Venta bajo receta
Industria argentina

MASICAN®
BOSENTAN 62,5 mg y 125 mg

Comprimidos Recubiertos

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto de ***MASICAN® 62,5 mg*** contiene:
Bosentan (como monohidrato) 62,5 mg, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Povidona, Almidón glicolato de sodio, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Óxido de hierro amarillo.
Cada comprimido recubierto de ***MASICAN® 125 mg*** contiene:
Bosentan (como monohidrato) 125,0 mg, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Povidona, Almidón glicolato de sodio, Estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Óxido de hierro amarillo.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antihipertensivo pulmonar.
Código ATC: C02KX01.

INDICACIONES
MASICAN® está indicado para el tratamiento de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes de clase funcional III de la OMS. Se ha demostrado eficacia en:
• Hipertensión Arterial Pulmonar primaria (idiopática y hereditaria).
• Hipertensión Arterial Pulmonar secundaria a la esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa.
• Hipertensión Arterial Pulmonar asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos y fisiología de Eisenmenger.
También se han observado mejorías en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar de clase funcional II de la OMS (ver ***ACCIÓN FARMACOLÓGICA***).
MASICAN® también está indicado para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con Esclerosis Sistémica con alteración digital ulcerosa activa (ver ***ACCIÓN FARMACOLÓGICA***).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Mecanismo de acción
Bosentan es un antagonista dual de los receptores de la endotelina (ERA) con afinidad por los receptores de endotelina A y B (ET_A y ET_B). Bosentan disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica, dando lugar a un aumento del gasto cardíaco sin aumento de la frecuencia cardíaca.
La endotelina-1 (ET-1), una neurohormona, es uno de los vasoconstrictores más potentes conocidos, y también induce fibrosis, proliferación celular, hipertrofia cardíaca y remodelación, siendo además proinflamatoria. Estos efectos están mediados por la unión de la endotelina a los receptores ET_A y ET_B situados en las células del músculo liso vascular y el endotelio. Las concentraciones de ET-1 en tejidos y plasma aumentan en distintos trastornos cardiovasculares y enfermedades del tejido conectivo, incluidas la Hipertensión Arterial Pulmonar, esclerodermia, insuficiencia cardíaca aguda y crónica, isquemia miocárdica, hipertensión sistémica y ateroesclerosis, lo cual sugiere un papel patogénico de la ET-1 en estas enfermedades. En la Hipertensión Arterial Pulmonar e insuficiencia cardíaca, en ausencia de un antagonista de los receptores de endotelina, las concentraciones elevadas de ET-1 están en estrecha correlación con la gravedad y el pronóstico de estas enfermedades.
Bosentan compite con la unión de la ET-1 y otros péptidos ET, a ambos receptores ET_A y ET_B, con una afinidad ligeramente superior por los receptores ET_A (Ki = 4,1–43 nanomolar) que por los receptores ET_B (KI = 38–730 nanomolar). Bosentan es un antagonista específico de los receptores ET y no se une a otros receptores.
Eficacia clínica
Eficacia en pacientes adultos con Hipertensión Arterial Pulmonar
Se han realizado dos estudios multicéntricos, randomizados, doble ciego, controlados con placebo en 32 y 213 pacientes adultos en clase funcional III-IV de la OMS para la Hipertensión Arterial Pulmonar (hipertensión pulmonar primaria o hipertensión pulmonar secundaria principalmente a esclerodermia), respectivamente. Después de 4 semanas de tratamiento con 62,5 mg de Bosentan dos veces al día, las dosis de mantenimiento estudiadas fueron de 125 mg dos veces al día en el primer estudio y 125 mg dos veces al día o 250 mg dos veces al día en el otro estudio.
