

FOLLETO DE INFORMACION MEDICA

USENTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 125 mg

Bosentan

COMPOSICION:

Cada comprimido recubierto contiene:

~~Bosentan Monohidrato (equivalente a 125 mg de Bosentan)~~

Bosentan (como monohidrato)

125 mg

Croscarmelosa Sódica, Almidón Pregelatinizado, Povidona, Dióxido de Silicio Coloidal, Celulosa Microcristalina, Estearil Fumarato de Sodio, Behenato de Glicerilo, ~~Opadry Blanco~~, Oxido de Hierro Amarillo, Oxido de Hierro Rojo, **hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol, polisorbato 80, c.s.**

~~129,082 mg~~

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUBDEPTO REGISTRO UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS	
17 ABR 2009	
Nº Ref.	10825/08
Nº Registro:	F.17473/09
Firma Profesional:	

CLASIFICACION FARMACOLÓGICA Y/O TERAPÉUTICA

Antihipertensivo pulmonar

ACCION (FARMACOLOGIA Y/O TERAPEUTICA A LOS MODOS DE ACCIÓN DEL MEDICAMENTO EN EL HOMBRE

Bosentan es un antagonista dual de los receptores de endotelina. La endotelina 1 (ET 1) es una neurohormona, un potente vasoconstrictor que tiene la habilidad de promover fibrosis, proliferación celular y remodelación de los tejidos. El efecto está mediado por la unión a los receptores ET A y ET B en el endotelio y en el músculo vascular. Las concentraciones de ET 1 están elevadas en el plasma y en los tejidos pulmonares de los pacientes con hipertensión pulmonar arterial, lo que sugieren un rol patogénico de los ET 1 en esta enfermedad.

Bosentan ejerce una actividad específica competitiva sobre los receptores de endotelina ET A y ETB, con una mediana o alta afinidad por los ET 4 más que los ET A que sobre los ET b receptores.

Bosentan disminuye tanto la resistencia vascular pulmonar como la sistémica lo que resulta en un aumento del gasto cardíaco sin influir en la frecuencia cardíaca.

DESTINO EN EL ORGANISMO (FARMACOCINÉTICA)

Absorción: Biodisponibilidad; aproximadamente 50%, no es afectada por la ingestión de alimentos.

Distribución: Volumen de distribución (Vol d-aproximadamente 18 litros).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Unión proteica: Muy alta (mayor del 98%); unida principalmente a la albúmina.

Biotransformación: Bosentan es metabolizado en el hígado por el citocromo P450 isoenzimas (CYP3A4 y CYP2C9) produciendo dos metabolitos, uno de los cuales el Ro 48-5033, es el farmacológicamente activo y contribuye del 10 al 20 % de la actividad del compuesto original. Bosentan es un inductor del (CYP2C9, CYP3A4 y posiblemente del CYP2C19).

En pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina de 15 a 30 ml por minuto) la concentración plasmática de los tres metabolitos puede incrementarse en aproximadamente 2 veces comparada con pacientes con función renal normal. Esta diferencias no parecen tener significado clínico porque menos del 3 % de la droga administrada se elimina por orina.

Vida Media: Aproximadamente 5 horas.

Tiempo para la concentración pico: Aproximadamente de 3 a 5 horas.

Tiempo de la concentración de estado constante: Aproximadamente 3 a 5 días.

Eliminación: Biliar, seguida al metabolismo hepático. El clearance total después de una simple dosis IV es de alrededor de 8 L por Hora.
Renal, menos del 3%.

Poblaciones especiales: No se conoce la influencia del género, sexo, raza, peso o edad.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child- Pugh clase A) no se observaron cambios importantes en la farmacocinética. En el estado estacionario el AUC de Bosentan y el AUC del metabolismo activo, Ro 48-5033, fueron un 9% y un 33% más altos respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática leve comparados con los valores abservados en voluntarios sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de Bosentan en pacientes con insuficiencia hepática clase B o C de Child-Pugh por lo que Bosentan está contraindicado en esta población.

