão baixas quanto 125 mg/kg/dia (cerca de 4 vezes a dose máxima recomendada nos humanos [MRHD] e as menores doses testadas) durante dois anos, mas não a doses tão altas quanto 1 500 mg/kg/dia (cerca de 50 vezes a MRHD) durante 6 meses. Num estudo de toxicidade em ratos jovens, em que os ratos foram tratados desde o Dia 4 pós-parto até à idade adulta, foi observada uma diminuição do peso absoluto dos testículos e epidídimos, e um número reduzido de espermatozoides nos epidídimos, após o desmame. O Nível de Dose com Efeito Adverso Não Observado (NOAEL) foi 21 vezes (no Dia 21 pós-parto) e 2,3 vezes (Dia 69 pós-parto) a exposição terapêutica no humano, respetivamente.

No entanto, não foram detetados efeitos no desenvolvimento geral, crescimento, função sensorial e cognitiva e desempenho reprodutivo a 7 (machos) e 19 (fêmeas) vezes a exposição terapêutica no ser humano ao Dia 21 pós-parto. Na idade adulta (Dia 69 pós-parto), não foram detetados efeitos do bosentano a 1,3 (machos) e 2,6 (fêmeas) vezes a exposição terapêutica em crianças com HAP.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina
Hidrogenofosfato de cálcio anidro
Croscarmelose sódica
Sílica coloidal anidra
Ácido tartárico
Aroma de frutas
Aspartamo (E951)
Acessulfamo potássico
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

As restantes partes de um comprimido dispersível dividido podem ser armazenadas à temperatura ambiente e devem ser utilizadas num prazo de 7 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de alumínio/película de alumínio destacável contendo 14 comprimidos dispersíveis. As embalagens contêm 56 comprimidos dispersíveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O comprimido dispersível está acondicionado num blister à prova de criança.

Cada comprimido dispersível pode ser dissolvido em água, fazendo-se um medicamento líquido adicionando o comprimido a um pouco de água numa colher, utilizando água suficiente para cobrir todo o comprimido. Quando o comprimido se tiver dissolvido por completo, administrar o líquido ao doente.

Se necessário, o comprimido dispersível pode ser dividido, partindo-o pelas ranhuras da superfície. Para isso, segure o comprimido entre os dedos polegar e indicador em ambos os lados da ranhura, com a ranhura voltada para cima e parta o comprimido ao longo da ranhura (veja a figura abaixo).



As restantes partes de um comprimido dispersível dividido podem ser armazenadas à temperatura ambiente e devem ser utilizadas num prazo de 7 dias.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/220/006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de maio de 2002

Data de última renovação: 20 de abril de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS incluindo relatórios hepáticos estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O programa educacional consiste num Cartão de Aviso do Doente a ser mantido pelo doente. O objetivo geral do Cartão de Aviso do Doente é educar os doentes sobre informação de segurança importante de que precisam de ter conhecimento antes e durante o tratamento com Tracleer.

O Cartão de Aviso do Doente, disponibilizado como parte da embalagem do medicamento, tem como objetivo:

- chamar a atenção do doente para a necessidade de testes sanguíneos regulares de função hepática.
- informar as doentes da necessidade de evitar a gravidez e assegurar que são utilizadas medidas contraceptivas eficazes.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM COM 14, 56 E 112 COMPRIMIDOS**

EMBALAGEM EXTERNA/BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tracleer 62,5 mg comprimidos revestidos por película

bosentano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 62,5 mg de bosentano (como mono-hidrato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
112 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/220/001
EU/1/02/220/002
EU/1/02/220/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tracleer 62,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM COM 56 E 112 COMPRIMIDOS**

EMBALAGEM EXTERNA/BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tracleer 125 mg comprimidos revestidos por película

bosentano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 125 mg de bosentano (como mono-hidrato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 comprimidos revestidos por película

112 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/220/004
EU/1/02/220/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tracleer 125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
EMBALAGEM COM 56 COMPRIMIDOS**

EMBALAGEM EXTERNA/BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tracleer 32 mg comprimidos dispersíveis

bosentano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido dispersível contém 32 mg de bosentano (na forma de mono-hidrato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Aspartamo (E951), consulte o folheto informativo para informação adicional
O Aspartamo (E951) pode ser prejudicial em indivíduos com fenilcetonúria

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 comprimidos dispersíveis (14 x 4)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/220/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Tracleer 32 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
EMBALAGEM COM 56 COMPRIMIDOS**

RÓTULO DE EMBALAGEM EXTERNA E FRASCO/ FRASCOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tracleer 62,5 mg comprimidos revestidos por película

bosentano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 62,5 mg de bosentano (como mono-hidrato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o excicante.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

Utilizar num prazo de 30 dias após a primeira abertura

Data de abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/220/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE (APENAS APLICÁVEL À EMBALAGEM EXTERNA)

Tracleer 62,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D (APENAS APLICÁVEL À EMBALAGEM EXTERNA)

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA (APENAS APLICÁVEL À EMBALAGEM EXTERNA)

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
EMBALAGEM COM 56 COMPRIMIDOS**