Bosentan fue añadido al tratamiento que en ese momento estuviese recibiendo el paciente, y que incluye una combinación de anticoagulantes, vasodilatadores (p.ej., bloqueantes de los canales del calcio), diuréticos, oxígeno y digoxina, pero no epoprostenol. Como control se empleó placebo además del tratamiento del paciente en ese momento.
La variable primaria de eficacia en cada ensayo fue el cambio en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos a las 12 semanas para el primer estudio, y a las 16 semanas para el segundo estudio. En ambos ensayos, el tratamiento con Bosentan se tradujo en aumentos significativos de la capacidad de ejercicio. El aumento, ajustado por placebo, en la distancia recorrida comparada con los valores basales fue de 76 metros (p=0,02; prueba t) y 44 metros (p=0,0002; prueba U de Mann-Whitney) como variable principal de eficacia en cada ensayo, respectivamente. Las diferencias entre los grupos, a los que se administró 125 mg dos veces al día o 250 mg dos veces al día, no fueron estadísticamente significativas, pero se observó una tendencia hacia una mejoría de la capacidad de ejercicio en el grupo tratado con 250 mg dos veces al día.
La mejoría en la distancia recorrida se observó a las 4 semanas de tratamiento, fue claramente evidente a las de 8 semanas de tratamiento, y se mantuvo durante un total de 28 semanas de tratamiento doble ciego en un subconjunto de pacientes.
En un análisis retrospectivo de la respuesta, basado en el cambio en la distancia recorrida, la clase funcional OMS y la disnea de los 95 pacientes aleatorizados a recibir Bosentan 125 mg dos veces al día en los estudios controlados con placebo, se evidenció que a la semana 8, que 66 pacientes habían mejorado, 22 estaban estables y 7 habían empeorado. De los 22 pacientes estables en la semana 8, 6 mejoraron en la semana 12/16 y 4 presentaron un deterioro en comparación con los parámetros basales. De los 7 pacientes que habían empeorado en la semana 8,3 mejoraron en la semana 12/16 y 4 empeoraron respecto a la situación basal.
Sólo se evaluaron parámetros hemodinámicos invasivos en el primer estudio. El tratamiento con Bosentan provocó un aumento significativo del índice cardíaco asociado con una reducción significativa de la presión arterial pulmonar, resistencia vascular pulmonar y presión auricular derecha media.
Se observó una reducción de los síntomas de Hipertensión Arterial Pulmonar con el tratamiento con Bosentan. La valoración de la disnea durante la prueba de la marcha mostró una mejoría en los pacientes tratados con Bosentan. En el segundo estudio, el 92% de los 213 pacientes fueron clasificados en fase basal como clase funcional III de la OMS y el 8% como clase IV. El tratamiento con Bosentan resultó en una mejoría de la clase funcional de la OMS en el 42,4% de los pacientes (30,4% en los tratados con placebo). El cambio global en la clase funcional de la OMS durante ambos estudios fue significativamente superior entre los pacientes tratados con Bosentan comparado con los pacientes tratados con placebo. El tratamiento con Bosentan se asoció a una reducción significativa en la tasa de deterioro clínico a las 28 semanas, comparado con los tratados con placebo (10,7% comparado con 37,1%, respectivamente: p=0,0015).
En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, 185 pacientes con HAP de clase funcional II de la OMS (con media basal en el TM6M de 435 metros) recibieron Bosentan 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas seguido de 125 mg dos veces al día (n=93), o placebo (n=92) durante 6 meses. Los pacientes reclutados eran naïve para el tratamiento de HAP (n=156) o estaban recibiendo una dosis estable de sildenafil (n=29). Las variables coprimarias fueron el porcentaje de cambio respecto al valor basal en las resistencias vasculares pulmonares (RVP) y el cambio respecto al valor basal en la distancia recorrida en el TM6M al 6º mes versus placebo. La siguiente tabla refleja el protocolo de análisis preespecificado.

