	FICHA TECNICA DE PRODUCTO			F001-PT-003
	PRODUCTO	TABOSEN (BOSENTAN) 125mg TABLETA RECUBIERTA		
	ELABORADO POR: QF. LAURA CATALINA CORTES Analista de Asuntos regulatorios	REVISADO POR: QF. ANDREA MARCELA GARCIA Coordinadora de Asuntos regulatorios y Calidad	APROBADO POR: QF. STEPHANIE ALBORNOZ Director Técnico	
	CÓDIGO FT-TABO125-02	FECHA DE APROBACIÓN 30/09/2021	FECHA DE REVISIÓN 30/09/2024	PÁGINA 1 de 11

1. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO			
Marca (nombre Comercial):	TABOSEN	**Principio activo (componentes principales):**	Bosentan
Concentración:	125mg	**Forma farmacéutica (o cosmética):**	Tableta recubierta
2. INFORMACIÓN REGISTRO SANITARIO			
Número:	INVIMA 2016M-0017040	**Vigencia:**	01/10/2021
Modalidad:	Fabricar y vender	**Titular:**	Xinetix Pharma S.A.S.
Fabricante:	Colompack S.A.	**Importador:**	NA
Clasificación producto:	Medicamento	**Vía de administración:**	Oral
ATC:	C02KX01	**Condición de venta:**	Con fórmula facultativa
Vida útil:	24 meses	**Material de envase:**	Frasco PEAD con tapa push down
Material de empaque:	Caja de cartulina	**Material de embalaje:**	Cartón corrugado
Indicaciones aprobadas (o usos):	Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con diagnóstico de clase funcional tres o cuatro de hipertensión arterial pulmonar idiopática, familiar, asociada a enfermedad del tejido conectivo, cardiopatía congénita, inmunodeficiencia viral y otros fármacos y toxinas en pacientes que no responde adecuadamente a la terapia tradicional. Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con diagnóstico de clase funcional II con enfermedad del tejido conectivo. Úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica.		
Contraindicaciones, precauciones y advertencias:	En pacientes con hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de los componentes de su formulación. En embarazo se debe asegurar durante el tratamiento las medidas que evite el embarazo, pues malformaciones fetales se han informado en animales. Está contraindicado en pacientes con daño hepático		

	moderado o severo. Insuficiencia cardiaca. Su uso requiere realizar pruebas hepáticas previamente y luego cada mes durante el tiempo de su empleo.
Posología y forma de administración:	Según criterio médico. Los comprimidos se administrarán por vía oral por la mañana y por la noche, con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos con película deben tomarse con agua. Se debe advertir a los pacientes que no se traguen el secante que se encuentra en los frascos de polietileno de alta densidad blancos. -Hipertensión arterial pulmonar: El tratamiento solo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la HAP. El envase incluye una Tarjeta de Alerta para el Paciente que contiene información importante de seguridad que los pacientes deben conocer antes y durante el tratamiento con bosentan. Adultos, En pacientes adultos, el tratamiento con bosentan se iniciará a dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces la dosis a 125 mg, dos veces al día (dosis de mantenimiento). Se aplican las mismas recomendaciones para la re-introducción de bosentan, después de la interrupción del tratamiento. Población pediátrica, Los datos farmacocinéticos pediátricos han mostrado que las concentraciones plasmáticas de bosentan en niños con HAP de edades comprendidas entre 1 y 15 años fueron, de media, inferiores que en pacientes adultos y no aumentaron al elevar la dosis de bosentan por encima de los 2 mg/kg de peso corporal ni al aumentar la frecuencia de dosis de dos veces al día a tres veces al día (ver sección 5.2). Un aumento en la dosis o en la frecuencia no supone un beneficio clínico adicional. En base a estos resultados farmacocinéticos, cuando se utiliza en niños con HAP a partir de 1 año de edad, la dosis recomendada inicial y de mantenimiento es de 2 mg/kg por la mañana y por la noche. En neonatos con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), bosentan no ha demostrado beneficio frente al tratamiento estándar. No se puede hacer una recomendación posológica. - 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 bosentan durante al menos 8 semanas (por lo menos cuatro semanas con dosis de mantenimiento), deben considerarse el empleo de tratamientos alternativos. No obstante, algunos pacientes que no respondan al tratamiento con bosentan después de 8 semanas, pueden responder de manera favorable después de 4 a 8 semanas adicionales de tratamiento.