RÓTULO DE EMBALAGEM EXTERNA E FRASCO/ FRASCOS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tracleer 125 mg comprimidos revestidos por película

bosentano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 125 mg de bosentano (como mono-hidrato)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não engolir o excipiente.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

Utilizar num prazo de 30 dias após a primeira abertura

Data de abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/02/220/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE (APENAS APLICÁVEL À EMBALAGEM EXTERNA)

Tracleer 125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D (APENAS APLICÁVEL À EMBALAGEM EXTERNA)

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA (APENAS APLICÁVEL À EMBALAGEM EXTERNA)

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

“BLISTER”

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tracleer 62,5 mg comprimidos

bosentano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag Int

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS
CONTENTORAS**

"BLISTER"

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tracleer 125 mg comprimidos

bosentano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag Int

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS
CONTENTORAS**

"BLISTER"

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tracleer 32 mg comprimidos dispersíveis

bosentano

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Janssen-Cilag Int

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

CARTÃO DE AVISO DO DOENTE

((Capa Dianteira))

Avisos de Segurança Importantes para os Doentes a tomarem Tracleer (bosentano)

Este cartão contém informação importante sobre Tracleer. Por favor leia este cartão atentamente antes de começar o seu tratamento com Tracleer.

O seu nome: _____

Médico prescritor: _____

Caso tenha dúvidas sobre Tracleer fale com o seu médico.

Janssen-Cilag International NV

((Capa Traseira))

Contraceção

Atualmente utiliza ou toma contraceptivos?

Sim Não

Se Sim, escreva os nomes deles aqui:

Leve este cartão ao seu médico ou ao seu ginecologista na sua próxima consulta e ele será capaz de aconselhar sobre se necessita de utilizar métodos contraceptivos adicionais ou alternativos.

((Interior 1))

Leia esta página atentamente se é uma mulher em idade fértil

Gravidez

Tracleer pode causar danos no desenvolvimento do feto. Por isso, não pode tomar Tracleer se estiver grávida e também não pode engravidar enquanto estiver a tomar Tracleer.

Para além disso, se sofre de doença de hipertensão pulmonar, a ocorrência de uma gravidez pode deteriorar gravemente os sintomas da sua doença. Se suspeita que possa estar grávida, diga ao seu médico ou ginecologista.

Contraceção

Métodos contraceptivos hormonais – tais como contraceptivos orais ou comprimidos contraceptivos, injeções hormonais, implantes ou sistemas cutâneos contraceptivos não evitam de forma fiável a gravidez em mulheres que estão a tomar Tracleer. Necessita de utilizar um método contraceptivo de barreira – como um preservativo, diafragma ou esponja vaginal – adicionalmente a qualquer um destes tipos de métodos contraceptivos hormonais. Assegure-se que fala de quaisquer dúvidas que possa ter com o seu médico ou com o seu ginecologista – preencha os detalhes na parte de trás deste cartão e leve-o ao seu médico ou ginecologista na sua próxima consulta.

Deve realizar um teste de gravidez antes de iniciar Tracleer e todos os meses durante o tratamento mesmo que pense que não está grávida.

Data do primeiro teste mensal: _____

((Interior 2))

Análise sanguínea da função hepática

Alguns dos doentes a tomar Tracleer tiveram resultados alterados nas análises da função hepática. Durante o tratamento com Tracleer o seu médico requererá que faça análises sanguíneas com intervalos regulares a fim de verificar a presença de alterações na sua função hepática.

Lembre-se de fazer as suas análises sanguíneas hepáticas todos os meses. Duas semanas depois de um aumento dose, é necessário fazer análises adicionais.

Data da primeira análise mensal: _____

Calendário de análises sanguíneas mensais da função hepática:

<input type="checkbox"/> Jan _____	<input type="checkbox"/> Mai _____	<input type="checkbox"/> Set _____
<input type="checkbox"/> Fev _____	<input type="checkbox"/> Jun _____	<input type="checkbox"/> Out _____
<input type="checkbox"/> Mar _____	<input type="checkbox"/> Jul _____	<input type="checkbox"/> Nov _____
<input type="checkbox"/> Abr _____	<input type="checkbox"/> Ago _____	<input type="checkbox"/> Dez _____

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Tracleer 62,5 mg comprimidos revestidos por película Tracleer 125 mg comprimidos revestidos por película bosentano

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Tracleer e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Tracleer
3. Como tomar Tracleer
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tracleer
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tracleer e para que é utilizado

Os comprimidos de Tracleer contêm bosentano, que bloqueia uma hormona que ocorre naturalmente chamada endotelina-1 (ET-1), que provoca o estreitamento dos vasos sanguíneos. Tracleer causa, por isso, a dilatação dos vasos sanguíneos e pertence à classe de medicamentos chamada “antagonistas dos recetores da endotelina”.

Tracleer é utilizado para tratar:

- **Hipertensão arterial pulmonar (HAP):** A HAP é uma doença de estreitamento grave dos vasos sanguíneos nos pulmões resultando numa pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos (as artérias pulmonares) que transportam o sangue do coração para os pulmões. Esta pressão reduz a quantidade de oxigénio que entra no sangue pelos pulmões, tornando a atividade física mais difícil. Tracleer dilata as artérias pulmonares, fazendo com que seja mais fácil o coração bombear o sangue através delas. Isto reduz a pressão sanguínea e alivia os sintomas.