	RVP (dinas.sec/cm⁵)		Distancia TM6M (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Basal (BL); media (DE)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Cambio respecto BL; media (DE)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Efecto del tratamiento	-22.6%		19	
IC 95%	-34; -10		-4; 42	
Valor de p	< 0,0001		0,0758	

RVP: Resistencias vasculares pulmonares

El tratamiento con Bosentan se asoció con una reducción de la tasa de deterioro clínico, definida como una variable combinada de progresión sintomática, hospitalización por HAP y muerte, comparada con placebo (reducción proporcional del riesgo 77%, IC 95% 20%-94%, p=0,0114). El efecto del tratamiento fue observado mediante la mejoría del componente de progresión sintomática. Hubo una hospitalización relacionada con el empeoramiento de la HAP en el grupo de Bosentan y tres hospitalizaciones en el grupo placebo. Solo se registró un fallecimiento en cada grupo de tratamiento durante el período del estudio a doble ciego de 6 meses, no pudiéndose por lo tanto llegar a ninguna conclusión sobre la supervivencia.
Se obtuvieron datos a largo plazo en la totalidad de los 173 pacientes que fueron tratados con Bosentan en la fase controlada y/o que fueron cambiados de placebo a Bosentan en la fase de extensión abierta de un estudio. La exposición media al tratamiento con Bosentan fue de 3,6 ± 1,8 años (llegando a los 6,1 años), con el 73% de los pacientes tratados durante al menos 3 años y el 62% al menos 4 años. En la fase de extensión abierta los pacientes podían recibir tratamiento adicional para la HAP si era necesario. La mayoría de los pacientes presentaban Hipertensión Arterial Pulmonar idiopática o hereditaria (61%). En conjunto, el 78% de los pacientes se mantuvieron en clase funcional II de la OMS. Los estimados Kaplan-Meier de supervivencia fueron de 90% y 85% a los 3 y 4 años de iniciado el tratamiento, respectivamente. En los mismos puntos temporales, el 88% y el 79% de los pacientes no habían presentado deterioro de la HAP (definido como muerte por cualquier causa, trasplante pulmonar, septostomía auricular o inicio de tratamiento con prostanoide intravenoso o subcutáneo). Se desconoce la contribución relativa del tratamiento previo con placebo durante la fase de doble ciego, así como la de otros tratamientos durante el período de extensión abierta.
En un ensayo prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, los pacientes con HAP de clase funcional III de la OMS y fisiología de Eisenmenger asociada a cardiopatía congénita recibieron Bosentan, 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas seguido de 125 mg dos veces al día durante 12 semanas (n=37, de los que 31 tenían un cortocircuito bidireccional, predominantemente derecha-izquierda). El objetivo principal fue demostrar que Bosentan no empeora la hipoxemia. Tras 16 semanas, Bosentan aumentó la media de saturación de oxígeno en un 1,0% (IC 95%–0,7%; 2,8%) comparado con placebo (n=17 pacientes), demostrando que Bosentan no empeora la hipoxemia. El valor medio de resistencia vascular pulmonar se redujo significativamente en el grupo tratado con Bosentan (el mayor efecto se observó en el subgrupo de pacientes que presentaban cortocircuito intracardíaco bidireccional). Tras 16 semanas, el incremento medio corregido por placebo en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos fue de 53 metros (p=0,0079), reflejando una mejoría de la capacidad de ejercicio. Veintiséis pacientes siguieron recibiendo Bosentan durante las 24 semanas de la fase de extensión abierta del estudio (duración media del tratamiento = 24,4 ± 2,0 semanas), manteniéndose, en general, la eficacia.
En un ensayo abierto, no controlado, en 16 pacientes con HAP asociada a infección por VIH en clase funcional III de la OMS, los pacientes fueron tratados con Bosentan 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, seguido de 125 mg dos veces al día durante las 12 semanas siguientes. Después de 16 semanas de tratamiento se observaron mejorías significativas respecto a la situación basal en la capacidad de ejercicio: el aumento medio de la distancia en la prueba de la marcha de 6 minutos fue de + 91,4 metros con respecto a los 332,6 metros basales de promedio (p < 0,001). No se pueden extraer conclusiones definitivas en relación a los efectos de Bosentan sobre la eficacia de los fármacos antirretrovirales (ver ***ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES***).
No se han realizado ensayos para demostrar los efectos favorables del tratamiento con Bosentan sobre la supervivencia. No obstante, se ha hecho un seguimiento del estado de la totalidad de los 235 pacientes que fueron tratados con Bosentan en los dos estudios pivotales controlados con placebo y/o sus dos extensiones, sin tratamiento control, en fase abierta. La duración media de la exposición a Bosentan fue de 1,9 ± 0,7 años (min: 0,1 años; max: 3,3 años) y la media de seguimiento fue de 2,0 ± 0,6 años. La mayoría de los pacientes estaban diagnosticados de Hipertensión Pulmonar Primaria (72%) y se incluían en la clase funcional III de la OMS (84%). En el conjunto global de esta población, la supervivencia estimada según el método de Kaplan-Meier fue del 93% y 84% para el primer y segundo año desde el inicio del tratamiento con Bosentan, respectivamente. Las estimaciones de supervivencia fueron inferiores en el subgrupo de pacientes con HAP secundaria a esclerosis sistémica. El inicio de tratamiento con epoprostenol puede haber influido en las estimaciones de 43/235 pacientes.
