TECNOFARMA

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
USENTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 125 mg

COMPOSICION:

Cada comprimido recubierto contiene:
Bosentan (como monohidrato) 125 mg
Croscarmelosa sódica, almidón pregelatinizado, povidona, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, estearil fumarato de sodio, behenato de glicerilo, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol, polisorbato, c.s.

INTRODUCCIÓN:

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una arteriopatía progresiva que se caracteriza por vasoconstricción, el remodelado vascular pulmonar y la trombosis in situ.

Hasta mediados de los ´80, el pronóstico para los individuos con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar era sombría, con una mediana de supervivencia de menos de 3 años desde el momento de diagnóstico.

La introducción de las terapias dirigidas a la desregulación de la vasculatura pulmonar, incluyendo medicamentos parenterales, inhalatorios y orales, ha mejorado la supervivencia de la HAP.

Desde el descubrimiento de la endotelina-1 (ET-1) a finales de 1980, la investigación científica de ha establecido que el exceso de síntesis de ET-1 es un factor importante en la patogénesis de la HAP.

La ET-1 es un potente vasoconstrictor y mitógeno, que juega un papel central en la altamente regulada relación entre el músculo liso vascular y el endotelio. Esto llevó al desarrollo de una clase de medicamentos llamados antagonistas del receptor de endotelina (ARE). En 1994 se informó sobre el descubrimiento de un antagonista dual del receptor endotelial, Bosentán.

Bosentán fue aprobado para su uso en el año 2001, convirtiéndose en el primer tratamiento oral aprobado por la FDA para la HAP.[1]

[1] Drug Design, Development and Therapy 2009:3 111–118. **Safety and tolerability of bosentan in the management of pulmonary arterial hypertension**. Kari E Roberts, Ioana R Preston.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Bosentan es el primero de una nueva clase de drogas, los antagonistas de los receptores de endotelina.

Bosentan es un antagonista dual de los receptores de la endotelina (ERA) con afinidad por los receptores de la endotelina A y B (ETa y ETb) pero con una mayor especificidad sobre los receptores ETa.

La endotelina ET-1 es una neurohormona que posee una potente actividad vasoconstrictora y que promueve la fibrosis y la proliferación celular en los tejidos en regeneración.

Las concentraciones de ET1 están elevadas en plasma y en el tejido pulmonar de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar lo que sugiere un rol patogénico en esta enfermedad.

Su indicación en la hipertensión pulmonar arterial disminuye la resistencia vascular, tanto pulmonar como sistémica, dando lugar a un aumento del gasto cardíaco sin aumento de la frecuencia cardíaca.

FARMACOCINÉTICA:

La farmacocinética de bosentan ha sido estudiada principalmente en sujetos sanos. Los datos, de carácter limitado, obtenidos en pacientes, demuestran que la 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_{max} 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_{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 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 los 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 inhibidor significativo sobre los 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 estos isoenzimas.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

En relación con el intervalo estudiado para cada variable, no se espera que la farmacocinética de bosentan en adultos se vea influida de forma relevante por el sexo, peso corporal, raza o edad. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 2 años.

Niños
La farmacocinética en dosis orales únicas y múltiples ha sido estudiada en pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar cuya dosis se había ajustado de acuerdo con el peso corporal. La exposición a bosentan disminuyó con el tiempo en concordancia con las conocidas propiedades auto-inductoras enzimáticas de bosentan. Los valores medios de AUC (CV%) de bosentan en

pacientes pediátricos tratados con dosis de 31,25; 62,5 ó 125 mg dos veces al día fueron de 3496 (49), 5428 (79) y 6124 (27) ng·h/mL, respectivamente, y fueron menores que el valor de 8149 (47) ng·h/ml observado en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar que recibieron dosis de 125 mg dos veces al día. En el estado estacionario, la exposición sistémica en pacientes pediátricos con pesos entre 10 y 20 kg, 20 y 40 kg y más de 40 kg fue del 43%, 67% y 75% de la observada en pacientes adultos, respectivamente.

En un segundo estudio farmacocinético, 36 pacientes pediátricos con edades entre 2 y11 años y HAP fueron tratados con 2 y 4 mg/kg dos veces al día con el comprimido dispersable. No se observó proporcionalidad de dosis. Las concentraciones plasmáticas de bosentan en estado estacionario fueron similares a las dosis orales de 2 y 4 mg/kg.