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-30ml por minuto) 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 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.

FOLLETO DE INFORMACION

USENTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 125 mg
Bosentan

AL PROFESIONAL

2

Actividad Terapéutica:

El Bosentan con actividad sobre ambos tipos de receptores, es el (ERA) que más se ha estudiado. Está indicado en el tratamiento de la hipertensión pulmonar con grado III y IV. Se administra por vía oral con un incremento gradual, se comienza con 62,5 mg (medio comprimido) dos veces al día durante 4 semanas para después alcanzar la dosis máxima de mantenimiento de 125 mg dos veces al día (22,27).

La adición de Bosentan al tratamiento habitual de pacientes con hipertensión pulmonar primaria o asociada a patologías del tejido conectivo, mejora la capacidad para realizar ejercicios y los parámetros hemodinámicos; además el riesgo de empeoramiento clínico es significativamente menor.

Aunque es un fármaco bien tolerado se ha observado hepatotoxicidad en algunos pacientes.

Este efecto parece relacionado con las dosis y hace recomendable monitorizar la función hepática durante el tratamiento, así como modificar la dosis en caso de alteraciones enzimáticas.

Bosentan emerge como una promisoriosa opción terapéutica para el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria y de origen variado.

Debido a que este es administrado oralmente, Bosentan ofrece la conveniencia de la dosificación oral por lo que evita las complicaciones y el costo asociado con la medicación intravenosa.

Si bien son necesarios estudios para establecer la seguridad a largo plazo y su eficacia con terapias de combinación, Bosentan es por el momento una de las medicaciones de elección para el tratamiento de la Hipertensión arterial pulmonar.

INDICACIONES Y USOS CLINICOS:

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes con grado funcional III y IV.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Child-Pugh Clase B o C, es decir, insuficiencia hepática de moderada a grave.
- Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad.
- Empleo concomitante de ciclosporina A.
- Embarazo.
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

INTERACCIONES:

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

Contraceptivos hormonales:

Contraceptivos hormonales incluyendo formas orales, transdermicas e implantables no se deben administrar conjuntamente con Bosentan. Las mujeres deben practicar un método adicional de anticoncepción no hormonal mientras estén medicadas con Bosentan.

Ciclosporina A:

Su administración conjunta con Bosentan produce una disminución en las concentraciones plasmáticas en un 50% y cuando se administraron simultáneamente las concentraciones mínimas iniciales de Bosentan en plasma fueron ~~30~~ **3 a 4** veces más elevadas que las determinadas después de administrar Bosentan solo.

Agentes hipoglucémicos

Tacrolimus, sirolimus:

La administración concomitante de tacrolimus, o sirolimus, y Bosentan no ha sido estudiada en el hombre. Sin embargo, la administración concomitante de tacrolimus, o sirolimus, y Bosentan puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de Bosentan, tal como se ha visto con la administración concomitante con ciclosporina A.

La administración concomitante de Bosentan, puede producir una reducción en las concentraciones plasmáticas de tacrolimus. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Bosentan y sirolimus o tacrolimus.

Glibenclamida:

La administración simultánea de Bosentan disminuyó las concentraciones plasmáticas de glibenclamida (un sustrato del CYP3A4) en un 40%, con una posible disminución significativa del efecto hipoglucemiante. Las concentraciones plasmáticas de Bosentan también disminuyeron en un 29%. Además, se observó un mayor riesgo de aumento de las aminotransferasas en pacientes tratados con este tratamiento concomitante. Tanto la glibenclamida como el Bosentan inhiben el mecanismo de eliminación de sales biliares, lo cual podría explicar la elevación de las aminotransferasas. En relación con esto, no debe emplearse esta combinación. No se dispone de datos de interacción farmacológica con otras sulfonilureas.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Warfarina:

La administración simultánea de Bosentan a dosis de 500 mg dos veces al día durante 6 días, redujo las concentraciones plasmáticas de S-warfarina y de R-warfarina en un 29% y 38%, respectivamente. La experiencia clínica de administración concomitante de Bosentan con warfarina en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, no produjo cambios clínicos relevantes en el INR (Cociente Normalizado Internacional) o en las dosis de warfarina (valores basales versus finales en los estudios clínicos).