Ensayo en niños con Hipertensión Arterial Pulmonar
Se ha realizado un ensayo en niños con Hipertensión Pulmonar. Bosentan, comprimidos recubiertos fue evaluado en un ensayo abierto, no controlado, en 19 pacientes pediátricos con Hipertensión Arterial Pulmonar (Hipertensión Pulmonar Primaria en 10 pacientes, e Hipertensión Arterial Pulmonar relacionada a cardiopatía congénita en 9). Este estudio se diseñó principalmente como un estudio farmacocinético (ver ***FARMACOCINÉTICA***). Los pacientes fueron divididos en tres grupos de dosis de acuerdo con tres grupos de pesos corporales y recibieron tratamiento durante 12 semanas. La mitad de los pacientes asignados a cada grupo estaba recibiendo ya epoprostenol por vía intravenosa, esta dosis de epopostrenol se mantuvo constante durante todo el estudio. Las edades estaban comprendidas entre 3 y 15 años. En el período basal, los pacientes se hallaban en clase funcional II (n=15; 79%) o III (n=4; 21%) de la OMS.
Se obtuvieron parámetros hemodinámicos en 17 pacientes. El aumento medio del índice cardíaco fue de 0,5 L/min/m², el descenso medio en la presión arterial pulmonar media fue de 8 mm Hg, y el descenso medio en la RVP de 389 dinas·seg·cm^{-5}. Esta mejoría hemodinámica tuvo lugar tanto con el tratamiento simultáneo con epoprostenol como sin él. Los cambios en los parámetros relacionados con la capacidad de ejercicio en la semana 12, en relación con los parámetros basales, fueron muy variables y ninguno fue significativo.
Tratamiento combinado con epoprostenol
La combinación de Bosentan y epoprostenol ha sido investigada en dos ensayos: Un estudio fue aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, en grupos paralelos, en el que se comparó Bosentan con placebo en 33 pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar grave que estaban recibiendo tratamiento con epoprostenol; el otro fue un estudio abierto, no controlado en el que 10 de los 19 pacientes pediátricos recibieron tratamiento concomitante con Bosentan y epoprostenol durante las 12 semanas del estudio. El perfil de seguridad de la combinación no difirió del esperado para cada uno de los fármacos por separado, siendo la combinación bien tolerada tanto en niños como en adultos. No se ha demostrado el beneficio clínico de la combinación.
Esclerosis Sistémica con afectación digital ulcerosa activa
Se han realizado dos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 122 y 190 pacientes adultos con Esclerosis Sistémica con afectación digital ulcerosa activa (tanto úlceras digitales activas como antecedentes de úlceras digitales en el último año), respectivamente. En el segundo estudio, los pacientes debían de tener al menos una úlcera digital de reciente aparición, y entre los dos ensayos un 85% de los pacientes tenían afectación digital ulcerosa activa en condiciones basales. Después de 4 semanas de tratamiento con Bosentan 62,5 mg dos veces al día, la dosis de mantenimiento en ambos ensayos clínicos fue de 125 mg dos veces al día. La duración del tratamiento doble ciego fue de 16 semanas en el primer estudio, y de 24 semanas en el segundo estudio.
Se permitió la administración de tratamientos para la Esclerosis Sistémica y las úlceras digitales si éstos permanecían constantes durante al menos 1 mes antes del inicio del tratamiento y durante el período en que en el ensayo era doble ciego.
La variable principal en ambos estudios fue el número de nuevas úlceras digitales en comparación con la situación basal. En el grupo tratado con Bosentan aparecieron menos úlceras digitales nuevas durante la duración del tratamiento en comparación con placebo. Durante las 16 semanas de tratamiento doble-ciego en el primer ensayo, los pacientes desarrollaron una media de 1,4 nuevas úlceras digitales en el grupo de Bosentan vs 2,7 nuevas úlceras digitales en el grupo placebo (p=0,0042). Durante las 24 semanas de tratamiento doble-ciego en el segundo estudio, las cifras correspondientes fueron de 1,9 vs 2,7 nuevas úlceras digitales, respectivamente (p=0,0351). En ambos estudios los pacientes que recibían Bosentan tuvieron menor probabilidad de desarrollar múltiples nuevas úlceras digitales durante el ensayo, y tardaron más tiempo en desarrollar nuevas úlceras digitales, en comparación con los pacientes que recibían placebo. El efecto de Bosentan en la reducción del número de nuevas úlceras digitales fue más pronunciado en los pacientes con úlceras digitales múltiples.
No se observó ningún efecto de Bosentan en el tiempo hasta la curación de las úlceras digitales en ninguno de los dos ensayos.

