



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2416

BUENOS AIRES, 26 ABR 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019572-11-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS BAGO S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

5. Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2416

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

5) Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.





Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2416

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial BOSENTAL y nombre/s genérico/s BOSENTAN, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS BAGO S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **2416**

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-019572-11-1

DISPOSICIÓN N°: **2416**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **2416**

Nombre comercial: BOSENTAL.

Nombre/s genérico/s: BOSENTAN.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CALLE 4 N° 1429, LA PLATA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: BOSENTAL 62.5.

Clasificación ATC: C02KX01.

Indicación/es autorizada/s: HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (GRUPO I DE LA OMS) EN PACIENTES CON CLASE FUNCIONAL II A IV. REDUCCION DEL NUMERO DE NUEVAS ULCERAS DIGITALES EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA (ESCLERODERMIA) CON ALTERACION DIGITAL ULCEROSA ACTIVA

S,

R



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

O ANTECEDENTES DE ULCERAS DIGITALES EN EL ULTIMO AÑO.

Concentración/es: 62.5 mg DE BOSENTAN (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BOSENTAN (COMO MONOHIDRATO) 62.5 mg.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 100 mg, POVIDONA 2 mg, ANHIDRIDO SILICICO COLOIDAL 0.5 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 5 mg, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 4 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1 mg, OPADRY II YS-19-19054 CLEAR 0.5 mg, OPADRY II YS 30-18056 WHITE 4.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE OPA / AL / PVC / AL

Presentación: ENVASES CON: 10, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

5.
Contenido por unidad de venta: ENVASES CON: 10, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERTAURA NO MAYOR A 30°C. MANTERNER EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: BOSENTAL 125.

Clasificación ATC: C02KX01.

Indicación/es autorizada/s: HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (GRUPO I DE LA OMS) EN PACIENTES CON CLASE FUNCIONAL II A IV. REDUCCION DEL NUMERO DE NUEVAS ULCERAS DIGITALES EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA (ESCLERODERMIA) CON ALTERACION DIGITAL ULCEROSA ACTIVA O ANTECEDENTES DE ULCERAS DIGITALES EN EL ULTIMO AÑO.

Concentración/es: 125 mg DE BOSENTAN (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BOSENTAN (COMO MONOHIDRATO) 125 mg.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 200 mg, POVIDONA 4 mg, ANHIDRIDO SILICICO COLOIDAL 1 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 10 mg, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 8 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 2 mg, OPADRY II YS-19-19054 CLEAR 1 mg, OPADRY II YS 30-18056 WHITE 9 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE OPA / AL / PVC / AL.

Presentación: ENVASES CON: 10, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON: 10, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50,

S.

g h



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

56, 60, 100, 500 Y 1000, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERTAURA NO MAYOR A 30°C. MANTERNER EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: **2 4 1 6**

M
H

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **2416**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orsinger'.

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-019572-11-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 2416, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por LABORATORIOS BAGO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BOSENTAL.

Nombre/s genérico/s: BOSENTAN.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CALLE 4 N° 1429, LA PLATA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: BOSENTAL 62.5.

Clasificación ATC: C02KX01.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (GRUPO I DE LA OMS) EN PACIENTES CON CLASE FUNCIONAL II A IV. REDUCCION DEL NUMERO DE NUEVAS ULCERAS DIGITALES EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA (ESCLERODERMIA) CON ALTERACION DIGITAL ULCEROSA ACTIVA O ANTECEDENTES DE ULCERAS DIGITALES EN EL ULTIMO AÑO.

Concentración/es: 62.5 mg DE BOSENTAN (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BOSENTAN (COMO MONOHIDRATO) 62.5 mg.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 100 mg, POVIDONA 2 mg, ANHIDRIDO SILICICO COLOIDAL 0.5 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 5 mg, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 4 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1 mg, OPADRY II YS-19-19054 CLEAR 0.5 mg, OPADRY II YS 30-18056 WHITE 4.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE OPA / AL / PVC / AL

Presentación: ENVASES CON: 10, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON: 10, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Forma de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERTAURA NO MAYOR A 30°C. MANTERNER EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: BOSENTAL 125.

Clasificación ATC: C02KX01.

Indicación/es autorizada/s: HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (GRUPO I DE LA OMS) EN PACIENTES CON CLASE FUNCIONAL II A IV. REDUCCION DEL NUMERO DE NUEVAS ULCERAS DIGITALES EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA (ESCLERODERMIA) CON ALTERACION DIGITAL ULCEROSA ACTIVA O ANTECEDENTES DE ULCERAS DIGITALES EN EL ULTIMO AÑO.

Concentración/es: 125 mg DE BOSENTAN (COMO MONOHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: BOSENTAN (COMO MONOHIDRATO) 125 mg.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 200 mg, POVIDONA 4 mg, ANHIDRIDO SILICICO COLOIDAL 1 mg, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 10 mg, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 8 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 2 mg, OPADRY II YS-19-19054 CLEAR 1 mg, OPADRY II YS 30-18056 WHITE 9 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE OPA / AL / PVC / AL.

Presentación: ENVASES CON: 10, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON: 10, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56, 60, 100, 500 Y 1000, SIENDO LOS TRES ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

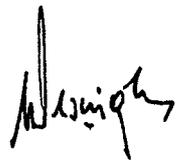
Forma de conservación: CONSERVAR EL PRODUCTO A UNA TEMPERTAURA NO MAYOR A 30°C. MANTERNER EN SU ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS BAGO S.A. el Certificado N° **56680**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 26 ABR 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

2416


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE RÓTULO**Bosental 62,5****Bosentan****Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA.