No es necesario ajustar la dosis de warfarina u otros anticoagulantes orales similares cuando se inicia el tratamiento con Bosentan, si bien se recomienda intensificar el control de los valores del INR, especialmente durante la introducción de Bosentan y el periodo de incremento de dosis.

Simvastatina:

La administración simultánea de 125 mg de Bosentan, dos veces al día, durante 5 días 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 valorarse realizar un control de los niveles de colesterol con el consiguiente ajuste de la dosis.

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 caso de administración concomitante.

Ketoconazol:

Ketoconazol coadministrado con Bosentan 125 mg dos veces al día, producen un aumento en la concentración en plasma de Bosentan de aproximadamente 2 veces; no es necesario un ajuste de la dosis de Bosentan pero un aumento de sus efectos debe ser considerado.

Digoxina, Nimodipina y Losartan:

Bosentan no ha demostrado interacciones farmacocinéticas con nimodipina y digoxina y losartan no produce efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de Bosentan.

Alteraciones de los valores de laboratorio:

Con los valores fisiológicos de laboratorio.

Test de la función hepática.

Alanino aminotransferasa (ALT (SGPT)), aspartato aminotransferasa (AST (SSGOT))

Bosentan puede producir un aumento de tres veces el valor normal de ambas enzimas y en un 11% de pacientes se acompaña por un aumento de la bilirrubina.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

La elevación de las enzimas hepáticas puede producirse tempranamente en el tratamiento, es dosis dependiente y es reversible con la supresión de la medicación.

Test hematológicos.

Hematocrito y hemoglobina.

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

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Función hepática:

La elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa (AST y/o ALT), asociada con Bosentan, es dosis-dependiente. Dicha elevación puede deberse en parte a la inhibición competitiva de la eliminación de las sales biliares de los hepatocitos, aunque otros mecanismos, que no han sido claramente establecidos, estén 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.

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

Concentración de hemoglobina:

En el tratamiento con Bosentan se ha observado una discreta reducción dosis dependiente en la concentración de hemoglobina. Los descensos en la concentración de hemoglobina relacionados con Bosentan no son progresivos, y se estabilizan después de las primeras 4–12 semanas de tratamiento. Se recomienda determinar la concentración de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento, mensualmente durante los primeros 4 meses, y trimestralmente a partir de entonces. Si se observase un descenso clínicamente significativo en la concentración de hemoglobina, se deben realizar una evaluación e investigación adicionales para determinar la causa y necesidad de tratamiento específico.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Uso en mujeres en edad fértil:

El tratamiento con Bosentan no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil a menos que utilicen un método anticonceptivo fiable y que el resultado de la prueba de embarazo previa al tratamiento sea negativo. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Bosentan.

Retención de líquidos:

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

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad:

Embarazo:

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

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

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

FDA Embarazo Categoría X.

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

REACCIONES ADVERSAS:

Ensayos controlados con placebo en HAP primaria (idiopática/familiar) y en HAP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

En la Tabla siguiente se resumen las reacciones adversas ocurridas en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con Bosentan (125 y 250 mg dos veces al día) en ensayos controlados con placebo en hipertensión arterial pulmonar, y que fueron más frecuentes en estos pacientes:

Tabla I.

Reacciones adversas ocurridas en $\geq 3\%$ de los pacientes, y con más frecuencia en pacientes tratados con Bosentan (125 y 250 mg dos veces al día), en ensayos controlados con placebo en hipertensión arterial pulmonar				
Sistema corporal/Reacción adversa	Placebo N = 80		Bosentan (todos) N = 165	
	No.	%	No.	%
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>				
Infección del tracto respiratorio superior				
Nasofaringitis	9	11%	20	12%
Neumonía	6	8%	18	11%
	1	1%	5	3%
<i>Trastornos cardíacos</i>				
Edema de las extremidades inferiores	4	5%	13	8%
Palpitaciones	1	1%	8	5%
Edema	2	3%	7	4%
<i>Trastornos gastrointestinales</i>				
Dispepsia	-	-	7	4%
Sequedad bucal	1	1%	5	3%
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>				
Cefalea	16	20%	36	22%
<i>Trastornos vasculares</i>				
Rubor facial	4	5%	15	9%
Hipotensión	3	4%	11	7%
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>				
Prurito	-	-	6	4%
<i>Trastornos generales y en la zona de administración</i>				
Fatiga	1	1%	6	4%
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				
Función hepática anormal	2	3%	14	8%