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 clearance 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 (Vss) de unos 18 litros.
Biotransformación y eliminación
Después de una dosis intravenosa única de 250 mg, el clearance 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 las enzimas hepáticas involucradas 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 las 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 glicoproteína P. *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 las isoenzimas del CYP ensayados (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Por consiguiente, no se espera que Bosentan aumente las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por estas 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 de Bosentan comprimidos recubiertos fue estudiada en pacientes pediátricos con Hipertensión Arterial Pulmonar cuya dosis se había ajustado de acuerdo con el peso corporal (ver ***ACCIÓN FARMACOLÓGICA***). 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 y 11 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_t 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.
El impacto de insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de Bosentan y de su principal metabolito Ro 48-5033 ha sido investigado en un estudio en el que se incluyeron 5 pacientes con Hipertensión Pulmonar asociada a hipertensión portal e insuficiencia hepática clase B de Child-Pugh y 3 pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar por otras causas con función hepática normal. En los pacientes con insuficiencia hepática clase B de Child-Pugh, el AUC media (IC 95%) de Bosentan en el estado estacionario fue de 360 (212-613) ng.h/ml, es decir, 4,7 veces superior, y el AUC media (IC 95%) del metabolito activo Ro 48-5033 fue de 106 (58,4-192) ng.h/ml, es decir, 12,4 veces superior, que en pacientes con función hepática normal (Bosentan: media [IC 95%] AUC: 76,1 [9,07-638] ng.h/ml; Ro 48-5033: media [IC 95%] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng.h/ml). Aunque el número de pacientes fue limitado y la variabilidad elevada, estos datos indican un marcado incremento de la exposición a Bosentan y a su principal metabolito Ro 48-5033 en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh).
No se ha estudiado la farmacocinética de Bosentan en pacientes con insuficiencia hepática clase C de Child-Pugh. Bosentan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave, es decir clase B o C de Child-Pugh (ver ***CONTRAINDICACIONES***).
Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance 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 (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).
Datos preclínicos sobre seguridad
Un estudio de carcinogénesis a 2 años en ratones mostró una mayor incidencia combinada de carcinomas y adenomas hepatocelulares en machos, pero no en hembras, a concentraciones plasmáticas entre 2 a 4 veces las concentraciones plasmáticas alcanzadas a dosis terapéuticas en el ser humano. En ratas, la administración oral de Bosentan durante 2 años produjo un pequeño aumento significativo en la incidencia combinada de carcinomas y adenomas de células foliculares de tiroides en machos, pero no en hembras, a concentraciones plasmáticas de entre 9 a 14 veces las concentraciones plasmáticas alcanzadas a dosis terapéuticas en el ser humano. Las pruebas de genotoxicidad con Bosentan fueron negativas. En ratas, se observó evidencia de discretas alteraciones hormonales tiroideas inducidas por Bosentan. Sin embargo, no hubo evidencia de que Bosentan afectara la función tiroidea (tiroxina, TSH) en el ser humano.
Se desconoce el efecto de Bosentan sobre la función mitocondrial.
Bosentan ha demostrado ser teratógeno en ratas a niveles plasmáticos superiores a 1,5 veces las concentraciones plasmáticas alcanzadas a las dosis terapéuticas en humanos. Los efectos teratógenos, entre los que se incluyen malformaciones de cabeza, cara y grandes vasos, fueron dosis-dependientes. La similitud del patrón de malformaciones observadas con otros antagonistas de los receptores de la ET, así como en ratones carentes de ET indica un efecto de clase. Deberán adoptarse las precauciones adecuadas en mujeres en edad fértil (ver ***CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS*** *y* ***PRECAUCIONES***).