El AUC_{τ} fue de 3,577 ng·h/mL para 2 mg/kg dos veces al día y 3,371 ng·h/mL para 4 mg/kg dos veces al día. La exposición media a bosentan en pacientes pediátricos fue casi la mitad de la exposición en pacientes adultos con la dosis de mantenimiento de 125 mg dos veces al día, aunque mostró un gran solapamiento con la exposición en adultos. En base a los hallazgos de los estudios, parece que la exposición a bosentan alcanza una meseta a dosis inferiores en pacientes pediátricos que en adultos, y que las dosis superiores a 2 mg/kg dos veces al día no resultarán en una mayor exposición a bosentan en pacientes pediátricos.

Se desconocen las consecuencias de estos hallazgos, en relación con la hepatotoxicidad. El sexo y el uso concomitante de epoprostenol intravenoso no tuvieron un efecto significativo sobre la farmacocinética de bosentan.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) no se observaron cambios relevantes en la farmacocinética. En el estado estacionario el AUC de bosentan y el AUC del metabolito activo, Ro 48-5033, fueron un 9% y un 33% más altos, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática leve comparados con los valores observados en voluntarios sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de bosentan en pacientes con insuficiencia hepática clase B o C de Child-Pugh por lo que Bosentan está contraindicado en esta población.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15–30 mL/min), las concentraciones plasmáticas de bosentan disminuyeron en aproximadamente un 10%. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de bosentan fueron aproximadamente dos veces superiores en estos pacientes en comparación con los valores en voluntarios con función renal normal.

No se requiere de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se tiene experiencia clínica específica en pacientes sometidos a diálisis. Dadas las

propiedades fisicoquímicas y el alto nivel de fijación a proteínas, no se espera que bosentan sea eliminado de la circulación de forma significativa mediante diálisis.

INDICACIONES:

Tratamiento de la 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:

- HAP primaria (idiopática y hereditaria).
- HAP secundaria a la esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa.
- HAP asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos y fisiología de Eisenmenger.

También se han observado mejorías en pacientes de clase funcional II de la OMS.

Bosentan también está indicado para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica con alteración digital ulcerosa activa.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO 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.

Hipertensión arterial pulmonar:

El tratamiento sólo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

En pacientes adultos, el tratamiento con Bosentan se iniciará a dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces la dosis a 125 mg, dos veces al día (dosis de mantenimiento).

En pacientes pediátricos a partir de los 2 años, no se ha definido la dosis de mantenimiento óptima en estudios controlados. No obstante, los datos farmacocinéticos pediátricos han mostrado que las concentraciones plasmáticas de bosentan en niños fueron, de media, inferiores que en pacientes adultos y no aumentaron al elevar la dosis de Bosentan por encima de los 2 mg/kg de peso corporal dos veces al día. En base a estos resultados farmacocinéticos, es poco probable que una dosis superior sea más eficaz, y no se puede excluir formalmente el aumento de la tasa de efectos adversos en niños si se aumenta la dosis. No se ha realizado ningún ensayo clínico para comparar la relación

eficacia/seguridad de 2 mg/kg a 4 mg/kg de peso corporal dos veces al día en niños.

Solo hay experiencia clínica limitada en pacientes pediátricos por debajo de los 2 años.

En el caso de deterioro clínico (por ejemplo reducción de al menos un 10 % en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos en comparación con la determinación previa al tratamiento) pese al tratamiento con Bosentan durante al menos 8 semanas (por lo menos cuatro semanas con dosis de mantenimiento), deben considerarse el empleo de tratamientos alternativos. No obstante, algunos pacientes que no respondan al tratamiento con Bosentan después de 8 semanas, pueden responder de manera favorable después de 4 a 8 semanas adicionales de tratamiento.

En el caso de empeoramiento clínico tardío pese al tratamiento con Bosentan (es decir, después de varios meses de tratamiento), este tratamiento deberá ser evaluado de nuevo. Ciertos pacientes que no responden bien a 125 mg de Bosentan dos veces al día pueden mejorar ligeramente su capacidad de ejercicio cuando la dosis se aumenta a 250 mg dos veces al día. Deberá realizarse una cuidadosa evaluación del balance beneficio /riesgo, teniendo en cuenta que la toxicidad hepática es dosis-dependiente.

Interrupción del tratamiento:
La experiencia en relación con la interrupción brusca de Bosentan es limitada. 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). Se recomienda intensificar la vigilancia durante el periodo de interrupción.

