

Bosentac

EVEREX
PHARMACEUTICALS

Bosentan 62,5 mg y 125 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

BOSENTAC 62,5 mg, contiene: Bosentan monohidrato (equivalentes a Bosentan 62,5 mg) 64,5410 mg. Celulosa microcristalina 6,6090 mg. Almidón pregelatinizado 6,2500 mg. Povidona 2,5000 mg. Croscarmelosa sódica 3,4000 mg. Dióxido de silicio coloidal 0,4250 mg. Estearil fumarato de sodio 0,6375 mg. Behenato de glicerilo 0,6375 mg. Opadry blanco 2,4961 mg. Óxido de hierro amarillo 0,0024 mg. Óxido de hierro rojo 0,0015 mg.

BOSENTAC 125 mg, contiene: Bosentan monohidrato (equivalentes a Bosentan 125 mg) 129,0820 mg. Celulosa microcristalina 13,2180 mg. Almidón pregelatinizado 12,5000 mg. Povidona 5,0000 mg. Croscarmelosa sódica 6,8000 mg. Dióxido de silicio coloidal 0,8500 mg. Estearil fumarato de sodio 1,2750 mg. Behenato de glicerilo 1,2750 mg. Opadry blanco 4,992 mg. Óxido de hierro amarillo 0,0050 mg. Óxido de hierro rojo 0,0030 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo pulmonar.

CÓDIGO ATC

C02KX01

INDICACIONES Y USO

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) para mejorar la capacidad de realizar ejercicios y los síntomas en pacientes con 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 con problemas congénitos sistémicos con componente pulmonar y/o la fisiología de Eisenmenger.

BOSENTAC también está indicado para reducir el número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica y alteración digital ulcerosa activa (ver Propiedades Farmacológicas).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Grupo farmacoterapéutico: Otros antihipertensivos, código ATC: C02KX01

MECANISMO DE ACCIÓN: 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 ET-1 están elevadas en plasma y en tejido pulmonar en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar lo que sugiere un rol patógeno en esta enfermedad. Las concentraciones de ET-1 en tejidos y plasma aumentan en varios trastornos cardiovasculares y enfermedades del tejido conectivo, como la hipertensión arterial pulmonar, esclerodermia, falla cardíaca aguda y crónica, isquemia miocárdica, hipertensión sistémica y aterosclerosis, lo que sugiere un papel patogénico de ET-1 en estas enfermedades. En la hipertensión arterial pulmonar y la insuficiencia cardíaca, en ausencia de antagonistas de los receptores de endotelina, la elevación de las concentraciones de ET-1 son fuertemente correlacionadas con la gravedad y el pronóstico de estas enfermedades.

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.

Parámetros farmacocinéticos:

DISTRIBUCIÓN: La unión de Bosentan a las proteínas plasmáticas es > 98%. Se une principalmente a la albúmina. Bosentan no penetra en eritrocitos.

El volumen de distribución (V_{ss}) es de aproximadamente 18 litros.

METABOLISMO Y EXCRECIÓN: Después de una dosis intravenosa única de 250 mg, el aclaramiento fue de 8,2 L/h. La vida media de eliminación (t_{1/2}) es de 5,4 horas.

Tras dosis múltiples, las concentraciones plasmáticas de Bosentan disminuyen gradualmente al 50%-65% de lo observado luego de administración única. Esta disminución probablemente se debe a la autoinducción enzimática del metabolismo hepático. Condiciones de estado estacionario se alcanzan en 3-5 días.

Bosentan es eliminado por el metabolismo de excreción biliar, y luego sufre un metabolismo en el hígado por el citocromo P450, isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4. Menos del 3% de una dosis oral administrada se recupera en la orina.

El metabolismo hepático de Bosentan genera tres metabolitos y sólo uno de ellos es farmacológicamente activo. Este metabolito es excreta en forma inalterada principalmente a través de la bilis.

Bosentan es un inductor de CYP3A4 y CYP2C9 y posiblemente también del CYP2C19 y la P-glicoproteína.

Poblaciones especiales:

PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL: En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Bosentan disminuyen en aproximadamente un 10%. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de Bosentan aumentan alrededor de 2 veces en estos pacientes en comparación con sujetos con función renal normal. Ningún ajuste de dosis es requerido en pacientes con insuficiencia renal. No hay experiencia clínica específica en los pacientes sometidos a diálisis. Dadas las propiedades fisicoquímicas y el alto grado de unión a proteínas, Bosentan no es susceptible de ser eliminado de la circulación por diálisis de forma significativa (ver Posología y forma de administración).

PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA: En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) no hay cambios relevantes en la farmacocinética del medicamento. La farmacocinética de Bosentan no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática clase B o C de Child-Pugh, por lo que está contraindicado en esta población de pacientes.

EDAD: No se han estudiado los efectos de la edad sobre la farmacocinética de Bosentan.

PEDIÁTRICOS: No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes menores de 18 años de edad.

GÉNERO: No se han estudiado los efectos del género sobre la farmacocinética de Bosentan.

RAZA: No se han estudiado las diferencias farmacocinéticas debido a la raza.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes.
- Child-Pugh Clase B o C, es decir, insuficiencia hepática de moderada a grave.
- 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.

EMBARAZO: Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductora (teratógenosis, 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 es potencialmente teratógeno, en el ser humano, y no se debe utilizar durante el embarazo. Las mujeres no deberán quedar embarazadas durante por lo menos 3 meses después de finalizar el tratamiento con Bosentan. Está contraindicado el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con Bosentan y durante por lo menos 3 meses después de finalizado el tratamiento. Bosentan puede neutralizar el efecto de los anticonceptivos hormonales.

ADVERTENCIAS

La eficacia de BOSENTAC no ha sido establecida en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave. BOSENTAC sólo deberá iniciarse si la presión arterial sistólica sistémica es superior a 85 mmHg. BOSENTAC no ha demostrado tener un efecto beneficioso en la cicatrización de las úlceras digitales preexistentes.

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 propablemente 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.

Si la eliminación de las enzimas hepáticas se acompaña de manifestaciones clínicas sintomáticas de daño hepático (náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia o fatiga o aumentos de la bilirrubina mayores de 2 veces lo normal) la medicación debe suspenderse.

Los niveles de aminotransferasas hepáticas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y posteriormente, a intervalos mensuales durante la duración del tratamiento con BOSENTAC. Además, los niveles de aminotransferasa deben determinarse 2 semanas después de cualquier aumento de la dosis.

Si el tratamiento ha sido suspendido, la reintroducción del tratamiento con BOSENTAC sólo deberá considerarse si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos y si los niveles de aminotransferasa están dentro de los valores previos al tratamiento.

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 fiable y que el resultado de la prueba de embarazo previa al tratamiento sea negativo. Se recomienda realizar pruebas de embarazo durante el tratamiento con Bosentan.

Los pacientes y los médicos prescriptores deben ser conscientes de que, debido al potencial de interacciones farmacocinéticas, BOSENTAC puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil no deben usar anticonceptivos hormonales (incluyendo la vía oral, inyectable, transdérmico e implantables) como único método anticonceptivo, sino que debe utilizar un método anticonceptivo adicional.

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 debe realizar una evaluación e investigación adicionales para determinar la causa y necesidad de tratamiento específico.

Enfermedad veno-oclusiva: Se han reportado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclina) cuando se utiliza en pacientes con enfermedad pulmonar veno-oclusiva. En consecuencia, si los signos de edema pulmonar aparecen cuando se administra Bosentan en pacientes con HAP, la posibilidad de asociarlo con enfermedad veno-oclusiva debe ser considerada.

Retención de líquidos: Los pacientes en tratamiento por insuficiencia cardíaca congestiva han agravado su situación clínica debida a aumento de peso y edemas en miembros inferiores que ocurren después del tratamiento con Bosentan durante las primeras 4 a 5 semanas. Estos pacientes necesitan control de líquidos, diuréticos y hospitalización en caso de descompensación grave.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Bosentan es metabolizado por CYP2C9 y CYP3A-4. La inhibición de estas enzimas puede aumentar las concentraciones en plasma de Bosentan (ver Ketoconazol). Bosentan es un inductor de CYP3A4 y CYP2C9, consecuentemente las concentraciones en plasma de drogas metabolizadas por estas dos isoenzimas disminuirá cuando Bosentan sea coadministrado.

Anticonceptivos hormonales: Los anticonceptivos hormonales, incluyendo formas orales, transdermicas e implantables no se deben administrar conjuntamente con Bosentan. Las mujeres deben utilizar un método adicional de anticoncepción no hormonal mientras estén medicadas con Bosentan.

Ciclosporina A: Su administración conjunta con Bosentan produce una disminución en las concentraciones plasmáticas en un 50% y cuando se administraron simultáneamente las concentraciones mínimas iniciales de Bosentan en plasma fueron 30 veces más elevadas que las determinadas después de administrar Bosentan solo.