	En el caso de empeoramiento clínico tardío pese al tratamiento con bosentan (es decir, después de varios meses de tratamiento), este tratamiento deberá ser evaluado de nuevo. Ciertos pacientes que no responden bien a 125 mg de bosentan dos veces al día pueden mejorar ligeramente su capacidad de ejercicio cuando la dosis se aumenta a 250 mg dos veces al día. Deberá realizarse una cuidadosa evaluación del balance beneficio /riesgo, teniendo en cuenta que la toxicidad hepática es dosis dependiente. Interrupción del tratamiento, La experiencia en relación con la interrupción brusca de bosentan es limitada en pacientes con HAP. No se ha observado evidencia de efecto rebote agudo. 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 está a la mitad durante 3 a 7 días). Se recomienda intensificar la vigilancia durante el periodo de interrupción. Si se decide retirar el tratamiento con bosentan, debe hacerse de manera paulatina mientras se introduce un tratamiento alternativo. - Esclerosis sistémica con afectación digital ulcerosa activa: El tratamiento solo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la esclerosis sistémica. El envase incluye una Tarjeta de Alerta para el Paciente que contiene información importante de seguridad que los pacientes deben conocer antes y durante el tratamiento con bosentan. Adultos, El tratamiento con bosentan se iniciará a dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces la dosis a 125 mg, dos veces al día. Se aplican las mismas recomendaciones para la re-introducción de bosentan, después de la interrupción del tratamiento. La experiencia en ensayos clínicos controlados para esta indicación se limita a 6 meses. La respuesta al tratamiento y la necesidad de terapia continuada deberá ser re-evaluada regularmente. Deberá realizarse una adecuada evaluación de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la toxicidad hepática de Bosentan. -Población pediátrica: No hay datos sobre la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años. No hay datos farmacocinéticos disponibles para bosentan en niños con esta enfermedad. -Poblaciones especiales: Insuficiencia hepática bosentan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (es decir, Child-Pugh clase A) -Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes sometidos a diálisis. -Edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Condiciones de almacenamiento:	Consérvese a temperaturas inferiores a 30°C en su envase y empaque original. Mantener fuera del alcance de los niños.
Interacciones:	Bosentan es un inductor de las 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. 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: La administración concomitante de bosentan y ciclosporina A (un inhibidor de la calcineurina) está contraindicada. Cuando se administraron concomitantemente, las concentraciones mínimas iniciales de bosentan fueron aproximadamente 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.

-Glibenclamida: La administración simultánea de 125 mg de bosentan dos veces al día durante 5 días, disminuyó las concentraciones plasmáticas de glibenclamida (un substrato del CYP3A4) en un 40%, con una posible disminución significativa del efecto hipoglucemiante. Las concentraciones plasmáticas de bosentan también disminuyeron en un 29%. Además, se observó un mayor riesgo de aumento de las aminotransferasas en pacientes tratados con este tratamiento concomitante. Tanto la glibenclamida como el bosentan inhiben la bomba exportadora de 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 y hierba de San Juan (hipérico), aunque se prevé que su administración concomitante induzca una reducción de la exposición sistémica a bosentan. No es posible excluir una reducción clínicamente significativa de la eficacia.

-Lopinavir+ritonavir (y otros inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir): La administración simultánea de bosentan 125 mg dos veces al día y lopinavir+ritonavir 400+ 100 mg dos veces al día durante 9,5 días en voluntarios sanos dio lugar a concentraciones mínimas iniciales de bosentan aproximadamente 48 veces superiores a las determinadas cuando se administró sólo bosentan. En el día 9, las concentraciones plasmáticas de bosentan fueron aproximadamente 5 veces superiores a las observadas cuando se administró sólo bosentan. Con mucha probabilidad esta interacción se deba a la inhibición,