Envase conteniendo 10 Comprimidos Recubiertos.

Fórmula:

Cada Comprimido Recubierto contiene:

Bosentan (como Bosentan Monohidrato)	62,50 mg
Excipientes:	
Almidón de Maiz Pregelatinizado	5,00 mg
Povidona	2,00 mg
Carboximetilcelulosa Reticulada	4,00 mg
Anhidrido Silícico Coloidal	0,50 mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,00 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	100,00 mg
Opadry II YS-30-18056 WHITE	4,50 mg
Opadry II YS-19-19054 Clear	0,50 mg

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

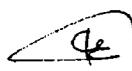
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.

Lote Nro.

Fecha de Vencimiento:

~~LABORATORIOS BAGÓ~~
~~NADINA M. RYCIUK~~
~~FARMACÉUTICA~~
~~Ma. 11.832~~


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACÉUTICO - N.º 1427F
CO-DIRECTOR TÉCNICO



Nota: Los envases conteniendo 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56 y 60 Comprimidos Recubiertos llevarán el mismo texto.

~~LABORATORIOS BAGÓ~~
NADINA M. HRYCIUK
FARMACEUTICA
M. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACEUTICO - M.P. 1427F
CO-DIRECTOR TECNICO

2

PROYECTO DE RÓTULO**Bosental 62,5**
Bosentan
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA.
Envase conteniendo 100 Comprimidos Recubiertos.**Fórmula:**

Cada Comprimido Recubierto contiene:

Bosentan (como Bosentan Monohidrato)	62,50 mg
Excipientes:	
Almidón de Maíz Pregelatinizado	5,00 mg
Povidona	2,00 mg
Carboximetilcelulosa Reticulada	4,00 mg
Anhidrido Silícico Coloidal	0,50 mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,00 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	100,00 mg
Opadry II YS-30-18056 WHITE	4,50 mg
Opadry II YS-19-19054 Clear	0,50 mg

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

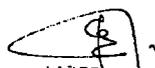
LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2090/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.

Lote Nro.

Fecha de Vencimiento:

LABORATORIOS BAGÓ
NADIA M. RASCIUK
FARMACEUTICA
Ma. 11.832
LABORATORIOS BAGÓ S.A.
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACEUTICO - N.P. 14278
CO-DIRECTOR TÉCNICO

44

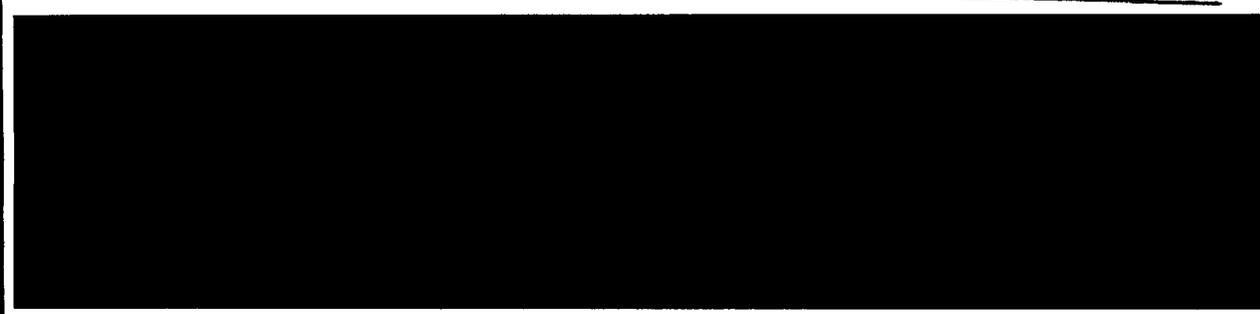
Nota: Los envases conteniendo 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos llevarán el mismo texto.

HOSPITAL AMO


LABORATORIOS BAGÓ
NADINA M. FRYCTUK
FARMACEUTICA
M.S. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACEUTICO - M.P. 14276
CO-DIRECTOR TÉCNICO

2





2416

PROYECTO DE RÓTULO**Bosental 125**
Bosentan
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA.
Envase conteniendo 10 Comprimidos Recubiertos.**Fórmula:**

Cada Comprimido Recubierto contiene:	
Bosentan (como Bosentan Monohidrato)	125,00 mg
Excipientes:	
Almidón de Maíz Pregelatinizado	10,00 mg
Povidona	4,00 mg
Carboximetilcelulosa Reticulada	8,00 mg
Anhidrido Silícico Coloidal	1,00 mg
Estearil Fumarato de Sodio	2,00 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	200,00 mg
Opadry II YS-30-18056 WHITE	9,00 mg
Opadry II YS-19-19054 Clear	1,00 mg

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

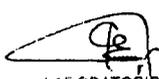
Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.

Lote Nro.

Fecha de Vencimiento:

~~LABORATORIOS BAGÓ~~
~~NADINA M. KACIUK~~
FARMACEUTICA
Ma. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACEUTICO - M.P. 14278
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Nota: Los envases conteniendo 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56 y 60 Comprimidos Recubiertos llevarán el mismo texto.

~~LABORATORIOS BAGÓ~~
NADINA M. RYTSIUK
FARMACEUTICA
Ma. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACÉUTICO - M.P. 14276
CO-DIRECTOR TÉCNICO

2

PROYECTO DE RÓTULO**Bosental 125**
Bosentan
Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA.