Agentes hipoglucémicos

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.

Glibenclamida: La administración simultánea de Bosentan disminuye 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 este tratamiento concomitante. Tanto la Glibenclamida como el Bosentan inhiben el mecanismo de eliminación 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.

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 y de R-Warfarina 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 INR (Cociente Internacional Normalizado) o en las dosis de Warfarina (valores basales versus finales en los estudios clínicos). 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.

Simvastatina: La administración simultánea de 125 mg de Bosentan, dos veces al día, durante 5 días reduce 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 ven afectadas por la administración concomitante de Simvastatina. En pacientes que usan esta combinación, debe monitorearse los niveles de colesterol con el consiguiente ajuste de la dosis en caso de ser necesario.

Sildenafil: 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, produjo un descenso del 63% en el AUC de Sildenafil y un aumento del 50% en el AUC de Bosentan. Se recomienda precaución en caso de administración concomitante.

Ketoconazol: La coadministración de Ketoconazol con Bosentan 62,5 mg dos veces al día, producen un aumento en la concentración en plasma de Bosentan de aproximadamente 2 veces; no es necesario un ajuste de la dosis de Bosentan pero un aumento de sus efectos debe ser considerado. Sin embargo, si los pacientes son metabolizadores lentos de los sustratos de la CYP2C9, puede haber un riesgo de un aumento importante en la concentración plasmática de Bosentan, que puede ocasionar efectos adversos importantes.

Digoxina: Bosentan no ha demostrado interacciones farmacocinéticas con Digoxina. Su administración conjunta no produce efectos significativos sobre niveles plasmáticos de Bosentan.

Rifampicina: La administración en sujetos sanos durante 7 días de Bosentan 125 mg dos veces al día con Rifampicina (un potente inductor de CYP2C9 y CYP3A4), redujo las concentraciones plasmáticas de Bosentan en un 58%, y la disminución podría alcanzar casi el 90%. Como resultado, es de esperarse una significativa disminución del efecto del Bosentan cuando se administra conjuntamente con Rifampicina.

No hay datos sobre otros inductores del CYP3A4, tales como Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína y la hierba de San Juan, pero su administración concomitante se espera que conduzca a la reducción de la concentración sistémica de Bosentan.

Epoprostenol: No se han registrado interacciones farmacocinéticas entre Bosentan y Epoprostenol.

Lopinavir + Ritonavir (o Ritonavir y otros inhibidores de la proteasa): La inhibición del transporte de proteínas mediada por absorción en los hepatocitos y del CYP3A4 producida por el Ritonavir, reduce el clearance de Bosentan. Por lo tanto, cuando se administra Bosentan de forma concomitante con Lopinavir + Ritonavir, u otras combinaciones de Ritonavir e inhibidores de la proteasa, la tolerabilidad del paciente al Bosentan debe ser controlada.

La administración concomitante de Bosentan durante 9,5 días, disminuyó la concentración plasmática de Lopinavir y Ritonavir de manera clínicamente no significativa (aproximadamente un 14% y 17%, respectivamente). Sin embargo, debido a que la inducción completa del Bosentan puede no haberse alcanzado durante este tiempo, no debe descartarse la interacción y debe realizarse un seguimiento adecuado de la terapia contra el VIH. Efectos similares se esperan con otros inhibidores de la proteasa potenciado con Ritonavir.

Otros agentes antirretrovirales: Si bien no existen recomendaciones concretas con respecto a otros agentes antirretrovirales disponibles debido a la falta de datos. Se hace hincapié en que debido a su hepatotoxicidad, la Nevirapina no debe administrarse en forma conjunta con Bosentan, debido a que la toxicidad hepática puede incrementarse.

EMBARAZO

Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductora (teratogénesis, embriotoxicidad). Los datos sobre el uso de Bosentan en mujeres embarazadas son limitados. El riesgo potencial para el ser humano sigue siendo desconocido, por lo que se debe considerar que Bosentan es potencialmente teratogénico, en el ser humano, y no se debe utilizar durante el embarazo. Las mujeres no deberán quedar embarazadas durante por lo menos 3 meses después de finalizar el tratamiento con Bosentan. Está contraindicado el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con Bosentan y durante por lo menos 3 meses después de finalizado el tratamiento. Bosentan puede neutralizar el efecto de los anticonceptivos hormonales. Así pues, las mujeres en edad fértil no deberán usar anticonceptivos hormonales (incluidas las formas orales, inyectables, transdérmicas e implantables) como único método anticonceptivo, sino que deberán emplear otro método adicional o alternativo fiable de anticoncepción. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Bosentan.