Tracleer é usado para tratar doentes com HAP da classe III para melhorar os sintomas e a capacidade de exercício (capacidade de executar uma atividade física). A ‘classe’ reflete a gravidade da doença: ‘classe III’ envolve limitação marcada de atividade física. Foram também demonstradas algumas melhorias em doentes com HAP classe II. A ‘classe II’ envolve limitação ligeira da atividade física. A HAP para a qual Tracleer está indicado pode ser:

- primária (sem causa identificada ou familiar);
- causada por esclerodermia (também chamada de esclerose sistémica, uma doença onde há crescimento anormal de tecido conjuntivo que suporta a pele e outros órgãos);
- causada por defeitos cardíacos congénitos (de nascença) com *shunts* (canais anormais) causando um fluxo sanguíneo alterado pelo coração e pulmões.
- **Úlceras digitais:** (feridas nos dedos das mãos e dos pés) em doentes adultos com uma condição chamada esclerodermia. Tracleer reduz o número de novas úlceras que aparecem nos dedos das mãos e dos pés.

2. O que precisa de saber antes de tomar Tracleer

Não tome Tracleer

- **se tem alergia ao bosentano** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- **se tiver problemas de fígado** (consulte o seu médico)
- **se estiver grávida ou tiver a possibilidade de engravidar**, por não estar a utilizar métodos contraceptivos fiáveis. Por favor leia a informação em “Contraceptivos” e “Outros medicamentos e Tracleer”
- **se estiver a tomar ciclosporina A** (um medicamento utilizado depois de um transplante ou para tratamento de psoríase)

Se algum destes se aplicar a si, informe o seu médico.

Advertências e precauções

Análises que o seu médico lhe mandará fazer antes do tratamento

- uma análise ao sangue para examinar o funcionamento do seu fígado
- uma análise ao sangue para verificar se está anémico/a (nível de hemoglobina baixo)
- um teste de gravidez se é uma mulher com potencial para engravidar

Alguns dos doentes a tomar Tracleer tiveram resultados alterados nos testes de função hepática e anemia (níveis de hemoglobina baixos).

Análises que o seu médico lhe mandará fazer durante o tratamento

Durante o seu tratamento com Tracleer, o seu médico mandá-lo-á/mandá-la-á fazer análises ao sangue a intervalos regulares, a fim de verificar se houve alguma alteração na função hepática e nos níveis de hemoglobina.

Para todos estes testes, por favor veja também o Cartão de Aviso do Doente (dentro da sua embalagem de comprimidos de Tracleer). É importante fazer estas análises ao sangue a intervalos regulares enquanto estiver a tomar Tracleer. Sugerimos que tome nota da data da sua análise mais recente e também da sua próxima análise (pergunte ao seu médico qual é a data da mesma) no Cartão de Aviso do Doente, para o ajudar a recordar-se da data da sua próxima análise.

Análises ao sangue para verificar a função hepática

Deve fazer estas análises todos os meses durante o período de tratamento com Tracleer. Duas semanas depois de um aumento de dose deve também fazer-se uma análise adicional.

Análises ao sangue para verificar se sofre de anemia

Deve fazer estas análises todos os meses durante os primeiros quatro meses de tratamento, e depois disso de 3 em 3 meses, dado que os doentes a tomar Tracleer podem ter anemia.

Se os resultados destas análises estiverem alterados, o seu médico pode decidir reduzir a dose ou interromper o seu tratamento com Tracleer e mandar fazer mais análises para investigar a causa da alteração.

Crianças e adolescentes

Tracleer não é recomendado em doentes pediátricos com esclerose sistémica e úlceras digitais em curso. Por favor consulte também a secção 3. Como tomar Tracleer.

Outros medicamentos e Tracleer

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. É especialmente importante informar o seu médico caso esteja a tomar:

- ciclosporina A (um medicamento utilizado depois de transplantes e para o tratamento de psoríase), que não deve ser usado juntamente com Tracleer.
- sirolimus ou tacrolimus, que são medicamentos utilizados depois de transplantes, uma vez que o uso destes não é recomendado juntamente com Tracleer.
- glibenclamida (um medicamento para a diabetes), rifampicina (um medicamento para a tuberculose), fluconazol (um medicamento para o tratamento de infeções fúngicas), cetoconazol (um medicamento utilizado para o tratamento da síndrome de Cushing) ou nevirapina (um

medicamento para o VIH) uma vez que o uso destes medicamentos não é recomendado juntamente com Tracleer.

- outros medicamentos para o tratamento da infeção de VIH, que podem necessitar de monitorização especial se usados em conjunto com Tracleer.
- contraceptivos hormonais que não são eficazes como único método de contraceção quando toma Tracleer. Dentro da sua embalagem de comprimidos de Tracleer encontrará um Cartão de Aviso do Doente que deverá ler atentamente. O seu médico e/ou ginecologista estabelecerão a contraceção que é adequada para si.
- outros medicamentos destinados ao tratamento de hipertensão pulmonar: sildenafil e tadalafil;
- varfarina (um agente anticoagulante);
- sinvastatina (utilizado para o tratamento de hipercolesterolemia).