En estudios de fertilidad en ratas macho y hembra a concentraciones plasmáticas entre 21 y 43 veces, respectivamente, las esperadas a dosis terapéuticas en humanos, no se observaron efectos en el recuento, movilidad y viabilidad de los espermatozoides, ni sobre el apareamiento o fertilidad, así como tampoco se observaron efectos adversos en el desarrollo del embrión previo a la implantación o sobre la implantación.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Modo de administración
Los comprimidos se administrarán por vía oral por la mañana y por la noche, con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos deben tomarse con agua.
Posología
Hipertensión Arterial Pulmonar
El tratamiento sólo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar.
Adultos
En pacientes adultos, el tratamiento con ***MASICAN®*** 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). Se aplican las mismas recomendaciones para el reinicio de ***MASICAN®***, después de la interrupción del tratamiento (ver ***ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES***).
Población pediátrica
En niños, 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 ***MASICAN®*** por encima de los 2 mg/kg de peso corporal dos veces al día (ver ***FARMACOCINÉTICA***). 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 reacciones adversas en niños si se aumenta la dosis. Por consiguiente, cuando se utiliza en niños a partir de los 2 años de edad, la dosis recomendada inicial y de mantenimiento es de 2 mg/kg por la mañana y por la noche. 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.
Sólo hay experiencia clínica limitada en pacientes pediátricos por debajo de los 2 años.
Manejo en caso de deterioro clínico de la HAP
En el caso de deterioro clínico (p.ej. 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 ***MASICAN®*** durante al menos 8 semanas (por lo menos cuatro semanas con dosis de mantenimiento), debe considerarse el empleo de tratamientos alternativos. No obstante, algunos pacientes que no respondan al tratamiento con ***MASICAN®*** 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 a la terapia con ***MASICAN®*** (es decir, después de varios meses de tratamiento), el tratamiento deberá ser reevaluado. Ciertos pacientes que no responden bien a 125 mg de ***MASICAN®*** 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 (ver ***ADVERTENCIAS*** *y* ***ACCIÓN FARMACOLÓGICA***).
Interrupción del tratamiento
La experiencia en relación con la interrupción brusca de ***MASICAN®*** es limitada en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar. 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 período de interrupción.
Si se decide retirar el tratamiento con ***MASICAN®***, 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.
Adultos
El tratamiento con ***MASICAN®*** 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. Se aplican las mismas recomendaciones para el reinicio de ***MASICAN®***, después de la interrupción del tratamiento (ver ***ADVERTENCIAS***).
La experiencia en ensayos clínicos controlados para esta indicación se limita a 6 meses (ver ***ACCIÓN FARMACOLÓGICA***).
La respuesta al tratamiento y la necesidad de terapia continuada deberá ser reevaluada regularmente. Deberá realizarse una adecuada evaluación de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la toxicidad hepática de Bosentan (ver ***ADVERTENCIAS*** *y* ***REACCIONES ADVERSAS***).
Población pediátrica
No hay datos sobre la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años. No hay datos farmacocinéticos disponibles para ***MASICAN®*** en niños con esta enfermedad.
Poblaciones especiales
Pacientes con insuficiencia hepática: ***MASICAN®*** está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver ***CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS*** *y* ***FARMACOCINÉTICA***). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) (ver ***FARMACOCINÉTICA***).
Pacientes con insuficiencia renal : No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes sometidos a diálisis (ver ***FARMACOCINÉTICA***).
Población de edad avanzada: 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 (ver ***FARMACOCINÉTICA***)
• 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 (ver ***ADVERTENCIAS***)
• Empleo concomitante de ciclosporina A (ver **PRECAUCIONES**)
• Embarazo (ver ***ADVERTENCIAS*** *y* ***PRECAUCIONES***)
• Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable (ver ***ADVERTENCIAS*** *y* ***PRECAUCIONES***)