Si se decide retirar el tratamiento con Bosentan, debe hacerse de manera paulatina mientras se introduce un tratamiento alternativo.

Esclerosis Sistémica con afectación digital ulcerosa activa:

El tratamiento sólo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la esclerosis sistémica.

El tratamiento con Bosentan se iniciará a dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces la dosis a 125 mg, dos veces al día.

La experiencia en ensayos clínicos controlados para esta indicación se limita a 6 meses.

La respuesta al tratamiento y la necesidad de terapia continuada deberá ser re-evaluada regularmente. Deberá realizarse una adecuada evaluación de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la toxicidad hepática de Bosentan.

No hay datos sobre la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años. No hay datos farmacocinéticos disponibles para Bosentan en niños con esta enfermedad.

Poblaciones especiales

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

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

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

CONTRAINDICACIONES:

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 confiable.

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. Dicha elevación puede deberse en parte a la inhibición competitiva de la eliminación de las sales biliares de los hepatocitos, aunque otros mecanismos, que no han sido claramente establecidos, estén probablemente también involucrados en la aparición de esta alteración de la función hepática. No se descartan la acumulación de bosentan en los hepatocitos, con la consiguiente citólisis que puede provocar daño hepático grave, o un mecanismo inmunológico. 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, por ejemplo, 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.

Recomendaciones en caso de elevaciones de la ALT / AST

Valores ALT/AST	Recomendaciones para el tratamiento y la monitorización
> 3 y ≤ 5 × ULN	Confirmar mediante nueva analítica. Si se confirma, se debe decidir caso a caso si continuar Bosentan, posiblemente a una dosis reducida, o suspender la administración de Bosentan. Seguir controlando los valores de las aminotransferasas por lo menos cada 2 semanas. Si los valores de las aminotransferasas regresan a los valores previos al tratamiento, considerar si continuar o reiniciar el tratamiento con Bosentan, según las condiciones descritas más abajo.
> 5 y ≤ 8 × ULN	Confirmar mediante nuevos análisis. Si se confirma, interrumpir el tratamiento, y controlar los valores de las aminotransferasas por lo menos cada 2 semanas. Si los valores de las aminotransferasas regresan a los valores previos al tratamiento, valorar la reintroducción del tratamiento con Bosentan, según las condiciones descritas más abajo.
> 8 × ULN	Deberá interrumpirse el tratamiento y no se considerará la reintroducción de Bosentan.

ULN = Upper Limit of Normal (Límite superior de la normalidad)

En el caso de aparición de síntomas clínicos asociados de lesión hepática, es decir, náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia, fatiga o aletargamiento inusual, síndrome gripal (artralgia, mialgia, fiebre), ***deberá interrumpirse el tratamiento y no se considerará la reintroducción de Bosentan.***

Reinicio del tratamiento:

El reinicio del tratamiento con Bosentan sólo deberá considerarse si los posibles beneficios del tratamiento con Bosentan superan los riesgos potenciales y si los niveles de las aminotransferasas hepáticas están dentro de los valores previos al tratamiento. Se recomienda pedir consejo a un hepatólogo.

Cuando se reinicie el tratamiento se seguirán las instrucciones detalladas en posología y forma de administración.

Los valores de las aminotransferasas hepáticas deben volver a determinarse en los primeros 3 días tras el reinicio, de nuevo transcurridas otras 2 semanas, y siguiendo las recomendaciones anteriores a partir de entonces.

Concentración de hemoglobina:
En el tratamiento con bosentan se ha observado una discreta reducción dosis dependiente en la concentración de hemoglobina. Los descensos en la concentración de hemoglobina relacionados con bosentan no son progresivos, y se estabilizan después de las primeras 4–12 semanas de tratamiento. 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. En el periodo post comercialización, se han notificado casos de anemia que han requerido transfusión de glóbulos rojos.

Uso en mujeres en edad fértil:
El tratamiento con Bosentan no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil a menos que utilicen un método anticonceptivo confiable y que el resultado de la prueba de embarazo previa al tratamiento sea negativo.