Las mujeres que queden embarazadas mientras reciban tratamiento con Bosentan deben ser informadas de los posibles riesgos para el feto.

FDA Embarazo Categoría X.

Uso durante la lactancia: Se desconoce si Bosentan se excreta en la leche humana. Debe aconsejarse a las mujeres en período de lactancia tratadas con Bosentan que interrumpan la lactancia.

REACCIONES ADVERSAS

En estudios publicados, las reacciones adversas medicamentosas reportadas en al menos 1% de los pacientes tratados con Bosentan fueron dolor de cabeza (11,5%), edema / retención de líquidos (13,2%), resultados anormales en pruebas de función del hígado (10,9%) y anemia / descenso de hemoglobina (9,9%).

El tratamiento con Bosentan ha sido asociado con un aumento dosis-dependiente de las transaminasas hepáticas y disminuciones en la concentración de hemoglobina.

Las reacciones adversas / efectos adversos se clasifican de acuerdo a la frecuencia en: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

| CLASIFICACIÓN ÓRGANO-SISTEMA | FRECUENCIA | REACCIONES ADVERSAS |
|---|-----------------|---|
| Sangre y Sistema Linfático | Común | Anemia, disminución de la hemoglobina. |
| | No establecidas | Anemia o disminución de la hemoglobina que requiere transfusión de glóbulos rojos. |
| | Poco común | Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia. |
| Trastorno del Sistema Inmunológico | Común | Hipersensibilidad (incluyendo dermatitis, prurito y rash cutáneo). |
| | Raras | Anafilaxia y/o angioedema. |
| Trastornos del Sistema Nervioso | Muy común | Dolor de cabeza. |
| | Común | Síncope. |
| Trastornos Cardíacos | Común | Taquicardia. |
| Trastornos Vasculares | Común | Embolia, hipotensión. |
| Trastornos Gastrointestinales | Común | Enfermedad de reflujo gastroesofágico, diarrea. |
| Trastornos Hepatobiliares | Muy común | Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática. |
| | Común | Elevaciones en los niveles de las aminotransferasas asociada a hepatitis y/o ictericia. |
| | Raras | Cirrosis hepática, falla hepática. |
| Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo | Común | Eritema. |
| Trastornos generales | Muy común | Edema y retención de líquidos. |

ALTERACIONES DE LOS VALORES DE LABORATORIO

Test de la función hepática: Alanino aminotransferasa (ALT(SGPT)), aspartato aminotransferasa (AST(SSGOT)) Bosentan puede producir un aumento de tres veces el valor normal de ambas enzimas y en un 11% de pacientes se acompaña por un aumento de la bilirrubina. La elevación de las enzimas hepáticas puede producirse tempranamente en el tratamiento, es dosis dependiente y es reversible con la supresión de la medicación.

Test hematológicos: Hematocrito y hemoglobina.

Bosentan causa una disminución dosis dependiente del hematocrito y la hemoglobina. El promedio de la disminución de la hemoglobina es de 0,9 mg/dl y en la mayoría de los casos se presenta dentro de la primeras semanas de tratamiento.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Hipertensión arterial pulmonar: El tratamiento sólo debe ser iniciado bajo supervisión de un profesional con suficiente experiencia. La dosis inicial es de 62,5 mg de BOSENTAC dos veces al día durante 4 semanas. Luego incrementar a una dosis de mantenimiento de 125 mg dos veces al día.

No es necesario el ajuste de dosis con pacientes con insuficiencia renal.

La dosificación en pacientes con moderada insuficiencia hepática debe indicarse con precaución.

En pacientes con insuficiencia hepática grave BOSENTAC se encuentra contraindicado.

USO EN PEDIATRÍA: No hay estudios bien definidos acerca de la dosis óptima de mantenimiento para los pacientes pediátricos de 2 años o más. Sin embargo, datos farmacocinéticos han demostrado que la concentración en plasma de Bosentan en los niños era en promedio más baja que en los pacientes adultos y no se produce aumento al aumentar la dosis de Bosentan por encima de 2 mg de peso corporal / kg dos veces al día. En base a estos resultados farmacocinéticos, se puede ver que dosis más altas es poco probable que sean más eficaces, y una mayor tasa de eventos adversos pueden ser excluidos en los niños pequeños si no se aumenta la dosis. Ningún estudio clínico ha sido realizado a fin de comparar la relación eficacia/seguridad del aumento en la dosis de 2 mg/kg de peso corporal a 4 mg/kg dos veces al día en los niños.