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 (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***).
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. Los cambios en las enzimas hepáticas se producen generalmente durante las primeras 26 primeras semanas del tratamiento (ver ***REACCIONES ADVERSAS***) aunque también podrían presentarse más tarde. 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, p.ej., rifampicina, glibenclamida y ciclosporina A (ver ***CONTRAINDICACIONES*** *y* ***PRECAUCIONES***).

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 monitoreo
> 3 y ≤ 5 × ULN	El resultado debe confirmarse mediante un segundo análisis. Si se confirma, se debe decidir caso a caso si continuar Bosentan, posiblemente a una dosis reducida, o suspender la administración de Bosentan (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***). El control de los valores de las aminotransferasas debe continuar por lo menos cada 2 semanas. Si los valores de las aminotransferasas regresan a los valores previos al tratamiento, se debe considerar si continuar o reiniciar el tratamiento con Bosentan, según las condiciones descritas más abajo.
> 5 y ≤ 8 × ULN	El resultado debe confirmarse mediante un segundo análisis. Si se confirma, se debe 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, se debe considerar el reinicio del tratamiento con Bosentan, según las condiciones descritas más abajo.
> 8 × ULN	Deberá interrumpirse el tratamiento y no se considerará el reinicio de Bosentan.

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 el reinicio 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 MODO 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.**

ULN: Límite superior de la normalidad, por sus siglas en inglés.

Concentración de hemoglobina
El tratamiento con Bosentan se ha asociado a una reducción dosis dependiente en la concentración de hemoglobina (ver ***REACCIONES ADVERSAS***). En los estudios controlados con placebo, los descensos en la concentración de hemoglobina relacionados con Bosentan no fueron progresivos, y se estabilizaron 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 período poscomercialización, se han notificado casos de anemia que han requerido transfusión de glóbulos rojos (ver ***REACCIONES ADVERSAS***)
Mujeres en edad fértil
Debido al posible fallo de los tratamientos anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con Bosentan, y teniendo en cuenta el riesgo de que la Hipertensión Pulmonar empeore con el embarazo, así como los efectos teratogénicos observados en animales:
• El tratamiento con Bosentan no debe iniciarse en mujeres en edad fértil, a menos que utilicen métodos anticonceptivos fiables y el resultado del test de embarazo previo al tratamiento sea negativo.
• Los anticonceptivos hormonales no pueden ser el único método anticonceptivo durante el tratamiento con Bosentan.
• Se recomienda realizar tests de embarazo mensualmente, durante el tratamiento, para detectar de forma precoz el embarazo.
Para más información ver ***PRECAUCIONES.***
Enfermedad pulmonar venoclusiva
Se han comunicado casos de edema pulmonar asociados al uso de vasodilatadores (principalmente prostaciclinas) en pacientes con enfermedad venoclusiva pulmonar. Por lo tanto, se deberá valorar la posibilidad de que exista enfermedad venoclusiva pulmonar asociada en aquellos pacientes con HAP que presenten signos de edema pulmonar durante el tratamiento con Bosentan. Durante el período poscomercialización 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 venoclusiva 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 1611 pacientes con insuficiencia cardíaca 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 cardíaca, 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 (ver ***ACCIÓN FARMACOLÓGICA***). 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 (ver ***PRECAUCIONES***). 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 (ver ***PRECAUCIONES***), que podrían afectar a la eficacia del tratamiento antirretroviral, deberá también monitorearse cuidadosamente la infección por VIH en estos pacientes.
Hipertensión Pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
Se 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.