Antes de iniciar el tratamiento con Bosentan en mujeres en edad fértil se debe descartar el embarazo, se les debe aconsejar adecuadamente sobre métodos anticonceptivos confiables y se debe haber comenzado a utilizar un método anticonceptivo seguro. Los pacientes y los médicos prescriptores deben tener en cuenta que, debido a las potenciales interacciones farmacocinéticas, Bosentan puede hacer que los tratamientos anticonceptivos hormonales sean ineficaces. Por consiguiente, las mujeres en edad fértil no deben usar métodos anticonceptivos hormonales (incluidas las formas orales, inyectables, transdérmicas e implantables) como único método anticonceptivo, sino que deberán utilizar otro método adicional o un método anticonceptivo alternativo que sea confiable. 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 Bosentan, 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 Bosentan para permitir una detección precoz del mismo.

Enfermedad pulmonar veno-oclusiva:
Se han comunicado casos de edema pulmonar asociados al uso de vasodilatadores (principalmente prostaciclinas) en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar. Por lo tanto, se deberá valorar la posibilidad de que exista enfermedad venooclusiva pulmonar asociada en aquellos pacientes con HAP que presenten signos de edema pulmonar durante el tratamiento con bosentan. Durante el período post-comercialización se han notificado, de forma infrecuente, algunos casos de edema pulmonar en pacientes tratados con bosentan en los que se sospechó la existencia de enfermedad venooclusiva pulmonar.

Uso en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y fallo ventricular izquierdo concomitante:
No se ha realizado ningún ensayo específico en pacientes con hipertensión pulmonar y disfunción ventricular izquierda. Sin embargo, en un ensayo clínico controlado con placebo, se trataron a 1.611 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (ICC) grave (804 con bosentan y 807 con placebo) durante una media de 1,5 años. En este ensayo se observó un aumento de la incidencia de hospitalización, debida a ICC, durante las primeras 4–8 semanas de tratamiento con bosentan, que pudo deberse a retención de líquidos. En este ensayo, la retención de líquidos se manifestó en un aumento precoz de peso, así como en un descenso de la concentración de hemoglobina y una elevada incidencia de edema en las extremidades inferiores. Al final del ensayo, no se observó ninguna diferencia en el total de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, ni en cuanto a mortalidad, entre los pacientes tratados con bosentan y los tratados con placebo.

Por lo tanto, 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:
La experiencia de ensayos clínicos con Bosentan en pacientes con HAP asociada a infección por el VIH que recibían tratamiento con fármacos antirretrovirales es limitada. Un estudio de interacción entre bosentan y lopinavir+ritonavir en individuos sanos mostró un aumento de la concentración plasmática de bosentan, con máximos niveles durante los primeros 4 días de tratamiento. 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 monitorizarse cuidadosamente la infección por VIH en estos pacientes.

Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):
Se evaluó la seguridad y tolerabilidad de bosentan en un estudio exploratorio, no controlado, de 12 semanas de duración, en 11 pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a EPOC grave (estadío III de la clasificación GOLD). 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.

Uso concomitante con otros medicamentos:

Glibenclamida: Bosentan no debe administrarse de manera concomitante con glibenclamida debido a que existe un mayor riesgo de aumento de las aminotransferasas hepáticas. Debe utilizarse un tratamiento antidiabético alternativo en pacientes en los que esté indicado un tratamiento antidiabético.

Fluconazol: No se recomienda el empleo concomitante de Bosentan con fluconazol. Aunque no se ha estudiado, esta combinación puede producir una importante elevación de las concentraciones de bosentan en plasma.

Rifampicina: No se recomienda la administración concomitante de Bosentan con rifampicina.

Deberá evitarse la administración concomitante de Bosentan con inhibidores del CYP3A4 y CYP2C9.

PRECAUCIONES:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

- Bosentan es un inductor de los 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 estos 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 estos isoenzimas puede provocar un aumento de la concentración plasmática de bosentan (ver ketoconazol). 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.

- *Ciclosporina A:* La administración concomitante de Bosentan y ciclosporina A (un inhibidor de la calcineurina) está contraindicada. De hecho, cuando se administraron concomitantemente, las concentraciones mínimas iniciales de bosentan fueron aproximadamente unas 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. El mecanismo de esta interacción muy probablemente sea la inhibición por la ciclosporina de la entrada de bosentan en el hepatocito mediada por proteinas transportadoras.
Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina A (un substrato del CYP3A4) disminuyeron aproximadamente un 50%. Esto, muy probablemente, se deba a la inducción del CYP3A4 por bosentan.

- *Tacrolimus, sirolimus*: 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.