	producida por el ritonavir, sobre la captación mediada por proteina en el hepatocito y sobre el CYP3A4, con la consiguiente reducción del aclaramiento 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. -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 de125 mg dos veces al día durante 7 días, con una dosis única de un anticonceptivo oral que contenía1 mg de noretisterona y 35 microgramos de etinilestradiol provocó una disminución en el AUC de noretisterona y de etinilestradiol en un 14% y 31%, respectivamente. Sin embargo, la disminución en la exposición fue de un 56% y 66%, respectivamente, en algunos sujetos. Por ello, los tratamientos anticonceptivos hormonales en monoterapia, con independencia de la vía de administración (esto es, formas orales, inyectables, transdérmicas o implantables), no se consideran métodos anticonceptivos seguros. -Warfarina: La administración simultánea de bosentan a dosis de 500 mg dos veces al día durante 6 días, redujo las concentraciones plasmáticas de S-warfarina (un sustrato del CYP2C9) y de Rwarfarina (un sustrato del CYP3A4) en un 29% y 38%, respectivamente. La experiencia clínica de administración concomitante de bosentan con warfarina en pacientes con HAP, 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 periodo de incremento de dosis. -Simvastatina: La administración simultánea de 125 mg de bosentan, dos veces al día, durante 5 días redujo las concentraciones plasmáticas de simvastatina (un sustrato del CYP3A4) y de su metabolito activo, el β-hidroxiácido, en un 34% y 46%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de bosentan no se vieron afectadas por la administración concomitante de simvastatina. Debe valorase realizar un control de los niveles de colesterol con el consiguiente ajuste de la dosis. -Ketoconazol: La administración simultánea durante 6 días de 62,5 mg de bosentan, dos veces al día, y ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, produjo en un aumento de aproximadamente dos veces en las concentraciones plasmáticas de bosentan. No es necesario ajustar la dosis de bosentan. Aunque no se ha demostrado mediante estudios in vivo, se esperan aumentos similares en las concentraciones plasmáticas de bosentan con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como itraconazol o ritonavir). No obstante, cuando bosentan se combina con un inhibidor del CYP3A4, los pacientes con metabolismo disminuido a nivel del CYP2C9 tienen el riesgo de presentar un aumento aún mayor en la concentración plasmática de bosentan, lo que puede dar lugar a efectos adversos nocivos. -Epoprostenol: Los datos (de carácter limitado) obtenidos en un estudio (AC-052-356, BREATHE-3) 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 Cmax y AUC de bosentan fueron similares en pacientes con o sin infusión continua de epoprostenol. -Sildenafilo: La administración concomitante de 125 mg de bosentan dos veces al día (en estado estacionario) y 80 mg de sildenafilo tres veces al día (en estado estacionario), a voluntarios sanos durante 6 días, dio lugar a un descenso del 63% en el AUC de sildenafilo y a un aumento del 50% en el AUC de bosentan. Se recomienda precaución en el caso de administración concomitante. -Tadalafilo: Bosentan (125 mg dos veces al día) redujo la exposición sistémica de tadalafilo (40 mg una vez al día) en un 42% y la Cmax en un 27% tras la administración concomitante de dosis múltiples. Tadalafilo no afectó a la exposición (AUC y Cmax) de bosentan o sus metabolitos. -Digoxina: La administración concomitante, durante 7 días, de 500 mg de bosentan, dos veces al día, y digoxina produjo una disminución en el AUC, Cmax y Cmin de digoxina en un 12%, 9% y 23%,

respectivamente. El mecanismo de esta interacción puede ser la inducción de la P-glicoproteína. Es poco probable que esta interacción tenga relevancia clínica.

-Población pediátrica: Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos.

- Embarazo: Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductora (teratogénesis, embriotoxicidad; ver sección 5.3). 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.

Mujeres en edad fértil: Antes de iniciar el tratamiento con bosentan en mujeres en edad fértil se debe descartar el embarazo, se les debe aconsejar adecuadamente sobre métodos anticonceptivos fiables y se debe haber comenzado a utilizar un método anticonceptivo seguro. Los pacientes y los médicos prescriptores deben tener en cuenta que, debido a las potenciales interacciones farmacocinéticas, bosentan puede hacer que los tratamientos anticonceptivos hormonales sean ineficaces. Por consiguiente, las mujeres en edad fértil no deben usar métodos anticonceptivos hormonales (incluidas las formas orales, inyectables, transdérmicas o implantables) como único método anticonceptivo, sino que deberán utilizar otro método adicional o un método anticonceptivo alternativo que sea 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: Estudios realizados en animales mostraron efectos testiculares. En un ensayo clínico realizado para evaluar el efecto de bosentan en la función testicular en varones con HAP, seis de los 24 pacientes (25%) presentaron un descenso de al menos el 50% de la concentración de espermatozoides en comparación con la concentración basal a los 6 meses de tratamiento con bosentan. En base a estos hallazgos y datos pre-clínicos, no se puede descartar que bosentan tenga un efecto perjudicial en la espermatogénesis de los varones. En niños varones, no se puede descartar un impacto a largo plazo en la fertilidad tras el tratamiento con bosentan.

