



MECANISMO DE ACCIÓN

01

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. 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. Bosentan compite con la unión de la ET-1 y otros péptidos ET, a ambos receptores ETA y ETB. Bosentan es un antagonista específico de los receptores ET y no se une a otros receptores.

02

INDICACIONES

Está indicado para el tratamiento de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes de clase funcional III de la OMS. Se ha demostrado eficacia en:

- Hipertensión Arterial Pulmonar primaria (idiopática y hereditaria).
- Hipertensión Arterial Pulmonar secundaria a la esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa.
- Hipertensión Arterial Pulmonar asociada a cortocircuitos sistémico pulmonares congénitos y fisiología de Eisenmenger.
- Se han observado mejorías en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar de clase funcional II de la OMS.
- Está indicado para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con Esclerosis Sistémica con alteración digital ulcerosa activa.

POSOLOGÍA

Un comprimido por la mañana y otro por la tarde con o sin comida.

- Dosis inicial 62,5 mg 2 veces al día durante 4 semanas.
- Posteriormente, aumentar hasta la dosis de mantenimiento 125 mg, 2 veces al día.
- En pacientes con peso menor a 40 kg y mayores de 12 años la dosis inicial recomendada y de mantenimiento es de 62,5 mg 2 veces al día.
- Cuando se utiliza en niños a partir de los 2 años de edad, la dosis recomendada inicial y de mantenimiento es de 2 mg/kg por la mañana y por la noche.
- Interrupción del tratamiento: No se ha observado evidencia de efecto rebote. Sin embargo, para evitar la aparición de un posible deterioro clínico contraproducente debido a un potencial efecto rebote, debe considerarse la reducción paulatina de la dosis (reduciendo ésta a la mitad durante 3 a 7 días).

04

AJUSTE DE DOSIS

Insuficiencia hepática	Conducta
- Moderada o grave	Contraindicado
- ALT/AST >3; <5	Reducir dosis o suspender. evaluar reinicio con valores normales
- ALT/AST >5; <8	Suspender. evaluar reinicio con valores normales
- ALT/AST >8	Suspender en forma definitiva
- Síntomas de lesión hepática	Suspender y evaluar continuidad
Insuficiencia renal	No requiere ajuste de dosis. No hay experiencia en hemodiálisis

CONTRAINDICACIONES

05

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática de moderada a grave, es decir, Child-Pugh clase B o C.
- Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad.
- Empleo concomitante de ciclosporina A.
- Embarazo.
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable.

06

INTERACCIONES

Interacción con otros medicamentos Bosentan es un inductor de los isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 del citocromo P450 (CYP). Los datos in vitro también sugieren una inducción del CYP2C19. Bosentan es metabolizado por el CYP2C9 y CYP3A4. La inhibición de estas isoenzimas puede provocar un aumento de la concentración plasmática de Bosentan (ver ketoconazol). Fluconazol y otros inhibidores del CYP2C9 y del CYP3A4.

Droga	Recomendación		
- INHIBIDORES CYP2C9	No se recomienda	- RIFAMPICINA	No asociarlos
- INHIBIDORES CYP3A4	No se recomienda	- CARBAMAZEPINA	No asociarlos
- CICLOSPORINA	Contraindicado	- FENOBARBITAL	No asociarlos
- TACROLIMUS	No asociarlos	- FENITOÍNA	No asociarlos
- SIROLIMUS	No asociarlos	- NEPIRAVINA	No se recomienda
- GLIBENCLAMIDA	Contraindicado	- ANTICONCEPTIVOS HORMONALES	No se recomienda

REACCIONES ADVERSAS

07

Frecuentes:

- Anemia.	- Rubor facial, hipotensión.
- Reacciones de hipersensibilidad (dermatitis, prurito y erupción cutánea).	- Reflujo gastroesofágico, diarrea.
- Cefalea.	- Pruebas anormales de función hepática.
- Síncope.	- Eritema.
- Palpitaciones.	- Edema con retención de líquidos.