Envase conteniendo 100 Comprimidos Recubiertos.

Fórmula:

Cada Comprimido Recubierto contiene:

Bosentan (como Bosentan Monohidrato)	125,00 mg
Excipientes:	
Almidón de Maíz Pregelatinizado	10,00 mg
Povidona	4,00 mg
Carboximetilcelulosa Reticulada	8,00 mg
Anhidrido Silícico Coloidal	1,00 mg
Estearil Fumarato de Sodio	2,00 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	200,00 mg
Opadry II YS-30-18056 WHITE	9,00 mg
Opadry II YS-19-19054 Clear	1,00 mg

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.
Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.

Lote Nro.

Fecha de Vencimiento:

LABORATORIOS BAGÓ
NADINA M. SYCIUK
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

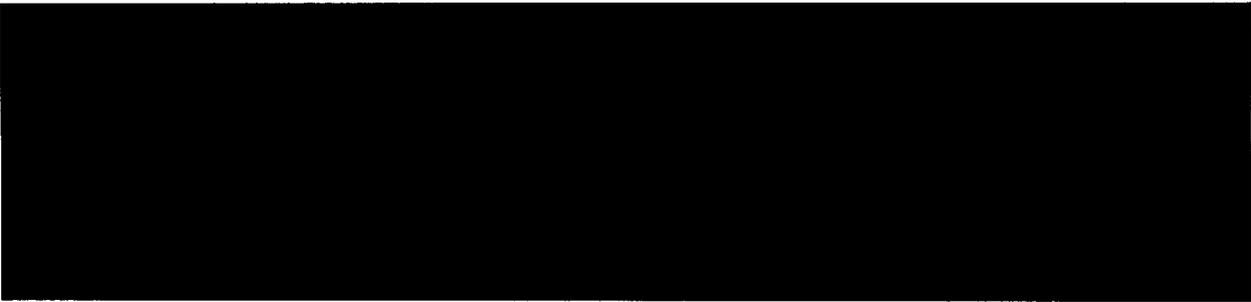

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACEUTICO - M.P. 14278
CO-DIRECTOR TECNICO

Nota: Los envases conteniendo 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos llevarán el mismo texto.

UNO HOSPITALARIO


LABORATORIOS BAGÓ
NADINA M. HRYCIUK
FARMACEUTICA
Ma. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACÉUTICO - M.P. 14276
CO-DIRECTOR TÉCNICO



PROYECTO DE PROSPECTO**Bosental 62,5****Bosentan****Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene:

Bosentan (como Bosentan Monohidrato)	62,50 mg
Excipientes:	
Almidón de Maiz Pregelatinizado	5,00 mg
Povidona	2,00 mg
Carboximetilcelulosa Reticulada	4,00 mg
Anhidrido Silícico Coloidal	0,50 mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,00 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	100,00 mg
Opadry II YS-30-18056 WHITE	4,50 mg
Opadry II YS-19-19054 Clear	0,50 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo pulmonar. Antagonista de los receptores de endotelina. Código ATC: C02 KX01.

INDICACIONES

Hipertensión arterial pulmonar (Grupo I de la OMS) en pacientes con clase funcional II a IV. Reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica (esclerodermia) con alteración digital ulcerosa activa, o antecedentes de úlceras digitales en el último año.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Bosentan es el primero de una nueva clase de drogas antagonistas de los receptores de endotelina.

Bosentan es un antagonista dual de los receptores de la endotelina (ERA) con afinidad por los receptores de la endotelina A y B (ETA y ETb) pero con una mayor especificidad sobre los receptores ETA.

La endotelina ET-1 es una neurohormona que posee una potente actividad vasoconstrictora y que promueve la fibrosis y la proliferación celular en los tejidos en regeneración. Las concentraciones de ET-1 están elevadas en plasma y en el tejido pulmonar de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HTP) lo que sugiere un rol patogénico en esta enfermedad. El mecanismo de acción de Bosentan en la HTP es la disminución de la resistencia vascular, tanto pulmonar como sistémica, dando lugar a un aumento del gasto cardíaco sin aumento de la frecuencia cardíaca.

LABORATORIOS BAGÓ
NADINA M. PRYCIUK
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACEUTICO - M.P. 14276
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Farmacocinética**Absorción**

Biodisponibilidad aproximadamente del 50%; no es afectada por la ingestión de alimentos.

Distribución

El volumen de distribución es aproximadamente de 18 litros. Presenta una muy alta unión a proteínas plasmáticas, siendo mayor del 98%, principalmente a la albúmina.

Metabolismo

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 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/min) la concentración plasmática de los tres metabolitos puede incrementarse en aproximadamente dos veces comparado con pacientes con función renal normal. Estas diferencias no parecen tener significado clínico porque menos del 3% de la droga administrada se elimina por orina.

Eliminación

Siguiendo al metabolismo hepático la excreción es fundamentalmente biliar. El *clearance* total después de una simple dosis endovenosa es de alrededor de 8 litros por hora. La eliminación renal es menor al 3% y su vida media es de aproximadamente 5 horas.

El tiempo en alcanzar la concentración máxima (*t_{máx}*) es de aproximadamente de 3 a 5 horas y el tiempo en lograr una concentración de estado estable es de 3 a 5 días.

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 relevantes en la farmacocinética. En el estado de equilibrio, el área bajo la curva (ABC) de Bosentan y el ABC 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. 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 (*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 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.

