



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

BOSENTAN

## 2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Sistema cardiovascular. Otros antihipertensivos. Antihipertensivos para la hipertensión arterial pulmonar.

**Código ATC:** C02KX01.

### 3.1. Farmacodinamia

#### Mecanismo de acción

Bosentán es un antagonista dual de los receptores de la endotelina (ERA) con afinidad por los receptores de endotelina A y B (ETA y ETB). Bosentán 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.

Bosentán 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). Bosentán es un antagonista específico de los receptores ET y no se une a otros receptores.

### 3.2. Farmacocinética

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



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

En adultos sanos, bosentán 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,  $C_{máx}$  y AUC aumentan menos que en proporción a la dosis.

No se disponen de datos farmacocinéticos para bosentán en niños con esta enfermedad.

### **Absorción**

En voluntarios sanos, la biodisponibilidad absoluta de bosentán 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**

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

Tras una dosis intravenosa de 250 mg se determinó un volumen de distribución ( $V_{ss}$ ) 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 ( $t_{1/2}$ ) es de 5,4 horas.

Después de la administración de dosis múltiples, las concentraciones plasmáticas de bosentán 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.

Bosentán 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.

Bosentán 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.

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



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

Un estudio de carcinogénesis 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 bosentán 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 bosentán fueron negativas.

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

Se desconoce el efecto de bosentán sobre la función mitocondrial.

Bosentán 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 bosentán 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



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 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 bosentán 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. POSOLOGÍA

### 5.1. Dosis

#### Adultos

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

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

#### Niños y adolescentes

Cuando se utiliza en niños con HAP a partir de 1 año de edad, la dosis recomendada inicial y de mantenimiento es de 2 mg/kg por la mañana y por la noche.

### 5.2. Dosis máxima

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

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

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



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Insuficiencia hepática**

Bosentán 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).

Durante el tratamiento con bosentán su médico le programará análisis sanguíneos regulares para controlar los cambios en su función hepática.

### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

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

### **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

No hay datos sobre la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años de edad.

## **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 bosentán, después de la interrupción del tratamiento.

## **6. REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) 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 de la sangre y del sistema 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 del sistema inmunológico**

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

Raras: Anafilaxis, angioedema.

### **Trastornos del sistema nervioso**



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Muy frecuentes: Cefalea.

## **Trastornos oculares**

Frecuencia no conocida: Visión borrosa.

## **Trastornos cardíacos**

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

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

Frecuentes: Congestión nasal

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

## **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Náusea, vómitos, 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 de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Eritema.

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

Muy frecuentes: Edema, retención de líquidos.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: [www.inhrr.gob.ve](http://www.inhrr.gob.ve).

## **7. INTERACCIONES**

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

Bosentán 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 bosentán simultáneamente. Debe considerarse la posibilidad de que se produzca una alteración de la eficacia de

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos. Caracas - República Bolivariana de Venezuela. Cód. Postal 1041.

Teléfono: (+58) 212-2191622. Portal Web <http://www.inhrr.gob.ve>. RIF: G-20000-101-1



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 bosentán.

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

### Fluconazol

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 bosentán. 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 bosentán.

### Ciclosporina A

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

El mecanismo de esta interacción muy probablemente sea la inhibición por la ciclosporina de la entrada de bosentán 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 bosentán.

### Tacrolimus y sirolimus

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

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



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

reacciones adversas relacionadas con bosentán, así como los niveles de tacrolimus y sirolimus en sangre.

### Glibenclamida

La administración simultánea de 125 mg de bosentán 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 bosentán 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 bosentán 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.

### Rifampicina

La administración concomitante de bosentán, rifampicina, un potente inductor del CYP2C9 y CYP3A4, produce un descenso en las concentraciones plasmáticas de bosentán de un 58%; esta disminución podría alcanzar casi el 90% en algún caso. En consecuencia, es previsible que el efecto de bosentán se vea significativamente reducido cuando se administra concomitantemente con rifampicina. El uso concomitante de rifampicina y bosentán 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 bosentán. No es posible excluir una reducción clínicamente significativa de la eficacia.

### Lopinavir - ritonavir (y otros inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir)

La administración simultánea de 62,5 mg dos veces al día y lopinavir-ritonavir, 400/ 100 mg, respectivamente, dos veces al día durante 9,5 días en voluntarios sanos dio lugar a concentraciones mínimas iniciales de bosentán aproximadamente 48 veces superiores a las determinadas cuando se administró sólo bosentán. En el día 9, las concentraciones plasmáticas de bosentán fueron aproximadamente 5 veces superiores a las observadas cuando se administró sólo bosentán. 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 bosentán. Se debe valorar la tolerabilidad del paciente a bosentán cuando se administre concomitantemente a lopinavir - ritonavir u otro inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir.