08

PRESENTACIÓN



- Bosentan, **62,5 mg**, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.
- Bosentan, **125 mg**, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- 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 (ej., epoprostenol) 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.
- No se ha observado que Bosentan posea un efecto beneficioso en la curación de las úlceras digitales existentes.
- Función hepática La elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa (AST y/o ALT), asociada con Bosentan, es dosis-dependiente. Aunque los datos son limitados, el riesgo de alteraciones de la función hepática también puede aumentar cuando se administran simultáneamente medicamentos que inhiban la bomba exportadora de sales biliares, p.ej., rifampicina, glibenclamida y ciclosporina A. Los valores de las aminotransferasas hepáticas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y a intervalos mensuales durante el tratamiento con Bosentan. Además, los valores de las aminotransferasas deben determinarse 2 semanas después de cualquier aumento en la dosis.
- Concentración de hemoglobina: El tratamiento con Bosentan se ha asociado a una reducción dosis dependiente en la concentración de hemoglobina. Se recomienda determinar la concentración de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento, mensualmente durante los primeros 4 meses, y trimestralmente a partir de entonces. Si se observase un descenso clínicamente significativo en la concentración de hemoglobina, se deben realizar una evaluación e investigación adicionales para determinar la causa y necesidad de tratamiento específico.
- Mujeres en edad fértil: Debido al posible fallo de los tratamientos anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con Bosentan, y teniendo en cuenta el riesgo de que la Hipertensión Pulmonar empeore con el embarazo, así como los efectos teratogénicos observados en animales; el tratamiento con Bosentan no debe iniciarse en mujeres en edad fértil, a menos que utilicen métodos anticonceptivos fiables y el resultado del test de embarazo previo al tratamiento sea negativo. Los anticonceptivos hormonales no pueden ser el único método anticonceptivo durante el tratamiento con Bosentan. Se recomienda realizar tests de embarazo mensualmente, durante el tratamiento. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento.
- Enfermedad pulmonar venoclusiva: Se han comunicado casos de edema pulmonar asociados al uso de vasodilatadores (principalmente prostaciclina) en pacientes con enfermedad venoclusiva pulmonar. Por lo tanto, se deberá valorar la posibilidad de que exista enfermedad venoclusiva pulmonar asociada en aquellos pacientes con HAP que presenten signos de edema pulmonar durante el tratamiento con Bosentan.
- Uso en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar y fallo ventricular izquierdo concomitante: Se recomienda vigilar la aparición de signos de retención de líquidos (ej. aumento de peso), en especial en aquellos pacientes con disfunción sistólica severa. Si esto ocurriera, se recomienda iniciar el tratamiento con diuréticos, o aumentar la dosis de éstos. Se recomienda el tratamiento con diuréticos en aquellos pacientes que, con anterioridad al inicio del tratamiento con Bosentan, presenten evidencia de retención de líquidos.
- Hipertensión Arterial Pulmonar asociada a infección por VIH: Cuando se inicia tratamiento con Bosentan en pacientes que requieren inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, deberá valorarse cuidadosamente la tolerabilidad de Bosentan, especialmente al principio de la fase inicial, en lo relativo a hipotensión y pruebas de función hepática. No puede excluirse a largo plazo un aumento del riesgo de toxicidad hepática y acontecimientos adversos cuando se utiliza Bosentan en combinación con productos medicinales antiretrovirales. Debido a la potencial aparición de interacciones relacionadas con el efecto inductor de Bosentan sobre el CYP450, que podrían afectar a la eficacia del tratamiento antirretroviral, deberá también monitorearse cuidadosamente la infección por VIH en estos pacientes.
- Hipertensión Pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Se observó un aumento en la ventilación minuto y un descenso en la saturación de oxígeno, siendo el acontecimiento adverso más frecuente la disnea, que desaparecía tras discontinuar Bosentan.
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Bosentan puede inducir hipotensión, con síntomas de mareo o síncope, que podría afectar a la capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas.

BIBLIOGRAFÍA:

- Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Lancet. 2001 Oct 6;358(9288):1119-23.
- Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. N Engl J Med. 2002 Mar 21;346(12):896-903.