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tracleer não influencia ou tem uma influência negligenciável na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, Tracleer pode induzir hipotensão (diminuição da sua pressão sanguínea) que pode fazê-lo sentir-se tonto, afetar a sua visão e afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Como tal, se se sentir tonto ou se sentir que a sua visão está turva enquanto toma Tracleer, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Mulheres em idade fértil

NÃO tome Tracleer se está grávida ou se planeia engravidar.

Testes de gravidez

Tracleer pode fazer mal aos bebés por nascer, concebidos antes do início ou durante o tratamento. Se é uma mulher que pode engravidar, o seu médico pedir-lhe-á para fazer um teste de gravidez antes de começar a tomar Tracleer e regularmente enquanto estiver a tomar Tracleer.

Contraceptivos

Se é possível que fique grávida, use um método de contraceção fiável enquanto está a tomar Tracleer. O seu médico ou ginecologista indicar-lhe-ão métodos de contraceção fiáveis para utilizar enquanto estiver a tomar Tracleer. A contraceção hormonal (p. ex.º oral, injeção, implante ou sistemas cutâneos), por si só, não é um método fiável porque Tracleer pode torná-la ineficaz. Por conseguinte, se utiliza contraceptivos hormonais deve também utilizar um método de barreira (ex.º: preservativo feminino, diafragma, esponja contraceptiva ou o seu parceiro deverá também utilizar um preservativo). Dentro da sua embalagem de comprimidos de Tracleer encontrará um Cartão de Aviso do Doente. Deve preencher este cartão e levá-lo ao seu médico na sua próxima consulta para que o seu médico ou ginecologista possam avaliar se necessita de métodos contraceptivos fiáveis adicionais ou alternativos. Recomenda-se fazer testes de gravidez mensais durante o tratamento com Tracleer e enquanto está na idade fértil.

Informe imediatamente o seu médico se engravidar enquanto está a tomar Tracleer ou se planeia engravidar num futuro próximo.

Amamentação

Tracleer passa para o seu leite materno. É aconselhável deixar de amamentar se o médico lhe receitar Tracleer, porque não se sabe se Tracleer no leite materno pode prejudicar o seu bebé. Fale com o seu médico sobre este assunto.

Fertilidade

Se é um homem a tomar Tracleer, é possível que este medicamento possa baixar a sua contagem de esperma. Não pode ser excluído que tal pode afetar a sua capacidade de ser pai de uma criança. Fale com o seu médico se tiver dúvidas ou preocupações em relação a isto.

Tracleer contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Tracleer

O tratamento com Tracleer só deve ser iniciado e acompanhado por um médico que tenha experiência no tratamento de HAP ou esclerose sistêmica. Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tracleer com alimentos e bebidas

Tracleer pode ser tomado com ou sem alimentos.

Dose recomendada

Adulto

O tratamento em adultos é normalmente iniciado nas primeiras 4 semanas com 62,5 mg duas vezes por dia (de manhã e à noite), depois disso é provável que o seu médico lhe receite o comprimido de 125 mg duas vezes ao dia, dependendo da forma como tenha reagido a Tracleer.

Crianças e adolescentes

A recomendação de dose em crianças é apenas para a HAP. Para crianças com 1 ano ou mais de idade, o tratamento com Tracleer é normalmente iniciado com 2 mg por kg de peso corporal duas vezes por dia (de manhã e à noite). O seu médico receitar-lhe-á a sua dosagem.

Note por favor que Tracleer também está disponível numa formulação de comprimidos dispersíveis de 32 mg, que pode tornar mais fácil a correta dosagem para crianças e doentes com baixo peso corporal ou com dificuldades em engolir comprimidos revestidos por película.

Fale com o seu médico se tiver a impressão de que o efeito de Tracleer é demasiado forte ou demasiado fraco, a fim de determinar se a sua dose necessita de ser alterada.

Como tomar Tracleer

Os comprimidos devem ser tomados (de manhã e à noite), engolidos com água. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.

Se tomar mais Tracleer do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que aqueles que lhe disseram para tomar, contacte imediatamente o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Tracleer

Caso se tenha esquecido de tomar Tracleer, tome uma dose logo que se recorde, continuando depois a tomar o medicamento às horas habituais. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Tracleer

Interromper subitamente o tratamento com Tracleer, pode conduzir a um agravamento dos seus sintomas. Não interrompa o tratamento com Tracleer a não ser que o seu médico assim o indique. O seu médico poderá mandar reduzir a dose durante alguns dias antes de lhe dizer para parar por completo.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis mais graves com Tracleer são

- Função hepática alterada que pode afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas

- Anemia (valor de sangue baixo) que pode afetar até 1 em cada 10 pessoas. A anemia pode necessitar ocasionalmente de uma transfusão de sangue

Os seus valores hepáticos e de sangue serão monitorizados durante o tratamento com Tracleer (ver secção 2). É importante que faça estes testes tal como requisitado pelo seu médico.

