



## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BOSENTAN

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Otros agentes para la hipertensión.  
**Código ATC:** C02KX01

### 3.1. Farmacodinamia

#### Mecanismo de acción

Bosentan es un antagonista dual de los receptores de la endotelina (ERA) con afinidad por los receptores de endotelina A y B (ETA y ETB). Bosentan disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica, dando lugar a un aumento del gasto cardíaco sin aumento de la frecuencia cardíaca.

La endotelina-1 (ET-1), una neurohormona, es uno de los vasoconstrictores más potentes conocidos, y también induce fibrosis, proliferación celular, hipertrofia cardíaca y remodelación, siendo además proinflamatoria. Estos efectos están mediados por la unión de la endotelina a los receptores ETA y ETB situados en las células del músculo liso vascular y el endotelio. Las concentraciones de ET-1 en tejidos y plasma aumentan en distintos trastornos cardiovasculares y enfermedades del tejido conectivo, incluidas la hipertensión arterial pulmonar, esclerodermia, insuficiencia cardíaca aguda y crónica, isquemia miocárdica, hipertensión sistémica y aterosclerosis, lo cual sugiere un papel patogénico de la ET-1 en estas enfermedades. En la hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia cardíaca, en ausencia de un antagonista de los receptores de endotelina, las concentraciones de elevadas de ET-1 están en estrecha correlación con la gravedad y el pronóstico de estas enfermedades.

Bosentan compite con la unión de la ET-1 y otros péptidos ET, a ambos receptores ETA y ETB, con una afinidad ligeramente superior por los receptores ETA ( $K_i = 4,1-43$  nanomolar) que por los receptores ETB ( $K_i = 38-730$  nanomolar). Bosentan es un antagonista específico de los receptores ET y no se une a otros receptores.

### 3.2. Farmacocinética

La farmacocinética de Bosentan ha sido estudiada principalmente en sujetos sanos. Los datos, de carácter limitado, obtenidos en pacientes, demuestran que la





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

exposición a Bosentan en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar es unas 2 veces superior a la observada en sujetos adultos sanos.

En adultos sanos, Bosentan muestra una farmacocinética dosis y tiempo-dependiente. El aclaramiento y el volumen de distribución disminuyen con dosis intravenosas crecientes y aumentan con el tiempo. Después de la administración oral, la exposición sistémica es proporcional a la dosis hasta los 500 mg. A dosis orales más elevadas, C<sub>max</sub> y AUC aumentan menos que en proporción a la dosis.

### **Absorción**

En voluntarios sanos, la biodisponibilidad absoluta de Bosentan es aproximadamente del 50%, y no se ve afectada por los alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en un período de 3 a 5 horas.

### **Distribución**

Bosentan se fija en gran medida a las proteínas plasmáticas (> 98%), principalmente a la albúmina. Bosentan no penetra en los eritrocitos.

Tras una dosis intravenosa de 250 mg se determinó un volumen de distribución (V<sub>ss</sub>) de unos 18 litros.

### **Biotransformación y eliminación**

Después de una dosis intravenosa única de 250 mg, el aclaramiento fue de 8,2 L/h. La vida media de eliminación terminal (t<sub>1/2</sub>) es de 5,4 horas.

Después de la administración de dosis múltiples, las concentraciones plasmáticas de Bosentan disminuyen gradualmente al 50% – 65% de las observadas después de la administración de dosis únicas. Esta disminución probablemente se debe a la autoinducción de los enzimas hepáticos involucrados en su metabolismo. El equilibrio estacionario se alcanza en un plazo de 3 a 5 días.

Bosentan es eliminado por excreción biliar después de su metabolismo hepático por las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9 del citocromo P450. Menos del 3% de la dosis oral administrada se recupera en la orina.

Bosentan forma tres metabolitos, de los cuales sólo uno es farmacológicamente activo. Este metabolito se excreta principalmente inalterado por vía biliar. En pacientes adultos, la exposición al metabolito activo es mayor que en sujetos sanos.

La exposición al metabolito activo puede estar incrementada en pacientes con evidencia de colestasis.

Bosentan es un inductor del CYP3A4 y CYP2C9 y posiblemente también del CYP2C19 y la P-glicoproteína. In vitro, Bosentan inhibe la bomba exportadora de sales biliares en cultivos de hepatocitos.