~~LABORATORIOS BAGÓ~~
NADINA M. HRYCIUK
FARMACEUTICA
Ma. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACÉUTICO - M.P. 14276
CO. DIRECTOR TÉCNICO

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se adaptará al criterio médico y al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación, se aconseja:

Hipertensión arterial pulmonar: comenzar con **Bosental 62,5**, 1 comprimido (Bosentan 62,5 mg) por vía oral, dos veces al día durante 4 semanas; con posterioridad aumentar hasta la dosis de mantenimiento: **Bosental 62,5**, 2 comprimidos (Bosentan 125 mg), 2 veces al día.

En pacientes con peso menor de 40 kg y por encima de los 12 años de edad se recomienda una dosis inicial y de mantenimiento de **Bosental 62,5**, 1 comprimido dos veces al día.

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

La dosificación en pacientes con insuficiencia hepática moderada debe realizarse con precaución. 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.

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 reintroducción 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 una adecuada anticoncepción pero sin utilizar anticonceptivos hormonales incluyendo las formas orales, inyectables, transdérmicas e implantables.

Suspensión del tratamiento: es limitada la experiencia con la interrupción abrupta de Bosentan. No se ha observado rebote agudo. Sin embargo, a fin de evitar el potencial deterioro clínico, se debe considerar la reducción gradual de la dosis (62,5 mg dos veces al día durante 3 a 7 días).

Dosis pediátrica: la seguridad y eficacia no han sido comprobadas en niños.

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

Esclerosis sistémica con afectación digital activa: el tratamiento solo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la esclerosis sistémica. El tratamiento con Bosentan se realizará a dosis de 62,5 mg dos veces por día durante 4 semanas aumentando entonces la dosis a 125 mg dos veces al día. La respuesta al tratamiento y la necesidad de continuarlos deberá ser reevaluada regularmente. Deberá realizarse una adecuada evaluación riesgo / beneficio teniendo en cuenta

~~LABORATORIOS BAGÓ~~
NADINA M. HRYCIUK
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACEUTICO - M.P. 14276
C.O. DIRECTOR TECNICO

3

particularmente la eventual toxicidad hepática. No hay datos sobre la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años. No hay datos cinéticos disponibles para Bosentan en niños con esta enfermedad.

Coadministración de Bosentan en pacientes con ritonavir: en los pacientes que han estado recibiendo ritonavir durante al menos 10 días, comenzar con Bosentan 62,5 mg una vez por día o día por medio, basado en la tolerancia individual.

Coadministración de ritonavir en pacientes con Bosentan: interrumpir el empleo de Bosentan al menos por 36 horas previas a la iniciación de ritonavir. Luego de por lo menos 10 días después de la iniciación de ritonavir, reiniciar el tratamiento con Bosentan a 62,5 mg una vez a diario o día por medio basado en la tolerancia individual.

Modo de administración

Ingerir los comprimidos con una cantidad suficiente de líquido, indistintamente, con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Función hepática

La elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas AST y 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 descarta que la acumulación de Bosentan en los hepatocitos, con la consiguiente citólisis, pueda provocar daño hepático grave.

Si la elevación de las enzimas hepáticas se acompaña de manifestaciones clínicas sintomáticas de daño hepático (náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia o fatiga o aumentos de la bilirrubina mayores de 2 veces el límite superior normal), la medicación debe suspenderse. (ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Daño hepático potencial

Elevaciones en ALT o AST en más de 3 veces el límite superior normal fueron observadas en el 11% de los pacientes tratados con Bosentan (n=658), comparado con el 2% de los pacientes tratados con placebo (n=280). Un aumento de tres veces fue observado en el 12% de los 95 pacientes con HTP tratados con 125 mg dos veces al día y en el 14% de los 70 pacientes con HTP tratados con 250 mg dos veces al día. Un aumento de ocho veces fue observado en el 2% de los pacientes con HTP tratados con

LABORATORIOS BAGÓ
NADINA M. CYCIUK
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACEUTICO - M.P. 1437R
CO-DIRECTOR TÉCNICO

4

125 mg dos veces al día y en el 7% de pacientes con HTP tratados con 250 mg dos veces al día. Incrementos de bilirrubina >3 veces el límite superior normal se asociaron con incrementos de aminotransferasas en 2 de 658 (0,3%) pacientes tratados con Bosentan. La combinación de daño hepatocelular con aumentos de aminotransferasas (>3 veces el límite superior normal) e incrementos en el total de bilirrubina (>3 veces el límite superior normal) es un marcador de potencial daño hepático.

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.

Los anticonceptivos hormonales, incluyendo formas orales, inyectables, transdérmicas e implantables no deben ser usados como un solo medio de anticoncepción debido a que éstos pueden no ser efectivos en pacientes tratadas con Bosentan (ver "Interacciones medicamentosas").

Concentración de hemoglobina

En el tratamiento con Bosentan se ha observado una discreta reducción en la concentración de hemoglobina dependiendo de la dosis. 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. De observarse un descenso clínicamente significativo en la concentración de hemoglobina, se deberán realizar evaluaciones adicionales para determinar su causa y la necesidad de tratamiento específico.

Alteración en la espermatogénesis

Los antagonistas de los receptores de endotelina como Bosentan pueden disminuir la espermatogénesis, generalmente en forma reversible y sin significación clínica.