PRECAUCIONES
Interacción con otros medicamentos
Bosentan es un inductor de los isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 del citocromo P450 (CYP). Los datos *in vitro* también sugieren una inducción del CYP2C19. 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 estas 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 estas 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.
Fluconazol y otros inhibidores del CYP2C9 y del CYP3A4: 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: Está contraindicada la administración concomitante de Bosentan y ciclosporina A (un inhibidor de la calcineurina) (ver ***CONTRAINDICACIONES***). 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 proteínas 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.
G*libenclamida:* 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 glibenclamida como Bosentan inhiben la bomba exportadora de sales biliares, lo cual podría explicar la elevación de las aminotransferasas. No debe emplearse esta combinación. No se dispone de datos de interacción farmacológica con otras sulfonilureas.
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. El uso concomitante de rifampicina y Bosentan no está recomendado. No se dispone de datos acerca de otros inductores del CYP3A4 como, por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e 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.
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 debe a la inhibición, producida por ritonavir, sobre la captación mediada por proteína en el hepatocito y sobre el CYP3A4, con la consiguiente reducción del clearance de Bosentan. Se debe valorar 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 a 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 (ver ***ADVERTENCIAS***)
Otros agentes antirretrovirales: 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.
Anticonceptivos hormonales: La administración concomitante de Bosentan, a dosis de 125 mg dos veces al día durante 7 días, con una dosis única de un anticonceptivo oral que contenía 1 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 (ver ***ADVERTENCIAS*** *y* ***PRECAUCIONES***).
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 INR (Cociente Normalizado Internacional) 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 INR, 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 INR, especialmente durante la introducción de Bosentan y el período 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 considerarse 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.
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 (ver ***ACCIÓN FARMACOLÓGICA***).
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, dio lugar a un descenso del 63% en el AUC de sildenafil 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 glicoproteína P. Es poco probable que esta interacción tenga relevancia clínica.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductora (teratogénesis, embriotoxicidad; ver **Datos preclínicos de seguridad**). No hay datos fiables sobre el uso de Bosentan en mujeres embarazadas. El riesgo potencial para el ser humano sigue siendo desconocido.
Bosentan está contraindicado en el embarazo (ver ***CONTRAINDICACIONES***).
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 (ver ***PRECAUCIONES***). 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 fiable. 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.
Lactancia
Se desconoce si Bosentan se excreta en la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Bosentan.
Fertilidad
Los estudios de fertilidad en ratas no demostraron efectos en los valores del esperma, ni en la fertilidad (ver ***ACCIÓN FARMACOLÓGICA, Datos preclínicos sobre seguridad***).
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No se han realizado estudios específicos para evaluar el efecto directo de Bosentan sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, Bosentan puede inducir hipotensión, con síntomas de mareo o síncope, que podría afectar a la capacidad para conducir vehículos o manejar 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 fueron definidas cómo eventos que ocurren en al menos el 1% de los pacientes con Bosentan y con una frecuencia de al menos un 0,5% más que con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (11,5%), edema/retención de líquidos (13,2%), trastornos de la función hepática (10,9%) y anemia/disminución de la hemoglobina (9,9%).
El tratamiento con Bosentan se ha asociado con elevaciones dosis-dependientes de las aminotransferasas hepáticas y descensos en la concentración de hemoglobina (ver ***ADVERTENCIAS***).
Las reacciones adversas observadas en 20 ensayos controlados con placebo y la experiencia de posmarketing con Bosentan, se clasifican según su frecuencia, de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100); raras (≥ 1/10000 a < 1/1000); muy raras (< 1/10000); desconocidas (la frecuencia no puede ser estimada de los datos disponibles). 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 (Ver ***ADVERTENCIAS***)
	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 dermatitis, prurito y erupción cutánea)[2]
	Raras	Anafilaxis y/o angioedema
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea[3]
	Frecuentes	Síncope[4]
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones[4]
Trastornos vasculares	Frecuentes	Rubor facial, hipotensión[4]
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Prueba anormal de función hepática (ver ***ADVERTENCIAS)***
	Poco frecuentes	Elevaciones de las aminotransferasas asociadas a hepatitis y/o ictericia (ver ***ADVERTENCIAS***)
	Raras	Cirrosis hepática, insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema, Retención de líquidos[5]

[1] Información derivada de la experiencia de posmarketing, la frecuencia basada en el modelo estadístico de datos de ensayos clínicos controlados con placebo.
[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 período poscomercialización 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 monitoreo mensual de la función hepática durante todo el tratamiento con Bosentan (ver ***ADVERTENCIAS***).
Población pediátrica
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. En un estudio (n=19, Bosentan 2 mg/kg dos veces al día; duración del tratamiento 12 semanas) las reacciones adversas más frecuentes fueron rubor facial (21%), cefalea y pruebas de función hepática anormales (16% cada uno). En otro estudio (n=36, Bosentan 2 mg/kg dos veces al día durante 4 semanas seguido de 4 mg/kg dos veces al día; duración del tratamiento 12 semanas) las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones (33%) y el dolor/molestia abdominal (19%). No hubo casos de elevaciones de las enzimas hepáticas en este último estudio.
Alteraciones analíticas
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, por lo general se desarrollaron de manera paulatina y fueron en su mayoría asintomáticas. En el período poscomercialización, 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 (ver ***ADVERTENCIAS***).
En los 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 10 g/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 (ver ***ADVERTENCIAS***).

SOBREDOSIFICACIÓN
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. La reacción adversa más común fue cefalea de intensidad leve a moderada.
La sobredosis masiva puede provocar una hipotensión marcada que requerirá soporte cardiovascular activo. En el período poscomercialización 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. Nota: Bosentan no se elimina a través de la diálisis.

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

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez Tel. 011-4962-2247/ 6666
- Hospital A. Posadas Tel. 011-4658-7777; 4654-6648
- Hospital Juan A. Fernández Tel. 011-4808-2600/2650/2655

CONSERVACIÓN
Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 25°C.

PRESENTACIÓN
MASICAN® 62,5 mg, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 60 ó 120 comprimidos recubiertos.

MASICAN® 125 mg, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 60 ó 120 comprimidos recubiertos.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.979
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Elaborado en: Santa Rosa N° 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Fecha de Emisión: Octubre 2016 9035-1-D/0116