Datos in vitro han demostrado que Bosentan no ejerce ningún efecto inhibitorio significativo sobre las isoenzimas del CYP ensayados (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Por consiguiente, no se espera que el Bosentan aumente las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por estas isoenzimas.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

Un estudio de carcinógenesis a 2 años en ratones mostró una mayor incidencia combinada de carcinomas y adenomas hepatocelulares en machos, pero no en hembras, a concentraciones plasmáticas entre 2 a 4 veces las concentraciones plasmáticas alcanzadas a dosis terapéuticas en el ser humano. En ratas, la administración oral de Bosentan durante 2 años produjo un pequeño aumento significativo en la incidencia combinada de carcinomas y adenomas de células foliculares de tiroides en machos, pero no en hembras, a concentraciones plasmáticas de entre 9 a 14 veces las concentraciones plasmáticas alcanzadas a dosis terapéuticas en el ser humano. Las pruebas de genotoxicidad con Bosentan fueron negativas.

En ratas, se observó evidencia de discretas alteraciones hormonales tiroideas inducidas por Bosentan. Sin embargo, no hubo evidencia de que Bosentan afectara la función tiroidea (tiroxina, TSH) en el ser humano.

Se desconoce el efecto de Bosentan sobre la función mitocondrial.

Bosentan ha demostrado ser teratógeno en ratas a niveles plasmáticos superiores a 1,5 veces las concentraciones plasmáticas alcanzadas a las dosis terapéuticas en humanos. Los efectos teratógenos, entre los que se incluyen malformaciones de cabeza, cara y grandes vasos, fueron dosis-dependientes. La similitud del patrón de malformaciones observadas con otros antagonistas de los receptores de la ET, así como en ratones carentes de ET indica un efecto de clase. Deberán adoptarse las precauciones adecuadas en mujeres en edad fértil.

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

En estudios de fertilidad en ratas macho y hembra, no se observaron efectos en el recuento, movilidad y viabilidad de los espermatozoides, ni sobre el apareamiento o fertilidad a exposiciones que fueron 21 y 43 veces el nivel terapéutico estimado en humanos, respectivamente, así como tampoco se observaron efectos adversos en el desarrollo del embrión previo a la implantación o sobre la implantación.

Se observó un ligero aumento de la incidencia de la atrofia tubular testicular en ratas a las que se le había administrado Bosentan por vía oral a una dosis tan baja como 125 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la dosis máxima humana recomendada [DMHR] y la dosis inferior estudiada) durante dos años, pero no se observó a dosis tan elevadas como 1500 mg/kg/día (aproximadamente 50 veces el DMHR) durante 6 meses.

En un estudio de toxicidad con ratas jóvenes, en el que las ratas fueron tratadas desde el día 4 post partum hasta la edad adulta, se observó un descenso del peso absoluto de los testículos y epidídimos, y un menor número de espermatozoides en los epidídimos tras el periodo de destete. El índice NOAEL fue 21 veces (el día 21





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

post partum) y 2,3 veces (el día 69 post partum) superior a la exposición terapéutica humana, respectivamente. Sin embargo, no se detectaron efectos en el desarrollo general, crecimiento, función sensorial, función cognitiva y desarrollo reproductivo a dosis de 7 veces (machos) y 19 veces (hembras) la exposición terapéutica el día 21 post partum. A la edad adulta, (día 69 post partum) no se detectaron efectos con Bosentan a dosis de 1,3 veces (machos) y 2,6 (hembras) la exposición terapéutica en niños con HAP.

### 4. INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes con grado funcional III.

### 5. POSOLOGIA

#### 5.1. Dosis

**Dosis inicial:** 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas.

**Dosis de mantenimiento:** 125 mg, dos veces al día.

#### 5.2. Dosis máxima

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

#### 5.3. Poblaciones especiales

##### **Insuficiencia hepática**

Bosentan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (es decir, Child-Pugh clase A).

##### **Insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes sometidos a diálisis.

##### **Edad avanzada**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

#### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

Los comprimidos se administrarán por vía oral por la mañana y por la noche, con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos con película deben tomarse con agua. Se aplican las mismas recomendaciones posológicas para la reintroducción de Bosentan, después de la interrupción del tratamiento.





## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Trastornos del sistema sanguíneo y linfático**

Frecuentes: Anemia, descenso de la hemoglobina.

Poco frecuentes: Trombocitopenia, Neutropenia, leucopenia.

Frecuencia no conocida: Anemia o descenso de la hemoglobina que requirió transfusión de hematíes.