Retención de líquidos

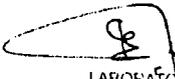
En algunos pacientes en tratamiento por insuficiencia cardíaca congestiva se ha agravado su situación clínica debido al aumento de peso y a la aparición de edemas en miembros inferiores que ocurren después del tratamiento con Bosentan durante las primeras 4 a 5 semanas. Estos pacientes requieren un control de su balance hídrico y eventualmente tratamiento diurético y hospitalización en caso de descompensación grave.

Enfermedad pulmonar veno-oclusiva

Se han comunicado casos de edema de pulmón asociados al uso de vasodilatadores (principalmente prostaciclina) en pacientes con enfermedad pulmonar veno-oclusiva. Por lo tanto, se deberá valorar la posibilidad de que exista enfermedad veno-oclusiva pulmonar asociada en aquellos pacientes con HTP 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 pulmonar veno-oclusiva.

~~LABORATORIOS BAGÓ~~
~~NADINA HENRYCIUK~~
FARMACÉUTICA
M. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A. 5
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACÉUTICO - M.P. 14274
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Alteraciones de los valores fisiológicos de laboratorio

Test de la función hepática: Bosentan puede producir un aumento de tres veces el valor normal de TGP y TGO y en un 11% de pacientes se acompaña de un aumento en la bilirrubina.

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

Hematocrito y hemoglobina: Bosentan causa una disminución dosis-dependiente del hematocrito y de 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.

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad**Embarazo**

Categoría X: estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductiva (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 poscomercialización. El riesgo potencial para el ser humano sigue siendo desconocido, por lo que se debe considerar que Bosentan es potencialmente teratogénico en el ser humano, y no debe utilizarse durante el embarazo. Las mujeres no deberán quedar embarazadas por lo menos hasta 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 deberán ser informadas sobre los posibles riesgos para el feto.

Uso durante la lactancia

Se desconoce si Bosentan se excreta en la leche humana. Debe aconsejarse a las mujeres en periodo de lactancia tratadas con Bosentan que interrumpan el amamantamiento.

Interacciones medicamentosas

Bosentan es metabolizado por las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4. La inhibición de estas enzimas puede aumentar las concentraciones en plasma de Bosentan. Bosentan es un inductor del CYP3A4 y CYP2C9, consecuentemente las concentraciones en plasma de las drogas metabolizadas por estas dos isoenzimas disminuirá cuando Bosentan sea administrado de forma concomitante.

Anticonceptivos hormonales: los anticonceptivos hormonales, incluyendo formas orales, transdérmicas e implantables no se deben administrar conjuntamente con Bosentan dado que este puede disminuir su efectividad. Las mujeres deben utilizar un método adicional de anticoncepción no hormonal mientras estén medicadas con Bosentan.

Ciclosporina A: su administración conjunta con Bosentan puede disminuir la concentración plasmática de ciclosporina en un 50%. Las concentraciones mínimas



iniciales de Bosentan en plasma fueron 30 veces más elevadas que las determinadas después de administrar Bosentan solo, al administrarse con ciclosporina en forma simultánea.

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.

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 fármaco en forma 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, la combinación de Bosentan y glibenclamida esta contraindicada. No se dispone de datos de interacción farmacológica con otras sulfonilureas.

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 HPT, no produjo cambios clínicos relevantes en la Razón Internacional Normalizada (RIN) 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 RIN, 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 beta-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 ABC de sildenafil y a un aumento del 50% en el ABC de Bosentan. Se recomienda precaución en caso de administración concomitante.

Ketoconazol: ketoconazol coadministrado con Bosentan 125 mg dos veces al día, produce un aumento en la concentración plasmática de Bosentan en aproximadamente 2 veces; en general no es necesario un ajuste de la dosis de Bosentan pero puede ocurrir un aumento de sus efectos.

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

LABORATORIOS BAGÓ
NADINA M. HRYCIUK
FARMACEUTICA
M. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACEUTICO - M.P. 1527F
CO-DIRECTOR TECNICO

7

Lopinavir / ritonavir y otros regimenes antirretrovirales que contienen ritonavir: los datos in vitro indican que Bosentan es un sustrato de la proteina de transporte de aniones orgánicos (OATP), CYP3A y CYP2C9. Ritonavir inhibe OATP e inhibe e induce el CYP3A. Sin embargo, el impacto de ritonavir sobre la farmacocinética de Bosentan en gran medida puede deberse a su efecto sobre OATP.

En voluntarios sanos, la administración concomitante de Bosentan 125 mg dos veces al día y lopinavir / ritonavir 400/100 mg dos veces al día aumentaron las concentraciones mínimas de Bosentan en los días 4 y 10 aproximadamente 48 veces y 5 veces, respectivamente, en comparación con las medidas luego de la administración de Bosentan. Por lo tanto, se debe ajustar la dosis de **Bosental** cuando se inicia el tratamiento con lopinavir / ritonavir (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION-MODO DE ADMINISTRACION"). A largo plazo, la administración concomitante de Bosentan 125 mg dos veces al día no tuvo un impacto importante sobre la farmacocinética de lopinavir/ritonavir 400 / 100 mg dos veces al día.

REACCIONES ADVERSAS

En la tabla siguiente se resumen las reacciones adversas ocurridas en > 3% de los pacientes tratados con Bosentan (125 y 250 mg dos veces al día) en ensayos controlados con placebo en HTP, y que fueron más frecuentes en estos pacientes: ver tabla 1.

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 (> 3% de los pacientes tratados con Bosentan, con una diferencia > 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 > 1% y < 3%, y con más frecuencia con Bosentan que con placebo (diferencia de > 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 la presencia de reacciones adversas, durante los ensayos clinicos en pacientes con HTP, 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).