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 100mg y 2000mg 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. Las reacciones adversas observadas en 20 ensayos controlados con placebo y la experiencia de postmarketing 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 (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); 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. -Muy frecuentes: cefalea, prueba anormal de función hepática, edema, retención de líquidos. -Frecuentes: anemia, descenso de la hemoglobina, reacciones de hipersensibilidad (incluida dermatitis, prurito y erupción cutánea), síncope, palpitaciones; rubor facial; hipotensión, congestión nasal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, diarrea, eritema. -Poco frecuentes: trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, elevaciones de las aminotransferasas asociadas a hepatitis (incluyendo una posible exacerbación de la hepatitis) y/o ictericia. -Raras: anafilaxia y/o angioedema, cirrosis hepática, insuficiencia hepática. -Desconocida: anemia o descenso de la hemoglobina que requirió transfusión de hematíes, visión borrosa. En el periodo postcomercialización se notificaron casos raros de cirrosis hepática inexplicada tras tratamiento prolongado con bosentan en pacientes con múltiples comorbilidades y terapias con medicamentos. También se han notificado casos raros de insuficiencia hepática. Estos casos refuerzan la

	importancia de un cumplimiento estricto del programa de monitorización mensual de la función hepática durante todo el tratamiento con bosentan.
Propiedades Farmacocinéticas y Farmacodinámicas:	Propiedades farmacodinámicas: grupo farmacoterapéutico: otros agentes para la hipertensión. 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 cardiaca. La endotelina-1 (ET-1), una neurohormona, es uno de los vasoconstrictores más potentes conocidos, y también induce fibrosis, proliferación celular, hipertrofia cardiaca 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 HAP, esclerodermia, insuficiencia cardiaca aguda y crónica, isquemia miocárdica, hipertensión sistémica y ateroesclerosis, lo cual sugiere un papel patogénico de la ET-1 en estas enfermedades. En la HAP e insuficiencia cardiaca, en ausencia de un antagonista de los receptores de endotelina, las concentraciones de 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 (K_i = 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. La farmacocinética de bosentan ha sido estudiada principalmente en sujetos sanos. Los datos, de carácter limitado, obtenidos en pacientes, demuestran que la exposición a bosentan en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar es unas 2 veces superior a la observada en sujetos adultos sanos. En adultos sanos, bosentan muestra una farmacocinética dosis- y tiempo-dependiente. El aclaramiento y el volumen de distribución disminuyen con dosis intravenosas crecientes y aumentan con el tiempo. Después de la administración oral, la exposición sistémica es proporcional a la dosis hasta los 500 mg. A dosis orales más elevadas, Cmax 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 250mg se determinó un volumen de distribución (Vss) de unos 18 litros. -Biotransformación y eliminación: después de una dosis intravenosa única de 250mg, el aclaramiento fue de 8,2 L/h. La vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) es de 5,4 horas. Después de la administración de dosis múltiples, las concentraciones plasmáticas de bosentan disminuyen gradualmente al 50%–65% de las observadas después de la administración de dosis únicas. Esta disminución probablemente se debe a la autoinducción de los enzimas hepáticos involucrados en su metabolismo. El equilibrio estacionario se alcanza en un plazo de 3 a 5 días. Bosentan es eliminado por excreción biliar después de su metabolismo hepático por 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 p-glicoproteína. *In vitro*, bosentan inhibe la bomba exportadora de sales biliares en cultivos de hepatocitos. Datos in vitro han demostrado que bosentan no ejerce ningún efecto inhibidor significativo sobre las isoenzimas del CYP ensayados (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2V8, 2V9, 2D6, 2E1, 3A4). Por consiguiente, no se espera que el bosentan aumente las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por estas isoenzimas.
Bibliografía	• RegistroSanitarioInvima2016M-0017040. Recuperado el 24 de Septiembre de 2021. *INVIMA.* • www.ema.europa.eu. Recuperado el 24 de Septiembre de 2021, de https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tracleer-epar-product-information_es.pdf

3. PRESENTACIONES COMERCIALES

Presentación	CUM	IUM	Código de barras
CAJA X 1 FRASCO X 30 TABLETAS	020103607-01	NA	7709521474071