### **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Náusea, vómito, dolor abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, diarrea.

Poco frecuentes: Elevaciones de las aminotransferasas asociadas a hepatitis (incluyendo una posible exacerbación de la hepatitis) y/o ictericia.

Raras: Cirrosis, insuficiencia hepática.

### **Trastornos hepatobiliares**

Muy frecuentes: Prueba anormal de función hepática

### **Trastornos cardiovasculares**

Frecuentes: Palpitaciones, síncope, edema periférico, rubor facial, hipotensión.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: Cefalea.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuentes: Congestión nasal

Raro: Edema pulmonar en especial con alteración veno-oclusiva.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Eritema.





### **Trastornos del sistema inmunológico**

Frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad (incluida dermatitis, prurito y erupción cutánea).

Raras: Anafilaxis, angioedema.

### **Trastornos oculares**

Frecuencia no conocida: Visión borrosa.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy frecuentes: Edema, retención de líquidos.

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

Bosentan es un inductor de las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 del citocromo P450 (CYP). Los datos in vitro también sugieren una inducción del CYP2C19. Por consiguiente, las concentraciones en plasma de sustancias metabolizadas por estas dos isoenzimas disminuirán cuando se administre Bosentan simultáneamente. Debe considerarse la posibilidad de que se produzca una alteración de la eficacia de medicamentos que sean metabolizados por estas isoenzimas. Puede ser necesario ajustar la pauta de dosificación de estos productos tras el inicio, cambio de dosis o interrupción del tratamiento concomitante con Bosentan.

Bosentan es metabolizado por el CYP2C9 y CYP3A4. La inhibición de estas isoenzimas puede provocar un aumento de la concentración plasmática de Bosentan. No se ha estudiado la influencia de los inhibidores del CYP2C9 sobre la concentración de Bosentan. La combinación debe emplearse con precaución.

La administración concomitante con fluconazol, que inhibe principalmente el CYP2C9, pero en cierta medida también el CYP3A4, podría resultar en una importante elevación de las concentraciones plasmáticas de Bosentan. No se recomienda esta combinación. Por las mismas razones, no se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como el ketoconazol, itraconazol o ritonavir) y de un inhibidor del CYP2C9 (tal como el voriconazol) junto con Bosentan.

La administración concomitante de Bosentan y ciclosporina A (un inhibidor de la calcineurina) está contraindicada. Cuando se administraron concomitantemente, las concentraciones mínimas iniciales de Bosentan fueron aproximadamente 30 veces más elevadas que las determinadas después de administrar Bosentan en monoterapia. En el estado estacionario, las concentraciones de Bosentan en plasma fueron de 3 a 4 veces más elevadas que con Bosentan en monoterapia.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

El mecanismo de esta interacción muy probablemente sea la inhibición por la ciclosporina de la entrada de Bosentan en el hepatocito mediada por proteínas transportadoras. Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina A (un sustrato del CYP3A4) disminuyeron aproximadamente un 50%. Esto, muy probablemente, se deba a la inducción del CYP3A4 por Bosentan.

La administración concomitante de tacrolimus, o sirolimus, y Bosentan no ha sido estudiada en el hombre.

Sin embargo, la administración concomitante de tacrolimus, o sirolimus, y Bosentan puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de Bosentan, tal como se ha visto con la administración concomitante con ciclosporina A. La administración concomitante de Bosentan puede producir una reducción en las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y sirolimus. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Bosentan y tacrolimus o sirolimus. En aquellos pacientes en los que sea necesario administrar la combinación se controlará la posible aparición de reacciones adversas relacionadas con Bosentan, así como los niveles de tacrolimus y sirolimus en sangre.

La administración simultánea de 125 mg de Bosentan dos veces al día durante 5 días, disminuyó las concentraciones plasmáticas de glibenclamida (un sustrato del CYP3A4) en un 40%, con una posible disminución significativa del efecto hipoglucemiante. Las concentraciones plasmáticas de Bosentan también disminuyeron en un 29%. Además, se observó un mayor riesgo de aumento de las aminotransferasas en pacientes tratados con esta combinación. Tanto la glibenclamida como el Bosentan inhiben la bomba exportadora de sales biliares, lo cual podría explicar la elevación de las aminotransferasas. No debe emplearse esta combinación. No se dispone de datos de interacción farmacológica con otras sulfonilureas.