Solamente se incluyen las reacciones adversas que aparecieron desde el comienzo del tratamiento hasta 1 día de calendario después de finalizar el tratamiento. Un paciente puede presentar más de una reacción adversa.

A la dosis de mantenimiento recomendada, o doble de la misma (es decir, 125 ó 250 mg dos veces al día), las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia con Bosentan que con placebo ($\geq 3\%$ de los pacientes tratados con Bosentan, con una diferencia $\geq 2\%$) fueron nasofaringitis, rubor facial, función hepática anormal, edema de extremidades inferiores, hipotensión, palpitaciones, dispepsia, fatiga y prurito. Las reacciones adversas que se produjeron en $\geq 1\%$ y $< 3\%$ de estos pacientes, y con más frecuencia con Bosentan que con placebo (diferencia de $\geq 2\%$) fueron anemia, reflujo gastroesofágico y hemorragia rectal, todos en un 2,4% con Bosentan comparado con un 0% con placebo.

Las interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas, durante los ensayos clínicos en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, a dosis de 125 y 250 mg dos veces al día, fueron menos frecuentes en los pacientes tratados con Bosentan que en los tratados con placebo (5,5% vs 10%, respectivamente).

SINTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS:

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. El efecto secundario más común fue cefalea de intensidad leve a moderada.

No se tiene experiencia específica acerca de sobredosis con Bosentan por encima de las dosis descritas anteriormente. La sobredosis masiva puede provocar una hipotensión marcada que requerirá soporte cardiovascular activo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIFICACION (POSOLOGIA):

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Hipertensión arterial pulmonar:

El tratamiento sólo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Oral inicial 62,5 mg (medio comprimido) dos veces al día durante 4 semanas con posterioridad aumentar hasta la dosis de mantenimiento 125 mg 2 veces al día.

~~En pacientes con peso menor de 40 Kg y por encima de los 12 años de edad la dosis inicial recomendada y de mantenimiento es de 62,5 mg (medio comprimido) dos veces al día.~~

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

La dosificación en pacientes con moderada insuficiencia hepática debe indicarse con precaución (ver Tabla I).

En pacientes con insuficiencia hepática grave Bosentan se encuentra contraindicado.

Dosis mayores de 125 mg no demostraron beneficio y aumentan la posibilidad de alteraciones hepáticas.

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 (Ver Tabla II).

Tabla II.

Recomendaciones en caso de elevaciones de la ALT / AST:

Valores ALT/AST	Recomendaciones para el tratamiento y la monitorización
> 3 y $\leq 5 \times$ ULN	Confirmar mediante nuevos Estudios. Si se confirma, reducir la dosis diaria o suspender el tratamiento, y controlar los valores de las aminotransferasas por lo menos cada 2 semanas. Si los valores de las aminotransferasas regresan a los valores previos al tratamiento, considerar si continuar o reiniciar el tratamiento con Bosentan, según las condiciones descritas más abajo.
> 5 y $\leq 8 \times$ ULN	Confirmar mediante nuevos Estudios. Si se confirma, 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, valorar la re-introducción del tratamiento con Bosentan, según las condiciones descritas más abajo.
> 8 \times ULN	Deberá interrumpirse el tratamiento y no se considerará la re-introducción de Bosentan.

En caso de aparición de síntomas clínicos asociados de lesión hepática, es decir, náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia, fatiga o aletargamiento inusual, síndrome gripal (artralgia, mialgia, fiebre), deberá interrumpirse el tratamiento y no se considerará la re-introducción de Bosentan.