- *Glibenclamida:* La administración simultánea de 125 mg de bosentan dos veces

al día durante 5 días, disminuyó las concentraciones plasmáticas de glibenclamida (un substrato 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 este tratamiento concomitante. Tanto la glibenclamida como el bosentan inhiben la bomba exportadora de de sales biliares, lo cual podría explicar la elevación de las aminotransferasas.
En relación con esto, no debe emplearse esta combinación. No se dispone de datos de interacción farmacológica con otras sulfonilureas.

- *Anticonceptivos hormonales:* La administración concomitante de bosentan, a dosis de125 mg dos veces al día durante 7 días, con una dosis única de un anticonceptivo oral que contenía1 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 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%, respectivamente. La experiencia clínica de administración concomitante de bosentan con warfarina en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, no produjo cambios clínicos relevantes en el RIN (Razón Internacional Normalizada) 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 RIN, 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 RIN, especialmente durante la introducción de bosentan y el periodo de incremento de dosis.

- *Simvastatina:* 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 β-hidroxiácido, en un 34% y 46%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de bosentan no se vieron afectadas por la administración concomitante de simvastatina. Debe valorase 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 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.

- *Rifampicina*: En 9 sujetos sanos, la administración concomitante durante 7 días de bosentan, 125 mg dos veces al día y rifampicina, un potente inductor del CYP2C9 y CYP3A4, produjo 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. 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 eficacia.

- *Epoprostenol:* Los datos (de carácter limitado) obtenidos en un estudio 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_{max} y AUC de bosentan fueron similares en pacientes con o sin infusión continua de epoprostenol.

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

- *Digoxina:* La administración concomitante, durante 7 días, de 500 mg de bosentan, 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.

- *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 aclaración de bosentan, Deberá valorarse 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 de 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.

- *Otros agentes antiretrovirales:* 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 nepiravina, que podría sumarse a la toxicidad hepática de bosentan, no se recomienda esta combinación.

Embarazo:

Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductora (teratogénesis, embriotoxicidad). Los datos sobre el uso de Bosentan en mujeres embarazadas son limitados y proceden de unos pocos casos recibidos durante el periodo de uso post-autorización. El riesgo potencial para el ser humano sigue siendo desconocido, por lo que se debe considerar que Bosentan está contraindicado en el embarazo.

Mujeres en edad fértil:
Antes de iniciar el tratamiento con Bosentan 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 los médicos prescriptores deben tener en cuenta que, debido a las potenciales interacciones farmacocinéticas, Bosentan puede hacer que los tratamientos anticonceptivos hormonales sean ineficaces. Por consiguiente, las mujeres en edad fértil no deben usar métodos anticonceptivos hormonales (incluidas las formas orales, inyectables, transdérmicas o implantables) como único método anticonceptivo, sino que deberán utilizar otro método adicional o un método anticonceptivo alternativo que sea confiable. 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 Bosentan, 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 Bosentan para permitir una detección precoz del mismo.

Por consiguiente, las mujeres en edad fértil no deben usar métodos anticonceptivos hormonales (incluidas las formas orales, inyectables, transdérmicas, e implantables) como único método anticonceptivo, sino que deberán utilizar otro método adicional o un método anticonceptivo alternativo que sea fiable.

Lactancia:

Se desconoce si bosentan se excreta en la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Bosentan.

***EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS*:**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Bosentan puede causar mareos, los cuales pueden afectar la capacidad para conducir vehículos o manejar de máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

En 20 ensayos controlados frente a placebo, realizados en diversas indicaciones terapéuticas, se trató a un total de 2486 pacientes con bosentan a dosis diarias entre 100 mg y 2000 mg y a 1838 pacientes con placebo. La duración media del tratamiento fue de 45 semanas. Las reacciones adversas que se comunicaron con mayor frecuencia (afectando al menos a el 1% de los pacientes con bosentan y con una frecuencia al menos un 0,5% más que con placebo) fueron cefalea (11,5% vs. 9,8%), edema/retención de líquidos (13.2% vs. 10.9%), trastornos de la función hepática (10,9% vs. 4,6%) y anemia/disminución de la hemoglobina (9.9% vs. 4.9%).

El tratamiento con bosentan se ha asociado con elevaciones dosis-dependientes de las aminotransferasas hepáticas y descensos en la concentración de hemoglobina.

Las reacciones adversas/efectos indeseables en 20 ensayos con bosentan, controlados con placebo, se clasifican según su frecuencia, de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1,000 a < 1/100); raras (≥ 1/10,000 a < 1/1,000); muy raras (< 1/10,000). La información de la experiencia post-autorización se presenta en

Cursiva, con las categorías de frecuencia basadas en la tasa de notificaciones para bosentan en los 20 ensayos controlados con placebo.