La administración concomitante de Bosentan, rifampicina, un potente inductor del CYP2C9 y CYP3A4, produce un descenso en las concentraciones plasmáticas de Bosentan de un 58%; esta disminución podría alcanzar casi el 90% en algún caso. En consecuencia, es previsible que el efecto de Bosentan se vea significativamente reducido cuando se administra concomitantemente con rifampicina. El uso concomitante de rifampicina y Bosentan no está recomendado. No se dispone de datos acerca de otros inductores del CYP3A4 como, por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan (hipérico), aunque se prevé que su administración concomitante induzca una reducción de la exposición sistémica a Bosentan. No es posible excluir una reducción clínicamente significativa de la





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

eficacia. Lopinavir + Ritonavir (y otros inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir):

La administración simultánea de Bosentan 125 mg dos veces al día y lopinavir + ritonavir 400+ 100 mg dos veces al día durante 9,5 días en voluntarios sanos dio lugar a concentraciones mínimas iniciales de Bosentan aproximadamente 48 veces superiores a las determinadas cuando se administró sólo Bosentan. En el día 9, las concentraciones plasmáticas de Bosentan fueron aproximadamente 5 veces superiores a las observadas cuando se administró sólo Bosentan. Con mucha probabilidad esta interacción se deba a la inhibición, producida por el ritonavir, sobre la captación mediada por proteína en el hepatocito y sobre el CYP3A4, con la consiguiente reducción del aclaramiento de Bosentan. Se debe valorar la tolerabilidad del paciente a Bosentan cuando se administre concomitantemente a lopinavir + ritonavir u otro inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir.

Tras la coadministración de Bosentan durante 9.5 días, la exposición plasmática a lopinavir y ritonavir disminuyó a niveles clínicamente no significativos (aproximadamente un 14% y 17%, respectivamente). Sin embargo, puede que no se alcanzase la inducción plena por Bosentan por lo que no puede excluirse una disminución adicional de los inhibidores de la proteasa. Se recomienda una valoración adecuada del tratamiento del VIH. Es de esperar un efecto similar sobre otros inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir.

Debido a la falta de datos no se puede establecer ninguna recomendación específica con respecto a otros agentes antiretrovirales. Debe enfatizarse que debido a la elevada hepatotoxicidad de Nevirapina, que podría sumarse a la toxicidad hepática de Bosentan, no se recomienda esta combinación.

La administración concomitante de Bosentan, a dosis de 125 mg dos veces al día durante 7 días, con una dosis única de un anticonceptivo oral que contenía 1 mg de noretisterona y 35 microgramos de etinilestradiol provocó una disminución en el AUC de noretisterona y de etinilestradiol en un 14% y 31%, respectivamente. Sin embargo, la disminución en la exposición fue de un 56% y 66%, respectivamente, en algunos sujetos. Por ello, los tratamientos anticonceptivos hormonales en monoterapia, con independencia de la vía de administración (esto es, formas orales, inyectables, transdérmicas o implantables), no se consideran métodos anticonceptivos seguros.

La administración simultánea de Bosentan a dosis de 500 mg dos veces al día durante 6 días, redujo las concentraciones plasmáticas de S-warfarina (un sustrato del CYP2C9) y de R-warfarina (un sustrato del CYP3A4) en un 29% y 38%,







## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

respectivamente. La experiencia clínica de administración concomitante de Bosentan con Warfarina en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, no produjo cambios clínicos relevantes en el INR (Cociente Normalizado Internacional) o en las dosis de warfarina (valores basales versus finales en los estudios clínicos). Asimismo, la frecuencia de cambios en la dosis de warfarina durante los estudios debidos a cambios en el INR, o a consecuencia de reacciones adversas fue similar entre los pacientes tratados con Bosentan y placebo. No es necesario ajustar la dosis de warfarina u otros anticoagulantes orales similares cuando se inicia el tratamiento con Bosentan, si bien se recomienda intensificar el control de los valores del INR, especialmente durante la introducción de Bosentan y el periodo de incremento de dosis.

La administración simultánea de 125 mg de Bosentan, dos veces al día, durante 5 días redujo las concentraciones plasmáticas de simvastatina (un sustrato del CYP3A4) y de su metabolito activo, el  $\beta$ -hidroxiácido, en un 34% y 46%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de Bosentan no se vieron afectadas por la administración concomitante de simvastatina. Debe valorarse realizar un control de los niveles de colesterol con el consiguiente ajuste de la dosis.