Sinais que o seu fígado pode não estar a funcionar adequadamente incluem:

- náusea (vontade de vomitar)
- vômitos
- febre (temperatura alta)
- dor de estômago (abdominal)
- icterícia (amarelecimento da sua pele ou da parte branca dos seus olhos)
- urina escurecida
- comichão na pele
- letargia ou fadiga (cansaço ou exaustão não habituais)
- sintomas tipo gripe (dores musculares e das articulações com febre)

Se detetar algum destes sinais **contacte o seu médico imediatamente**.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar **mais de uma em cada 10** pessoas):

- Cefaleias (dores de cabeça)
- Edema (inchaço das pernas e tornozelos ou outros sinais de retenção de líquidos)

Frequentes (podem afetar **até uma em cada 10** pessoas):

- Aspeto avermelhado ou vermelhidão da pele
- Reações alérgicas (incluindo inflamação da pele, comichão e erupção na pele)
- Doença do refluxo gastroesofágico (refluxo ácido)
- Diarreia
- Síncope (desmaio)
- Palpitações (batimentos cardíacos rápidos ou irregulares)
- Tensão arterial baixa
- Congestão nasal

Pouco frequentes (podem afetar **até uma em cada 100** pessoas):

- Trombocitopenia (número baixo de plaquetas sanguíneas)
- Neutropenia/leucopenia (número baixo de glóbulos brancos)
- Testes de função hepática elevados com hepatite (inflamação do fígado) incluindo possível exacerbação de hepatite subjacente e/ou icterícia (amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos)

Raros (podem afetar **até uma em cada 1 000** pessoas):

- Anafilaxia (reação alérgica generalizada), angioedema (inchaço, mais frequentemente à volta dos olhos, lábios, língua ou garganta)
- Cirrose (cicatrização) do fígado, insuficiência hepática (distúrbio sério do funcionamento do fígado)

A visão turva também tem sido notificada com uma frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes

Os efeitos indesejáveis que têm sido notificados em crianças tratadas com Tracleer são os mesmo que os dos adultos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tracleer

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister a seguir a “EXP”.

Para frascos brancos de polietileno de alta densidade, utilizar num prazo de 30 dias após a primeira abertura.

Para blisters de PVC/PE/PVDC/alumínio:
Não conservar acima de 25°C.

Para frascos brancos de polietileno de alta densidade:
O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tracleer

- **Tracleer 62,5 mg comprimidos revestidos por película:** A substância ativa é bosentano na forma de mono-hidrato. Cada comprimido contém 62,5 mg de bosentano (na forma de mono-hidrato).
- **Tracleer 125 mg comprimidos revestidos por película:** A substância ativa é bosentano na forma de mono-hidrato. Cada comprimido contém 125 mg de bosentano (na forma de mono-hidrato).
- **Os outros componentes** no núcleo do comprimido são amido de milho, amido pré-gelificado, carboximetilamido sódico (Tipo A), povidona, dibehenato de glicerilo e estearato de magnésio. **A película de revestimento** contém hipromelose, triacetina, talco, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172) e etilcelulose.

Qual o aspeto de Tracleer e conteúdo da embalagem

Tracleer 62,5 mg comprimidos revestidos por película

Tracleer 62,5 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos redondos, revestidos por película cor de laranja esbranquiçada, com “62,5” gravado num dos lados.

Blisters de PVC/PE/PVDC/alumínio contendo **14 comprimidos revestidos por película**. As embalagens contêm 14, 56 ou 112 comprimidos revestidos por película (Tracleer 62,5 mg comprimidos revestidos por película).

Frascos brancos de polietileno de alta densidade com um exsicante de sílica gel contendo 56 comprimidos revestidos por película. As embalagens contêm 56 comprimidos revestidos por película (Tracleer 62,5 mg comprimidos revestidos por película).

Não engolir o excicante.

Tracleer 125 mg comprimidos revestidos por película

Tracleer 125 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos ovais, revestidos por película cor de laranja esbranquiçada, com “125” gravado num dos lados.

Blisters de PVC/PE/PVDC/alumínio contendo **14 comprimidos revestidos por película**. As embalagens contêm 56 ou 112 comprimidos revestidos por película (Tracleer 125 mg comprimidos revestidos por película).

Frascos brancos de polietileno de alta densidade com um excicante de sílica gel contendo 56 comprimidos revestidos por película. As embalagens contêm 56 comprimidos revestidos por película (Tracleer 125 mg comprimidos revestidos por película).

Não engolir o excicante.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

Fabricante

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV

Tel/Tél: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"

Tel: +370 5 278 68 88

lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД

Тел.: +359 2 489 94 00

jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV

Tél/Tel: +32 14 64 94 11

janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.

Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.

Tel.: +36 1 884 2858

janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S

Tlf.: +45 4594 8282

jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD

Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Tracleer 32 mg comprimidos dispersíveis bosentano

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

O que contém este folheto:

1. O que é Tracleer e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Tracleer
3. Como tomar Tracleer
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Tracleer
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Tracleer e para que é utilizado

Os comprimidos de Tracleer contêm bosentano, que bloqueia uma hormona que ocorre naturalmente chamada endotelina-1 (ET-1), que provoca o estreitamento dos vasos sanguíneos. Tracleer causa, por isso, a dilatação dos vasos sanguíneos e pertence à classe de medicamentos chamada “antagonistas dos recetores da endotelina”.