Las categorías de frecuencia no dan cuenta de otros factores, incluyendo la duración variable del estudio, las condiciones preexistentes y las características basales del paciente. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las reacciones adversas entre los datos globales y las indicaciones aprobadas.

Sistema de clasificación de órganos	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia, descenso de la hemoglobina,
	Desconocida[1]	*Anemia o descenso de la hemoglobina que requirió transfusión de hematíes*
	Poco frecuentes	*Trombocitopenia* *Neutropenia, leucopenia*
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (incluida desmatitis, prurito y erupción cutánea)[2]
	Raras	*Anafilaxis y/o angioedema*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea[3]
	Frecuentes	*Síncope*[4]
Trastornos cardiacos	Frecuentes	*Palpitaciones*[4]
Trastornos vasculares	Frecuentes	Rubor facial *Hipotensión*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Enfermedad por reflujo gastroesofágico Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Prueba anormal de función hepática
	Poco frecuentes	*Elevaciones de las aminotransferasas asociadas a hepatitis y/o ictericia*
	Raras	*Cirrosis hepática, insuficiencia hepática*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Muy frecuentes	Edema, Retención de líquidos [5] Dolor torácico

administración		

[1] No se puede estimar la frecuencia con los datos disponibles
[2] Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 9,9% de los pacientes con bosentan y el 9,1 de los pacientes con placebo.
[3] Se notificó cefalea en el 11,5% de pacientes con bosentan y en el 9,8% de los pacientes con placebo.
[4] Este tipo de reacciones también pueden ser debidas a una enfermedad subyacente.
[5] Se notificó edema o retención de líquidos en el 13,2% de los pacientes con bosentan y en el 10,9% de los pacientes con placebo.

En el periodo post-comercialización se notificaron casos raros de cirrosis hepática inexplicada tras tratamiento prolongado con Bosentan en pacientes con múltiples comorbilidades y terapias con medicamentos. También se han notificado casos raros de insuficiencia hepática. Estos casos refuerzan la importancia de un cumplimiento estricto del programa de monitorización mensual de la función hepática durante todo el tratamiento con Bosentan.

Estudios no controlados en pacientes pediátricos con HAP:
El perfil de seguridad en esta población fue similar al observado en los ensayos pivotales en pacientes adultos con HAP. Los efectos adversos más frecuentes fueron rubor facial (21%), cefalea, pruebas de función hepática anormales (16% cada uno), infecciones (33%) y dolor/molestia abdominal (19%).

Alteraciones analíticas hepáticas:
Durante el desarrollo clínico, las elevaciones dosis-dependientes de las aminotransferasas hepáticas se produjeron generalmente en las 26 primeras semanas de tratamiento, se desarrollaron de manera por lo general paulatina y fueron en su mayoría asintomáticas. En el período post-comercialización, se han notificado casos raros de cirrosis hepática e insuficiencia hepática.

No está claro el mecanismo por el que aparece este efecto adverso. Estos aumentos en las aminotransferasas pueden revertir espontáneamente mientras se continúa el tratamiento con la dosis de mantenimiento de Bosentan, o después de reducir la dosis, aunque puede ser necesaria la interrupción o suspensión del tratamiento.

En 20 ensayos controlados con placebo se observaron elevaciones de los niveles de las aminotransferasas hepáticas de 3 veces el límite superior de la normalidad (ULN) en el 11,2% de los pacientes tratados con bosentan, comparado con el 2,4% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron elevaciones ≥ 8 x ULN en el 3,6% de los pacientes tratados con bosentan y el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Las elevaciones de las aminotransferasas se asociaron con elevación de la bilirrubina (≥ 2 x ULN) sin evidencia de obstrucción biliar en el 0,2% (5 pacientes) con bosentan y el 0,3% (6 pacientes) con placebo.

Hemoglobina:
Se notificó un descenso medio en la concentración de hemoglobina por debajo de 10g/dl desde el período basal hasta la finalización del estudio en el 8,0% de los pacientes tratados con bosentan y del 3,9% en los tratados con placebo.

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO:

Se ha administrado Bosentan 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. El efecto secundario más común fue cefalea de intensidad leve a moderada.

No se tiene experiencia específica acerca de sobredosis con Bosentan por encima de las dosis descritas anteriormente. 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 10000 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.

Bosentan no se elimina a través de la diálisis.