Tras la coadministración de bosentán durante 9,5 días, la exposición plasmática a lopinavir y ritonavir disminuyó a niveles clínicamente no significativos



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

(aproximadamente un 14% y 17%, respectivamente). Sin embargo, puede que no se alcanzase la inducción plena por bosentán 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 bosentán, no se recomienda esta combinación.

### Anticonceptivo oral

La administración concomitante de bosentán, 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.

### Warfarina

La administración simultánea de bosentán 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%, respectivamente. La experiencia clínica de administración concomitante de bosentán 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 bosentán y placebo. No es necesario ajustar la dosis de warfarina u otros anticoagulantes orales similares cuando se inicia el tratamiento con bosentán, si bien se recomienda intensificar el control de los valores del INR, especialmente durante la introducción de bosentán y el periodo de incremento de dosis.

### Simvastatina

La administración simultánea de 125 mg de bosentán, 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 bosentán no se vieron afectadas por la administración



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

concomitante de simvastatina. Debe valorarse realizar un control de los niveles de colesterol con el consiguiente ajuste de la dosis.

## Ketoconazol

La administración simultánea durante 6 días de 62,5 mg de bosentán, dos veces al día, y ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, produjo en un aumento de aproximadamente dos veces en las concentraciones plasmáticas de bosentán. No es necesario ajustar la dosis de bosentán. Aunque no se ha demostrado mediante estudios *in vivo*, se esperan aumentos similares en las concentraciones plasmáticas de bosentán con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como itraconazol o ritonavir). No obstante, cuando bosentán 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 bosentán, lo que puede dar lugar a efectos adversos nocivos.

## Epoprostenol

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

## Sildenafil

La administración concomitante de 125 mg de bosentán 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 bosentán. Se recomienda precaución en el caso de administración concomitante.

## Digoxina

La administración concomitante, durante 7 días, de 500 mg de bosentán, dos veces al día, y digoxina produjo una disminución en el AUC,  $C_{max}$  y  $C_{min}$  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 bosentán no ha sido establecida en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 bosentán en pacientes en clase funcional I de la OMS para la hipertensión arterial pulmonar.

El tratamiento con bosentán 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 de la prueba 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 bosentán. Se recomienda vigilar la aparición de signos de retención de líquidos (ej. aumento de peso).

Bosentán no está recomendado en pacientes pediátricos con esclerosis sistémica con alteración digital ulcerosa activa.

Si se toma la decisión de retirar bosentán, se debe hacer gradualmente mientras se introduce un tratamiento alternativo.

## **8.2. Embarazo**

Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductora (teratogénesis, embriotoxicidad). No hay datos fiables sobre el uso de bosentán 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. Informe a su médico inmediatamente si está en periodo de lactancia.

## **8.4. Fertilidad**

Antes de iniciar el tratamiento con bosentán en mujeres en edad fértil se debe descartar el embarazo, se les debe aconsejar adecuadamente sobre métodos anticonceptivos fiables y se debe haber comenzado a utilizar un método anticonceptivo seguro. Los pacientes y médicos deben tener en cuenta que, debido a las potenciales interacciones farmacocinéticas, bosentán puede hacer que los tratamientos anticonceptivos hormonales sean ineficaces. Por consiguiente, las mujeres en edad



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

fértil no deben utilizar anticonceptivos hormonales (incluyendo las formas orales, inyectables, transdérmicas o implantables) como único método anticonceptivo, sino que se deberán utilizar métodos adicionales o un método anticonceptivo alternativo que sea fiable. Si existe alguna duda sobre los consejos que se le deben dar a un paciente concreto, se recomienda consultar con un ginecólogo. Debido al posible fallo de los tratamientos anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con bosentán, y teniendo en cuenta el riesgo de que la hipertensión pulmonar empeore gravemente con el embarazo, se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con bosentán para permitir una detección precoz del mismo.

Si es hombre y está tomando bosentán, es posible que este medicamento le disminuya el número de espermatozoides. No se puede descartar que pueda afectarle a una posible paternidad. Hable con su médico si tiene alguna duda o preocupación al respecto.

## **8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios específicos para evaluar el efecto directo de bosentán sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, bosentán puede inducir hipotensión, con síntomas de mareo, visión borrosa o síncope, que podría afectar a la capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas.

## **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 bosentán en dosis única de hasta 2400 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 bosentán por un paciente adolescente varón. El paciente presentó síntomas de náuseas, vómitos, hipotensión, mareos, sudoración y



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

visión borrosa, recuperándose completamente durante las primeras 24 horas con soporte de presión sanguínea.

## **10.2. Tratamiento**

Tratamiento sintomático y de soporte

Bosentán no se elimina a través de la diálisis.

## **11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA**

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: 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.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

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

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

## **12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO**

Abril de 2023