Tabla 1
Reacciones adversas ocurridas en $\geq 3\%$ de los pacientes, y con más frecuencia en pacientes tratados con Bosentan (125 y 250 mg 2 veces al día)

Sistema corporal / Reacción adversa	Placebo n=80		Bosentan (todos) n=165	
	n	%	n	%
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>				
Infección del tracto respiratorio superior	9	11%	20	12%
Nasofaringitis	6	8%	18	11%
Neumonía	1	1%	5	3%
<i>Trastornos cardíacos</i>				
Edema de extremidades inferiores	4	5%	13	8%
Palpitaciones	1	1%	8	5%
Edema	2	3%	7	4%

LABORATORIOS BAGÓ
NADINA M. TRYCIUK
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACEUTICO - M. P. 1427R
CO-DIRECCION TECNICA

Sistema corporal / Reacción adversa	Placebo n=80		Bosentan (todos) n=165	
	n	%	n	%
Trastornos gastrointestinales				
Dispepsia	-	-	7	4%
Sequedad bucal	1	1%	5	3%
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	16	20%	36	22%
Trastornos vasculares				
Rubor facial	4	5%	15	9%
Hipotensión	3	4%	11	7%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Prurito	-	-	6	4%
Trastornos generales y en la zona de administración				
Fatiga	1	1%	6	4%
Trastornos hepatobiliares				
Función hepática anormal	2	3%	14	8%

Tabla 2
Recomendaciones en caso de elevaciones de la ALT/AST

Valores ALT/AST	Recomendaciones para el tratamiento y la monitorización
>3 y ≤5 el límite superior normal	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 descriptas más abajo.
>5 y ≤8 el límite superior normal	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 descriptas más abajo.
>8 el límite superior normal	Deberá interrumpirse el tratamiento y no se considerará la re-introducción de Bosentan.

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 HTP. 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 descriptas 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 un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115.

LABORATORIOS BAGÓ
NADINA M. RYCIUK
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACEUTICO - M.P. 14276
CO-DIRECTOR TÉCNICO

- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.*

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56, 60, 100, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos color blanco, siendo las tres últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BOSENTAL 62,5 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.
Fecha de última revisión:
Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

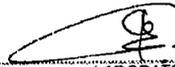
LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

~~LABORATORIOS BAGÓ~~
~~NADINA HRYCIUK~~
FARMACEUTICA
Ma. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACÉUTICO - M.P. 14276
CO-DIRECTOR TÉCNICO

10

PROYECTO DE PROSPECTO**Bosental 125****Bosentan****Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada Comprimido Recubierto contiene:

Bosentan (como Bosentan Monohidrato)	125,00 mg
Excipientes:	
Almidón de Maíz Pregelatinizado	10,00 mg
Povidona	4,00 mg
Carboximetilcelulosa Reticulada	8,00 mg
Anhidrido Silícico Coloidal	1,00 mg
Estearil Fumarato de Sodio	2,00 mg
Celulosa Microcristalina c.s.p.	200,00 mg
Opadry II YS-30-18056 WHITE	9,00 mg
Opadry II YS-19-19054 Clear	1,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo pulmonar. Antagonista de los receptores de endotelina. Código ATC: C02 KX01.

INDICACIONES

Hipertensión arterial pulmonar (Grupo I de la OMS) en pacientes con clase funcional II a IV. Reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica (esclerodermia) con alteración digital ulcerosa activa, o antecedentes de úlceras digitales en el último año.

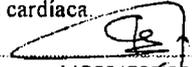
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Bosentan es el primero de una nueva clase de drogas antagonistas de los receptores de endotelina.

Bosentan es un antagonista dual de los receptores de la endotelina (ERA) con afinidad por los receptores de la endotelina A y B (ETA y ETb) pero con una mayor especificidad sobre los receptores ETA.

La endotelina ET-1 es una neurohormona que posee una potente actividad vasoconstrictora y que promueve la fibrosis y la proliferación celular en los tejidos en regeneración. Las concentraciones de ET-1 están elevadas en plasma y en el tejido pulmonar de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HTP) lo que sugiere un rol patogénico en esta enfermedad. El mecanismo de acción de Bosentan en la HTP es la disminución de la resistencia vascular, tanto pulmonar como sistémica, dando lugar a un aumento del gasto cardíaco sin aumento de la frecuencia cardíaca.

LABORATORIOS BAGÓ
NADINA M. HRYCIUK
FARMACEUTICA
Ms. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACEUTICO - M.P. 14278
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Farmacocinética**Absorción**

Biodisponibilidad aproximadamente del 50%; no es afectada por la ingestión de alimentos.

Distribución

El volumen de distribución es aproximadamente de 18 litros. Presenta una muy alta unión a proteínas plasmáticas, siendo mayor del 98%, principalmente a la albúmina.

Metabolismo

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 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/min) la concentración plasmática de los tres metabolitos puede incrementarse en aproximadamente dos veces comparado con pacientes con función renal normal. Estas diferencias no parecen tener significado clínico porque menos del 3% de la droga administrada se elimina por orina.

Eliminación

Siguiendo al metabolismo hepático la excreción es fundamentalmente biliar. El *clearance* total después de una simple dosis endovenosa es de alrededor de 8 litros por hora. La eliminación renal es menor al 3% y su vida media es de aproximadamente 5 horas.

El tiempo en alcanzar la concentración máxima (*t*_{máx}) es de aproximadamente de 3 a 5 horas y el tiempo en lograr una concentración de estado estable es de 3 a 5 días.