Reinicio del tratamiento:

El reinicio del tratamiento con 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.

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.

Mujeres en edad fértil:

Bosentan debe indicarse en mujeres con test de embarazo negativo y solamente en las que practiquen adecuada contracepción pero sin contraceptivos hormonales incluyendo las formas orales, inyectables, transdérmicas e implantables.

Dosis pediátrica usual:

La seguridad y eficacia no ha sido comprobada

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Dosis geriátrica:

La dosis en este tipo de pacientes debe ser indicada con precaución debido a la mayor frecuencia de problemas geriátricos específicos.

PRESENTACION:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de 125 mg.

BIBLIOGRAFÍA SELECTA:

Long-term effect of Bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: Does the beneficial effect persist?

Rosa Laura E. van Loon et cols.

Am. Heart J. 2007; 154: 776 - 82

Current status of Bosentan for treatment of pulmonary hypertension

Shahzad G. Raja and Gilles D. Dreyfus

Annals of Cardiac Anaesthesia, Vol. 11: 1, Jan-June-2008, pag. 6 - 14

Long-term effects of Bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases

Christopher P. Denton et cols.

Ann Rheum Dis published online 30 Nov. 2007; doi : 10.1136/ard.2007.079921

Bosentano

Sean C. Sweetman

Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica, Segunda Edición, pag. 1116 -1117

Bosentan Systemic

Thomson Micromedes

Drug Information for the health care professional, USP DI, 2007, 27 Edition, pag. 586 - 590

Evidence-Based Pharmacologic Management of Pulmonary Arterial Hypertension

Neal Benedict et cols.

Clinical Therapeutics/Volume 29, Number 10, 2007, pag. 2134 – 2153

Odiopathic Pulmonary Fibrosis. Pathogenesis and Therapeutic Approaches

Moises Selman et cols.

Drugs 2004; 64 (4): 405-430

Drug Treatment of pulmonary arterial hypertension

Marius M. Hoeper

Drugs 2005; 65 (10): 1337-1354

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Mutual pharmacokinetic interaction between steady-state Bosentan and sildenafil
Gary Burgess et cols.
Eur J. Clin Pharmacol (2008) 64: 43 - 50

Tratamiento de la hipertension pulmonary
A. Illaro Uranga y col.
Farm. Hosp. (Madrid), Vol. 28. Nº4, pp 275 – 28/5, 2004

Efectividad del Bosentan en el tratamiento de la hipertension pulmonary debida a tromboembolia venosa crónica
Javier Segovia Cubero y col.
Med. Clin. (Barc.). 2007; 128 (1): 12 - 4

Clinical pharmacology of Bosentan, a dual endothelin receptor antagonist
Jasper Dingemans and Paul L.M. van Giersbergen
Clin. Pharmacokinet. 2004; 43 (15), pp1089 - 1115

Effect of bosentan on the production of proinflammatory cytokines in a rat model of emphysema
Gamze Kirkl et cols.
Experimental and Molecular Medicine, Vol. 39, Nº5, 614-620, October 2007

Renal hemodynamics and pharmacokinetics of bosentan with and without cyclosporine
A
Isabelle Binet et cols.
Kidney International, Vol. 57 (2000), pp. 224-231

Absorption, excretion, and metabolism of the endothelin receptor antagonist bosentan in healthy male subjects
Cornelia Weber et cols.
Drug Metabolism and Disposition, Vol. 27, Nº 7, pag. 810-815

Multiple-dose pharmacokinetics, safety, and tolerability of bosentan, an endothelin receptor antagonist, in healthy male volunteers
Cornelia Weber et cols.
Journal of Clinical Pharmacology, 1993; 39: 703 - 714

Comparative investigation of the pharmacokinetics of bosentan in Caucasian and Japanese healthy subjects
Paul L. M. van Giersbergen and Jasper Dingemans
Journal of Clinical Pharmacology, 2005; 45: 42 - 47

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**