Tracleer é utilizado para tratar:

- **Hipertensão arterial pulmonar (HAP):** A HAP é uma doença de estreitamento grave dos vasos sanguíneos nos pulmões resultando numa pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos (as artérias pulmonares) que transportam o sangue do coração para os pulmões. Esta pressão reduz a quantidade de oxigénio que entra no sangue pelos pulmões, tornando a atividade física mais difícil. Tracleer dilata as artérias pulmonares, fazendo com que seja mais fácil o coração bombear o sangue através delas. Isto reduz a pressão sanguínea e alivia os sintomas.

Tracleer é usado para tratar doentes com HAP da classe III para melhorar os sintomas e a capacidade de exercício (capacidade de executar uma atividade física). A “classe” reflete a gravidade da doença: “classe III” envolve limitação marcada de atividade física. Foram também demonstradas algumas melhorias em doentes com HAP classe II. A “classe II” envolve limitação ligeira da atividade física. A HAP para a qual Tracleer está indicado pode ser:

- primária (sem causa identificada ou familiar);
 - causada por esclerodermia (também chamada de esclerose sistémica, uma doença onde há crescimento anormal de tecido conjuntivo que suporta a pele e outros órgãos);
 - causada por defeitos cardíacos congénitos (de nascença) com *shunts* (canais anormais) causando um fluxo sanguíneo alterado pelo coração e pulmões.
-
- **Úlceras digitais:** (feridas dos dedos das mãos e dos pés) em doentes adultos com uma condição chamada esclerodermia. Tracleer reduz o número de novas úlceras que aparecem nos dedos das mãos e dos pés.

2. O que precisa de saber antes de tomar Tracleer

Não tome Tracleer

- **se tem alergia ao bosentano** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- **se tiver problemas de fígado** (consulte o seu médico)
- **se estiver grávida ou tiver a possibilidade de engravidar**, por não estar a utilizar métodos contraceptivos fiáveis. Por favor leia a informação em “Contraceptivos” e “Outros medicamentos e Tracleer”
- **se estiver a tomar ciclosporina A** (um medicamento utilizado depois de um transplante ou para tratamento de psoríase)

Se algum destes se aplicar a si, informe o seu médico.

Advertências e precauções

Análises que o seu médico lhe mandará fazer antes do tratamento

- uma análise ao sangue para examinar o funcionamento do seu fígado
- uma análise ao sangue para verificar se está anémico/a (nível de hemoglobina baixo)
- um teste de gravidez se é uma mulher com potencial para engravidar

Alguns dos doentes a tomar Tracleer tiveram resultados alterados nos testes de função hepática e anemia (níveis de hemoglobina baixos).

Análises que o seu médico lhe mandará fazer durante o tratamento

Durante o seu tratamento com Tracleer, o seu médico mandá-lo-á/mandá-la-á fazer análises ao sangue a intervalos regulares, a fim de verificar se houve alguma alteração na função hepática e nos níveis de hemoglobina.

Para todos estes testes, por favor veja também o Cartão de Aviso do Doente (dentro da sua embalagem de comprimidos de Tracleer). É importante fazer estas análises ao sangue a intervalos regulares enquanto estiver a tomar Tracleer. Sugerimos que tome nota da data da sua análise mais recente e também da sua próxima análise (pergunte ao seu médico qual é a data da mesma) no Cartão de Aviso do Doente, para o ajudar a recordar-se da data da sua próxima análise.

Análises ao sangue para verificar a função hepática

Deve fazer estas análises todos os meses durante o período de tratamento com Tracleer. Duas semanas depois de um aumento de dose deve também fazer-se uma análise adicional.

Análises ao sangue para verificar se sofre de anemia

Deve fazer estas análises todos os meses durante os primeiros quatro meses de tratamento, e depois disso de 3 em 3 meses, dado que os doentes a tomar Tracleer podem ter anemia.

Se os resultados destas análises estiverem alterados, o seu médico pode decidir reduzir a dose ou interromper o seu tratamento com Tracleer e mandar fazer mais análises para investigar a causa da alteração.

Crianças e adolescentes

Tracleer não é recomendado em doentes pediátricos com esclerose sistémica e úlceras digitais em curso. Por favor consulte também a secção 3. Como tomar Tracleer.

Outros medicamentos e Tracleer

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. É especialmente importante informar o seu médico caso esteja a tomar:

- ciclosporina A (um medicamento utilizado depois de transplantes e para o tratamento de psoríase), que não deve ser usado juntamente com Tracleer.
- sirolimus ou tacrolimus, que são medicamentos utilizados depois de transplantes, uma vez que o uso destes não é recomendado juntamente com Tracleer.
- glibenclamida (um medicamento para a diabetes), rifampicina (um medicamento para a tuberculose), fluconazol (um medicamento para o tratamento de infeções fúngicas), cetoconazol (um medicamento utilizado para o tratamento da síndrome de Cushing) ou nevirapina (um

medicamento para o VIH) uma vez que o uso destes medicamentos não é recomendado juntamente com Tracleer.