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 relevantes en la farmacocinética. En el estado de equilibrio, el área bajo la curva (ABC) de Bosentan y el ABC 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. 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 (*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 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.

**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis se adaptará al criterio médico y al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación, se aconseja:

Hipertensión arterial pulmonar: comenzar con **Bosental 125**, ½ comprimido (Bosentan 62,5 mg) por vía oral, dos veces al día durante 4 semanas; con posterioridad aumentar hasta la dosis de mantenimiento: **Bosental 125**, 1 comprimido (Bosentan 125 mg), 2 veces al día.

En pacientes con peso menor de 40 kg y por encima de los 12 años de edad se recomienda una dosis inicial y de mantenimiento de 62,5 mg dos veces al día.

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

La dosificación en pacientes con insuficiencia hepática moderada debe realizarse con precaución. 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.

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 reintroducción 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 una adecuada anticoncepción pero sin utilizar anticonceptivos hormonales incluyendo las formas orales, inyectables, transdérmicas e implantables.

Suspensión del tratamiento: es limitada la experiencia con la interrupción abrupta de Bosentan. No se ha observado rebote agudo. Sin embargo, a fin de evitar el potencial deterioro clínico, se debe considerar la reducción gradual de la dosis (62,5 mg dos veces al día durante 3 a 7 días).

Dosis pediátrica: la seguridad y eficacia no han sido comprobadas en niños.

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

Esclerosis sistémica con afectación digital activa: el tratamiento solo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la esclerosis sistémica. El tratamiento con Bosentan se realizará a dosis de 62,5 mg dos veces por día durante 4 semanas aumentando entonces la dosis a 125 mg dos veces al día. La respuesta al tratamiento y la necesidad de continuarlos deberá ser reevaluada regularmente. Deberá realizarse una adecuada evaluación riesgo / beneficio, teniendo en cuenta particularmente la eventual toxicidad hepática. No hay datos sobre la seguridad y

LABORATORIOS BAGÓ
NADINA M. PRYCIUK
FARMACEUTICA
Ma. 11.832

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACEUTICO - M.P. 14276
C.O. DIRECTOR TÉCNICO

3

eficacia en pacientes menores de 18 años. No hay datos cinéticos disponibles para Bosentan en niños con esta enfermedad.

Coadministración de Bosentan en pacientes con ritonavir: en los pacientes que han estado recibiendo ritonavir durante al menos 10 días, comenzar con Bosentan 62,5 mg una vez por día o día por medio, basado en la tolerancia individual.

Coadministración de ritonavir en pacientes con Bosentan: interrumpir el empleo de Bosentan al menos por 36 horas previas a la iniciación de ritonavir. Luego de por lo menos 10 días después de la iniciación de ritonavir, reiniciar el tratamiento con Bosentan a 62,5 mg una vez a diario o día por medio basado en la tolerancia individual.

Modo de administración

Ingerir los comprimidos con una cantidad suficiente de líquido, indistintamente, con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Función hepática

La elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas AST y 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 descarta que la acumulación de Bosentan en los hepatocitos, con la consiguiente citólisis, pueda provocar daño hepático grave.

Si la elevación de las enzimas hepáticas se acompaña de manifestaciones clínicas sintomáticas de daño hepático (náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia o fatiga o aumentos de la bilirrubina mayores de 2 veces el límite superior normal), la medicación debe suspenderse. (ver "POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

Daño hepático potencial

Elevaciones en ALT o AST en más de 3 veces el límite superior normal fueron observadas en el 11% de los pacientes tratados con Bosentan (n=658), comparado con el 2% de los pacientes tratados con placebo (n=280). Un aumento de tres veces fue observado en el 12% de los 95 pacientes con HTP tratados con 125 mg dos veces al día y en el 14 % de los 70 pacientes con HTP tratados con 250 mg dos veces al día. Un aumento de ocho veces fue observado en el 2% de los pacientes con HTP tratados con 125 mg dos veces al día y en el 7% de pacientes con HTP tratados con 250 mg dos veces

LABORATORIOS BAGÓ
NADINA M. SZYCIUK
FARMACEUTICA
Ma. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACÉUTICO - M.P. 1427F
CO-DIRECTOR TÉCNICO

4

al día. Incrementos de bilirrubina >3 veces el límite superior normal se asociaron con incrementos de aminotransferasas en 2 de 658 (0,3%) pacientes tratados con Bosentan. La combinación de daño hepatocelular con aumentos de aminotransferasas (>3 veces el límite superior normal) e incrementos en el total de bilirrubina (>3 veces el límite superior normal) es un marcador de potencial daño hepático.

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.

Los anticonceptivos hormonales, incluyendo formas orales, inyectables, transdérmicas e implantables no deben ser usados como un solo medio de anticoncepción debido a que éstos pueden no ser efectivos en pacientes tratadas con Bosentan (ver "Interacciones medicamentosas").

Concentración de hemoglobina

En el tratamiento con Bosentan se ha observado una discreta reducción en la concentración de hemoglobina dependiendo de la dosis. 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. De observarse un descenso clínicamente significativo en la concentración de hemoglobina, se deberán realizar evaluaciones adicionales para determinar su causa y la necesidad de tratamiento específico.

Alteración en la espermatogénesis

Los antagonistas de los receptores de endotelina como Bosentan pueden disminuir la espermatogénesis, generalmente en forma reversible y sin significación clínica.

