



Antagonista dual de los receptores de la endotelina A y B. Disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica, lo que da lugar a un incremento del gasto cardiaco sin un aumento de la frecuencia cardiaca.

USO CLÍNICO

Pacientes pediátricos:

- En neonatos, lactantes <1 año: tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (**E: off-label**).
- Lactantes ≥1 año, niños y adolescentes (**A**): tratamiento de la HAP (**A**).
- En niños y adolescentes, para la reducción de las resistencias vasculares pulmonares en el periodo inmediatamente anterior y posterior a una cirugía paliativa de Fontan (**E: off-label**).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

- Neonatos ≥34 semanas de gestación: 1 mg/kg/12 h, incrementando a 2 mg/kg/dosis cada 12 h.
- Lactantes ≥7 meses y lactantes <1 año (datos muy limitados) (de 5 a <10 kg):
 - Inicio durante 4 semanas: 15,6 mg/24 h.
 - Mantenimiento: 15,6 mg/12 h.
- Lactantes ≥1 año de edad y niños hasta 15 años: la dosis recomendada inicial y de mantenimiento es de 2 mg/kg por la mañana y por la noche.
- Adolescentes >15 años y <40 kg: la dosis inicial es 62,5 mg/12 h durante 4 semanas; la dosis de mantenimiento es 125 mg/12 h.

Insuficiencia hepática:

Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a severa Child-Pugh B y C, y en pacientes con transaminasas elevadas >3 veces el límite superior de la normalidad; no es necesario ajustar la dosis en insuficiencia hepática leve.

Insuficiencia renal:

No es necesario un ajuste de dosis, tampoco en pacientes en diálisis.

Preparación:

Usar las medidas apropiadas durante su manipulación para evitar el riesgo de exposición (guantes y mascarillas).

Se pueden preparar dosis de 31,25 mg partiendo del comprimido de 62,5 mg, practicando un corte a la mitad.

Administración:

Con o sin alimentos.

No se recomienda triturar los comprimidos; se disuelven en 5 min en 5-25 ml de agua, y se crea una suspensión. Se podría conseguir así la dosis adecuada para su utilización en prescripciones pediátricas, y cualquier sobrante de la suspensión se debe desechar. No se debería mezclar o disolver bosentán en líquidos con pH ácido, como zumos de frutas, por su baja solubilidad. También se puede preparar fórmula magistral en suspensión oral.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Valores basales de aminotransferasas hepáticas (AST y/o ALT), superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad.
- Insuficiencia hepática de moderada a grave (Child-Pugh clase B o C).
- Empleo concomitante de ciclosporina A.
- Tensión arterial sistólica basal ≤ 85 mmHg.

PRECAUCIONES

- Elevación de las aminotransferasas hepáticas dosis-dependientes: determinar sus valores antes de iniciar el tratamiento, a intervalos mensuales durante el tratamiento y 2 semanas después de cualquier aumento en la dosis. En la ficha técnica figuran las recomendaciones sobre la modificación de dosis o la suspensión del tratamiento en caso de que los valores de ALT/AST sean >3 veces el límite superior de la normalidad. Si aparecen síntomas clínicos sugerentes de afectación hepática (náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia, fatiga o aletargamiento inusual y síndrome gripal), interrumpir el tratamiento y no reintroducir bosentán.
- Reducción de hemoglobina dosis-dependiente: determinar hemoglobina antes de iniciar el tratamiento, a intervalos mensuales durante los primeros 4 meses y posteriormente cada trimestre.
- Enfermedad pulmonar venooclusiva: riesgo de edema pulmonar.
- HAP y fallo ventricular izquierdo concomitante (no será derecho): vigilar la aparición de signos de retención de líquidos; si ocurriese, iniciar tratamiento con diuréticos o aumentar la dosis de estos.
- HAP asociada a infección por VIH: en pacientes que requieren inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, deberá valorarse cuidadosamente la tolerancia en lo relativo a la hipotensión y las pruebas de función hepática, y monitorizar la infección por VIH.

EFECTOS SECUNDARIOS

Se describen solo las reacciones adversas obtenidas en los ensayos clínicos y de los datos de vigilancia poscomercialización muy frecuentes ($\geq 10\%$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en adultos; para el resto, consultar la ficha técnica.

- Trastornos de la sangre y el sistema linfático: anemia y descenso de la hemoglobina.
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad (dermatitis, prurito y

erupción cutánea).

- Trastornos del sistema nervioso: cefalea y síncope.
- Trastornos cardiacos: palpitaciones.
- Trastornos vasculares: rubor facial e hipotensión.
- Trastornos gastrointestinales: enfermedad por reflujo gastroesofágico y diarrea.
- Trastornos hepatobiliares: prueba anormal de función hepática.
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: eritema.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: edema, retención de líquidos y dolor torácico.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Ciclosporina A: la administración concomitante está contraindicada.
- Tacrolimus y sirolimus: no se recomienda el uso concomitante por la posibilidad de incremento de las concentraciones plasmáticas de bosentán y/o reducción en tacrolimus y sirolimus.
- Glibenclamida: no administrarse de manera concomitante por un mayor riesgo de aumento de las aminotransferasas hepáticas.
- Anticonceptivos hormonales: no se consideran seguros en pacientes en tratamiento con bosentán.
- Warfarina: no es necesario ajustar la dosis de warfarina u otros anticoagulantes orales, pero se recomienda intensificar el control de los valores del índice internacional normalizado (INR).
- Simvastatina: valorar el control de los niveles de colesterol y el ajuste de la dosis de simvastatina.
- Inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, fluconazol y ritonavir) e inhibidores del CYP2C9 (voriconazol): riesgo de aumento en la concentración plasmática de bosentán.
- Inductores del CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína): posible reducción de la exposición sistémica a bosentán.
- Sildenafil: precaución en el caso de administración concomitante.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes:

- Núcleo del comprimido: almidón de maíz, almidón pregelatinizado, glicolato sódico de almidón, povidona, dibehenato de glicerol y estearato de magnesio.
- Cubierta pelicular: hipromelosa, triacetato de glicerol, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172) y etilcelulosa.

Conservación: no almacenar los comprimidos a temperatura superior a 30 °C.

La mitad del comprimido de 62,5 mg es estable durante 4 semanas cuando se conserva a temperatura ambiente en frascos de polietileno de alta densidad suministrados por el laboratorio.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid, España [en línea] [consultado el 28/04/2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>.
- Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73:372-82.
- Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, *et al.* Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006;114:48-54.
- Micromedex Healthcare® Series [en línea]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex DRUGDEX® System; 1974-2012 [consultado el 28/04/2021]. Disponible en: www.thomsonhc.com/home/dispatch.
- Mohamed WA, Ismail M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective study of bosentan for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Perinatol.* 2012;32(8):608-13.
- Pediatric drug information. En: UpToDate. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions; 2021 [en línea] [consultado el 21/04/2021]. Disponible en: www.uptodate.com.
- Radicioni M, Bruni A, Camerini P. Combination therapy for life-threatening pulmonary hypertension in a premature infant: first report on bosentan use. *Eur J Pediatr.* 2011;170(8):1075-8.

Fecha de actualización: abril de 2021.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).