No hay experiencia clínica suficiente acerca del uso de BOSENTAC en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad.

En caso de observarse deterioro clínico (por ejemplo, la disminución de la distancia recorrida en una prueba de caminata de 6 minutos en al menos un 10% en comparación con la medición de pre-tratamiento) a pesar del tratamiento con Bosentan durante al menos 8 semanas (dosis objetivo por lo menos durante 4 semanas), deben considerarse terapias alternativas. Sin embargo, algunos pacientes que no muestran respuesta después de 8 semanas de tratamiento con BOSENTAC pueden responder favorablemente después de otras 4-8 semanas de tratamiento. En el caso de empeoramiento clínico tardío (es decir, después de varios meses de tratamiento), el tratamiento debe ser reevaluado. Algunos pacientes que no responden bien a dosis de 125 mg dos veces al día de BOSENTAC pueden mejorar ligeramente su capacidad de ejercicio cuando la dosis se aumenta a 250 mg dos veces al día. Una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio debe hacerse, teniendo en cuenta que la toxicidad hepática es dependiente de la dosis.

Esclerosis sistémica con alteración digital ulcerosa: El tratamiento sólo debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de la Esclerosis sistémica. El tratamiento con BOSENTAC se iniciará con una dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, con posterior aumento de la dosis de mantenimiento a 125 mg dos veces al día. La respuesta del paciente al tratamiento y la necesidad de terapia continuada deberá ser re-evaluado en forma regular. Una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio debe hacerse, teniendo en cuenta la toxicidad hepática del Bosentan.

No hay datos sobre la seguridad y eficacia del uso de BOSENTAC para esta indicación en pacientes menores de 18 años.

USO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL: No se requiere ajuste de la dosis.

USO EN ANCIANOS: No se requiere ajuste de la dosis.

Los valores de las aminotransferasas hepáticas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y a intervalos mensuales durante el tratamiento con BOSENTAC. Además, los valores de las aminotransferasas deben determinarse 2 semanas después de cualquier aumento de la dosis (Ver recomendaciones en caso de elevaciones ALT/AST).

Recomendaciones en caso de elevaciones de la ALT/AST:

| VALORES ALT/AST | RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO Y LA MONITORIZACIÓN |
|----------------------|--|
| > 3 y \leq 5 x ULN | Confirmar mediante nuevos estudios. Si se confirma, reducir la dosis diaria o suspender 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, considerar si continuar o reiniciar el tratamiento, con Bosentan, según las condiciones descritas más abajo. |
| > 5 y \leq 8 x ULN | Confirmar mediante nuevos estudios. Si se confirma, interrumpir el tratamiento y controlar los valores de las aminotransferasas por lo menos cada dos semanas. Si los valores de las aminotransferasas regresan a los valores previos al tratamiento, valorara la reintroducción del tratamiento con Bosentan, según las condiciones descritas más abajo. |
| > 8 x ULN | Deberá interrumpirse el tratamiento y no se considerará la re-introducción de Bosentan. |

ULN: Límite superior normal.

En 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 re-introducción de Bosentan.

REINICIO DEL TRATAMIENTO

El reinicio del tratamiento con BOSENTAC 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.

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.

PRESENTACIONES

BOSENTAC se suministra como:

Envases conteniendo 30 ó 60 comprimidos recubiertos de 62,5 mg

Envases conteniendo 30 ó 60 comprimidos recubiertos de 125 mg

SOBREDOSIS

No se tiene experiencia específica acerca de sobredosis con Bosentan. La sobredosificación masiva puede provocar una hipotensión marcada que requerirá soporte cardiovascular activo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel. (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel (011) 4941-6191/6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ 4658-7777.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Seguridad en la manipulación y disposición: Los medicamentos sin usar deben devolverse al médico.

CONSERVACIÓN

Conservar en lugar seco, entre 15°C y 30°C, en su estuche original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°: 56883

Directora Técnica: Silvia. A. Manuel - Farmacéutica

EVEREX Argentina S.A.

García de Cossio 6160, CABA, Argentina.

Elaborado en: 25 de Mayo N° 259 - Gualeguay, Provincia de Entre Ríos, Argentina.

Rev. 11-2011

PRMA0079-03

Bosentac
Bosentan 62,5 mg y 125 mg

 **EVEREX**
PHARMACEUTICALS