- outros medicamentos para o tratamento da infeção de VIH, que podem necessitar de monitorização especial se usados em conjunto com Tracleer.
- contraceptivos hormonais que não são eficazes como único método de contraceção quando toma Tracleer. Dentro da sua embalagem de comprimidos de Tracleer encontrará um Cartão de Aviso do Doente que deverá ler atentamente. O seu médico e/ou ginecologista estabelecerão a contraceção que é adequada para si.
- outros medicamentos destinados ao tratamento de hipertensão pulmonar: sildenafil e tadalafil;
- varfarina (um agente anticoagulante);
- sinvastatina (utilizado para o tratamento de hipercolesterolemia).

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tracleer não influencia ou tem uma influência negligenciável na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, Tracleer pode induzir hipotensão (diminuição da sua pressão sanguínea) que pode fazê-lo sentir-se tonto, afetar a sua visão e afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Como tal, se se sentir tonto ou se sentir que a sua visão está turva enquanto toma Tracleer, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Mulheres em idade fértil

NÃO tome Tracleer se está grávida ou se planeia engravidar.

Testes de gravidez

Tracleer pode fazer mal aos bebés por nascer, concebidos antes do início ou durante o tratamento. Se é uma mulher que pode engravidar, o seu médico pedir-lhe-á para fazer um teste de gravidez antes de começar a tomar Tracleer e regularmente enquanto estiver a tomar Tracleer.

Contraceptivos

Se é possível que fique grávida, use um método de contraceção fiável enquanto está a tomar Tracleer. O seu médico ou ginecologista indicar-lhe-ão métodos de contraceção fiáveis para utilizar enquanto estiver a tomar Tracleer. A contraceção hormonal (p. ex.º oral, injeção, implante ou sistemas cutâneos), por si só, não é um método fiável porque Tracleer pode torná-la ineficaz. Por conseguinte, se utiliza contraceptivos hormonais deve também utilizar um método de barreira (ex.º: preservativo feminino, diafragma, esponja contraceptiva ou o seu parceiro deverá também utilizar um preservativo). Dentro da sua embalagem de comprimidos de Tracleer encontrará um Cartão de Aviso do Doente. Deve preencher este cartão e levá-lo ao seu médico na sua próxima consulta para que o seu médico ou ginecologista possam avaliar se necessita de métodos contraceptivos fiáveis adicionais ou alternativos. Recomenda-se fazer testes de gravidez mensais durante o tratamento com Tracleer e enquanto está na idade fértil.

Informe imediatamente o seu médico se engravidar enquanto está a tomar Tracleer ou se planeia engravidar num futuro próximo.

Amamentação

Tracleer passa para o seu leite materno. É aconselhável deixar de amamentar se o médico lhe receitar Tracleer, porque não se sabe se Tracleer no leite materno pode prejudicar o seu bebé. Fale com o seu médico sobre este assunto.

Fertilidade

Se é um homem a tomar Tracleer, é possível que este medicamento possa baixar a sua contagem de esperma. Não pode ser excluído que tal pode afetar a sua capacidade de ser pai de uma criança. Fale com o seu médico se tiver dúvidas ou preocupações em relação a isto.

Tracleer contém aspartamo e sódio

Este medicamento contém 3,7 mg de aspartamo em cada comprimido dispersível. O aspartamo é uma fonte de fenilalanina. Pode ser prejudicial se tiver fenilcetonúria (PKU), uma doença genética rara em que a fenilalanina se acumula porque o seu organismo não a consegue remover adequadamente.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Tracleer

O tratamento com Tracleer só deve ser iniciado e acompanhado por um médico que tenha experiência no tratamento de HAP ou esclerose sistémica. Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tracleer com alimentos e bebidas

Tracleer pode ser tomado com ou sem alimentos.

Dose recomendada

Adulto

O tratamento em adultos é normalmente iniciado nas primeiras 4 semanas com 62,5 mg duas vezes por dia (de manhã e à noite), depois disso é provável que o seu médico lhe receite o comprimido de 125 mg duas vezes ao dia, dependendo da forma como tenha reagido a Tracleer.

Crianças e adolescentes

A recomendação de dose em crianças é apenas para a HAP. Para crianças com 1 ano e mais de idade, o tratamento com Tracleer é normalmente iniciado com 2 mg por kg de peso corporal duas vezes por dia (de manhã e à noite). O seu médico receitar-lhe-á a sua dosagem.

Se necessário, o comprimido dispersível pode ser dividido pelas ranhuras em quatro partes iguais.

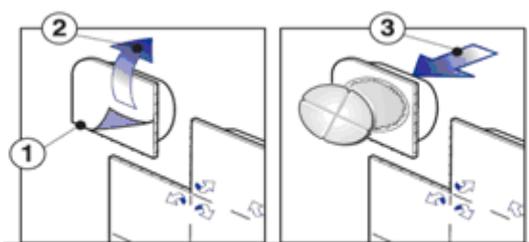
Fale com o seu médico se tiver a impressão de que o efeito de Tracleer é demasiado forte ou demasiado fraco, a fim de determinar se a sua dose necessita de ser alterada.

Como tomar Tracleer

Os comprimidos devem ser tomados (de manhã e à noite), engolidos com água. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.

O comprimido dispersível está acondicionado num blister à prova de criança.

