

Bosentan



Antagonista dual de los receptores de la endotelina A y B. Disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica, dando lugar a un aumento del gasto cardíaco sin aumento de la frecuencia cardíaca.

USO CLÍNICO

Pacientes pediátricos (E: off-label):

- En neonatos, lactantes, niños y adolescentes: Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP)
- 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.
- Recientemente se ha descrito su uso en un prematuro de 28 semanas de edad gestacional con bolsa rota desde la semana 20 y oligoamnios. Se empleó bosentan como adyuvante al óxido nítrico y al sildenafil oral para tratar la hipoxia refractaria secundaria a hipertensión pulmonar.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Neonatos a término: (datos muy limitados): 1 mg/kg/12h

Lactantes ≥ 7 meses y niños ≥ 2 años (datos muy limitados),

De 5 a <10 kg:

Inicio durante 4 semanas: 15,6 mg/24h

Mantenimiento: 15,6 mg/12h

De 10 a 20 Kg:

Inicio durante 4 semanas: 31,25 mg/24h

Mantenimiento: 31,25 mg/12h

>20 Kg y <40 Kg;

Inicio durante 4 semanas: 31,25 mg/12h

Mantenimiento: 62,5 mg/12h

> 40 Kg.

Inicio durante 4 semanas: 62,5 mg/12h

Mantenimiento: 125 mg/12h

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).

En niños ≥ 2 años, si se quiere dosificar por peso:

Dosis inicial durante 4 semanas 0.75-1 mg/kg/12h (máximo: 62.5 mg/12h)

Dosis de mantenimiento 2 mg/kg/12h (≤ 40 kg máximo 62.5 mg/12h; > 40 kg: máximo: 125mg/12h)

Adolescentes > 12 años y < 40 kg: dosis inicial y de mantenimiento: 62.5 mg/12h

Adolescentes > 12 años y ≥ 40 kg: dosis inicial 62.5 mg/12h durante 4 semanas; dosis de mantenimiento 125 mg/12h.

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 necesario ajuste de dosis, tampoco en pacientes en diálisis.

Preparación: Usar las medidas apropiadas durante su manipulación para evitar el riesgo de exposición (guantes, 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 minutos en 5-25 mL de agua, creando 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 bosentan en líquidos con pH ácido como zumos de frutas por su baja solubilidad.

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.

PRECAUCIONES

- Iniciar sólo si la presión arterial sistólica sistémica es superior a 85 mmHg.

- Elevación de aminotransferasas hepáticas dosis-dependiente: 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 ficha técnica figuran recomendaciones sobre modificación de dosis o suspensión de 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, síndrome gripal) interrumpir el tratamiento y no re-introducir bosentan.
- Reducción de hemoglobina dosis dependiente: determinar hemoglobina antes de iniciar el tratamiento, mensualmente durante los primeros 4 meses, y posteriormente cada trimestre.
- Enfermedad pulmonar veno-oclusiva: riesgo de edema pulmonar.
- Hipertensión arterial pulmonar 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 dosis de éstos.
- Hipertensión arterial pulmonar 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 hipotensión y pruebas de función hepática y monitorizar la infección por VIH.

EFFECTOS SECUNDARIOS

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

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, 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, hipotensión.
- Trastornos gastrointestinales: enfermedad por reflujo gastroesofágico, diarrea.
- Trastornos hepatobiliares: prueba anormal de función hepática.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: edema, retención de líquidos, dolor torácico.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Ciclosporina A: la administración concomitante está contraindicada.

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

PRESENTACIÓN (Nombre comercial)

Tracleer® 62,5 mg comprimidos recubiertos con película. Envase con 56 comprimidos.

Tracleer® 125 mg comprimidos recubiertos con película. Envase con 56 comprimidos.

BIBLIOGRAFÍA

Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Laurer A, Chiossi E, Landzberg M. **Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study.** Circulation 2006; 114: 48-54

Barst, RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, Bingaman D, Nguyen N, Gaitonde M, van Giersbergen PL. **Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension.** Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 372-82

Ficha técnica del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) – [fecha de acceso 08 noviembre 2012]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

UpToDate (Pediatric drug information). [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [fecha de acceso 08 noviembre 2012]. Disponible en: www.uptodate.com

Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson MICROMEDEX DURGDDEX® System. 1974-2012 [fecha de acceso 08 noviembre 2012]. Disponible en: <http://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.

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 la revisión: Febrero 2014)

Sugerencia para citar esta ficha:

Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2012. Bosentan. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>. Consultado en (fecha de la consulta).