La administración simultánea durante 6 días de 62,5 mg de Bosentan, dos veces al día, y ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, produjo en un aumento de aproximadamente dos veces en las concentraciones plasmáticas de Bosentan. No es necesario ajustar la dosis de Bosentan. Aunque no se ha demostrado mediante estudios in vivo, se esperan aumentos similares en las concentraciones plasmáticas de Bosentan con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como itraconazol o ritonavir). No obstante, cuando Bosentan se combina con un inhibidor del CYP3A4, los pacientes con metabolismo disminuido a nivel del CYP2C9 tienen el riesgo de presentar un aumento aún mayor en la concentración plasmática de Bosentan, lo que puede dar lugar a efectos adversos nocivos.

Los datos (de carácter limitado) obtenidos en un estudio (AC-052-356, BREATHE-3) en el que 10 pacientes pediátricos recibieron, de forma combinada, Bosentan y epoprostenol muestran que, tanto tras la administración de dosis única como de dosis múltiples, los valores de C<sub>max</sub> y AUC de Bosentan fueron similares en pacientes con o sin infusión continua de epoprostenol.

La administración concomitante de 125 mg de Bosentan dos veces al día (en estado estacionario) y 80 mg de sildenafil tres veces al día (en estado estacionario), a voluntarios sanos durante 6 días, dio lugar a un descenso del 63% en el AUC de sildenafil y a un aumento del 50% en el AUC de Bosentan. Se recomienda precaución en el caso de administración concomitante.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

La administración concomitante, durante 7 días, de 500 mg de Bosentan, dos veces al día, y digoxina produjo una disminución en el AUC, C<sub>máx</sub> y C<sub>min</sub> de digoxina en un 12%, 9% y 23%, respectivamente. El mecanismo de esta interacción puede ser la inducción de la P- glicoproteína. Es poco probable que esta interacción tenga relevancia clínica.

### 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 8.1. Generales

La eficacia de Bosentan no ha sido establecida en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave.

Deberá considerarse el cambio a un tratamiento que esté recomendado en la fase grave de la enfermedad, si empeora la condición clínica.

No se ha establecido el balance beneficio /riesgo de Bosentan en pacientes en clase funcional I de la OMS para la hipertensión arterial pulmonar.

El tratamiento con Bosentan sólo deberá iniciarse si la presión arterial sistólica sistémica es superior a 85 mmHg.

En pacientes con deterioro hepático, deben realizarse periódicamente controles hematológicos y de funcionalismo hepático.

Control de niveles de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento, mensualmente durante los primeros 4 meses, y trimestralmente a partir de entonces.

En mujeres en edad fértil, se debe recomendar la utilización de métodos anticonceptivos fiables y el resultado del test de embarazo previo al tratamiento debe ser negativo.

Se deberá descartar enfermedad veno-oclusiva pulmonar asociada en aquellos pacientes con HAP que presenten signos de edema pulmonar durante el tratamiento con Bosentan. Se recomienda vigilar la aparición de signos de retención de líquidos (ej. aumento de peso).

#### 8.2. Embarazo

Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductora (teratogénesis, embriotoxicidad). No hay datos fiables sobre el uso de Bosentan en mujeres embarazadas. El riesgo potencial para el ser humano sigue siendo desconocido.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

#### 8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.





## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes  
Insuficiencia hepática de moderada a grave, es decir, Child-Pugh clase B o C.  
Valores basales de aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad.  
Empleo concomitante de ciclosporina A.  
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.  
Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

Se ha administrado Bosentan en dosis única de hasta 2.400 mg a voluntarios sanos y de hasta 2000 mg/día durante 2 meses a pacientes con otra enfermedad distinta a la hipertensión pulmonar. La reacción adversa más común fue cefalea de intensidad leve a moderada.

La sobredosis masiva puede provocar una hipotensión marcada que requerirá soporte cardiovascular activo. En el período post-comercialización se ha notificado la toma de una sobredosis de 10.000 mg de Bosentan por un paciente adolescente varón. El paciente presentó síntomas de náuseas, vómitos, hipotensión, mareos, sudoración y visión borrosa, recuperándose completamente durante las primeras 24 horas con soporte de presión sanguínea.

### 10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte  
Bosentan no se elimina a través de la diálisis.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.  
En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento  
Manténgase fuera del alcance de los niños.  
No exceda la dosis prescrita.  
Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

### CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno **Bolivariano**  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