Para remover o comprimido dispersível:



1. Separe a unidade que contém o comprimido pelas perfurações.
2. Remova a camada superficial.
3. Empurre o medicamento pelo outro lado, através da película.

Cada comprimido dispersível de Tracleer pode ser dissolvido em água, fazendo-se um medicamento líquido. Para fazer um medicamento líquido, adicione o comprimido a um pouco de água numa colher. Utilize água suficiente para cobrir todo o comprimido. Deixe por cerca de um minuto até que o comprimido se dissolva por completo, engolindo de seguida todo o líquido. Adicione mais um pouco de água à colher e engula todo o líquido para garantir que tomou o medicamento todo. Se possível, deve tomar um copo de água para garantir que todo o medicamento foi tomado.

Se necessário, o comprimido dispersível pode ser dividido pelas ranhuras. Segure o comprimido entre os dedos polegar e indicador em ambos os lados da ranhura, com a ranhura voltada para cima. Divida em metades, partindo o comprimido pelas ranhuras (veja a figura abaixo).



Se tomar mais Tracleer do que deveria

Se tomar mais comprimidos do que aqueles que lhe disseram para tomar, contacte imediatamente o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Tracleer

Caso se tenha esquecido de tomar Tracleer, tome uma dose logo que se recorde, continuando depois a tomar o medicamento às horas habituais. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Tracleer

Interromper subitamente o tratamento com Tracleer, pode conduzir a um agravamento dos seus sintomas. Não interrompa o tratamento com Tracleer a não ser que o seu médico assim o indique. O seu médico poderá mandar reduzir a dose durante alguns dias antes de lhe dizer para parar por completo.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis mais graves com Tracleer são

- Função hepática alterada que pode afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas
- Anemia (valor de sangue baixo) que pode afetar até 1 em cada 10 pessoas. A anemia pode necessitar ocasionalmente de uma transfusão de sangue

Os seus valores hepáticos e de sangue serão monitorizados durante o tratamento com Tracleer (ver secção 2). É importante que faça estes testes tal como requisitado pelo seu médico.

Sinais que o seu fígado pode não estar a funcionar adequadamente incluem:

- náusea (vontade de vomitar)
- vômitos
- febre (temperatura alta)
- dor de estômago (abdominal)
- icterícia (amarelecimento da sua pele ou da parte branca dos seus olhos)
- urina escurecida
- comichão na pele
- letargia ou fadiga (cansaço ou exaustão não habituais)
- sintomas tipo gripe (dores musculares e das articulações com febre)

Se detetar algum destes sinais **contacte o seu médico imediatamente**.

Outros efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar **mais de uma em cada 10** pessoas):

- Cefaleias (dores de cabeça)
- Edema (inchaço das pernas e tornozelos ou outros sinais de retenção de líquidos)

Frequentes (podem afetar **até uma em cada 10** pessoas):

- Aspeto avermelhado ou vermelhidão da pele
- Reações alérgicas (incluindo inflamação da pele, comichão e erupção na pele)
- Doença do refluxo gastroesofágico (refluxo ácido)
- Diarreia
- Síncope (desmaio)
- Palpitações (batimentos cardíacos rápidos ou irregulares)
- Tensão arterial baixa
- Congestão nasal

Pouco frequentes (podem afetar **até uma em cada 100** pessoas):

- Trombocitopenia (número baixo de plaquetas sanguíneas)
- Neutropenia/leucopenia (número baixo de glóbulos brancos)
- Testes de função hepática elevados com hepatite (inflamação do fígado) incluindo possível exacerbação de hepatite subjacente e/ou icterícia (amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos)

Raros (podem afetar **até uma em cada 1 000** pessoas):

- Anafilaxia (reação alérgica generalizada), angioedema (inchaço, mais frequentemente à volta dos olhos, lábios, língua ou garganta)
- Cirrose (cicatrização) do fígado, insuficiência hepática (distúrbio sério do funcionamento do fígado)

A visão turva também tem sido notificada com uma frequência desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes

Os efeitos indesejáveis que têm sido notificados em crianças tratadas com Tracleer são os mesmos que os dos adultos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Tracleer

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister a seguir a “EXP”.

Não conservar acima de 25°C.

As restantes partes de um comprimido dispersível dividido podem ser armazenadas à temperatura ambiente e devem ser utilizadas num prazo de 7 dias.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tracleer

- A substância ativa é bosentano na forma de mono-hidrato. Cada comprimido dispersível contém 32 mg de bosentano (na forma de mono-hidrato).
- Os outros componentes são celulose microcristalina, hidrogenofosfato de cálcio anidro, croscarmelose sódica, sílica coloidal anidra, ácido tartárico, aroma de frutas, aspartamo (E951, por favor ler informação adicional no final da secção 2), acessulfamo potássico, estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Tracleer e conteúdo da embalagem

Tracleer 32 mg comprimidos dispersíveis são comprimidos em forma de trevo, amarelo claro a esbranquiçados, quadriseccionados num dos lados e com o sinal “32” gravado no outro lado.

Blisters de alumínio/película de alumínio destacável contendo 14 comprimidos dispersíveis; as embalagens contêm 56 comprimidos dispersíveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Fabricante

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.