Retención de líquidos

En algunos pacientes en tratamiento por insuficiencia cardíaca congestiva se ha agravado su situación clínica debido al aumento de peso y a la aparición de edemas en miembros inferiores que ocurren después del tratamiento con Bosentan durante las primeras 4 a 5 semanas. Estos pacientes requieren un control de su balance hídrico y eventualmente tratamiento diurético y hospitalización en caso de descompensación grave.

Enfermedad pulmonar veno-oclusiva

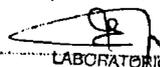
Se han comunicado casos de edema de pulmón asociados al uso de vasodilatadores (principalmente prostaciclina) en pacientes con enfermedad pulmonar veno-oclusiva. Por lo tanto, se deberá valorar la posibilidad de que exista enfermedad veno-oclusiva pulmonar asociada en aquellos pacientes con HTP que presenten 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 pulmonar veno-oclusiva.

Alteraciones de los valores fisiológicos de laboratorio

Test de la función hepática: Bosentan puede producir un aumento de tres veces el valor normal de TGP y TGO y en un 11% de pacientes se acompaña de un aumento en la bilirrubina.

LABORATORIOS BAGÓ
NADINA M. HRYCIUK
FARMACEUTICA
M. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACEUTICO - M.P. 14278
CO-DIRECTOR TÉCNICO

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

Hematocrito y hemoglobina: Bosentan causa una disminución dosis-dependiente del hematocrito y de 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.

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad

Embarazo

Categoría X: estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductiva (teratogénesis, embriotoxicidad). Los datos sobre el uso de Bosentan en mujeres embarazadas son limitados y proceden de unos pocos casos recibidos durante el período de uso poscomercialización. El riesgo potencial para el ser humano sigue siendo desconocido, por lo que se debe considerar que Bosentan es potencialmente teratogéno en el ser humano, y no debe utilizarse durante el embarazo. Las mujeres no deberán quedar embarazadas por lo menos hasta 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 deberán ser informadas sobre los posibles riesgos para el feto.

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 interrumpen el amamantamiento.

Interacciones medicamentosas

Bosentan es metabolizado por las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4. La inhibición de estas enzimas puede aumentar las concentraciones en plasma de Bosentan. Bosentan es un inductor del CYP3A4 y CYP2C9, consecuentemente las concentraciones en plasma de las drogas metabolizadas por estas dos isoenzimas disminuirá cuando Bosentan sea administrado de forma concomitante.

Anticonceptivos hormonales: los anticonceptivos hormonales, incluyendo formas orales, transdérmicas e implantables no se deben administrar conjuntamente con Bosentan dado que este puede disminuir su efectividad. Las mujeres deben utilizar un método adicional de anticoncepción no hormonal mientras estén medicadas con Bosentan.

Ciclosporina A: su administración conjunta con Bosentan puede disminuir la concentración plasmática de ciclosporina en un 50%. Las concentraciones mínimas iniciales de Bosentan en plasma fueron 30 veces más elevadas que las determinadas después de administrar Bosentan solo, al administrarse con ciclosporina en forma simultánea.

~~LABORATORIOS BAGÓ~~
~~NADINA KHRYCIUK~~
FARMACEUTICA
Ma. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACEUTICO - M.P. 14276
COORDINADOR TÉCNICO

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.

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 fármaco en forma 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, la combinación de Bosentan y glibenclamida esta contraindicada. No se dispone de datos de interacción farmacológica con otras sulfonilureas.

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 HPT, no produjo cambios clínicos relevantes en la Razón Internacional Normalizada (RIN) 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 RIN, 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 beta-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 ABC de sildenafil y a un aumento del 50% en el ABC de Bosentan. Se recomienda precaución en caso de administración concomitante.

Ketoconazol: ketoconazol coadministrado con Bosentan 125 mg dos veces al día, produce un aumento en la concentración plasmática de Bosentan en aproximadamente 2 veces; en general no es necesario un ajuste de la dosis de Bosentan pero puede ocurrir un aumento de sus efectos.

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

Lopinavir / ritonavir y otros regímenes antirretrovirales que contienen ritonavir: los datos *in vitro* indican que Bosentan es un sustrato de la proteína de transporte de aniones orgánicos (OATP), CYP3A y CYP2C9. Ritonavir inhibe OATP e inhibe e induce el

66

CYP3A. Sin embargo, el impacto de ritonavir sobre la farmacocinética de Bosentan en gran medida puede deberse a su efecto sobre OATP.

En voluntarios sanos, la administración concomitante de Bosentan 125 mg dos veces al día y lopinavir / ritonavir 400/100 mg dos veces al día aumentaron las concentraciones mínimas de Bosentan en los días 4 y 10 aproximadamente 48 veces y 5 veces, respectivamente, en comparación con las medidas luego de la administración de Bosentan. Por lo tanto, se debe ajustar la dosis de **Bosental** cuando se inicia el tratamiento con lopinavir / ritonavir (ver "POSOLOGIA / DOSIFICACION-MODO DE ADMINISTRACION"). A largo plazo, la administración concomitante de Bosentan 125 mg dos veces al día no tuvo un impacto importante sobre la farmacocinética de lopinavir/ritonavir 400 / 100 mg dos veces al día.

REACCIONES ADVERSAS

En la tabla siguiente se resumen las reacciones adversas ocurridas en > 3% de los pacientes tratados con Bosentan (125 y 250 mg dos veces al día) en ensayos controlados con placebo en HTP, y que fueron más frecuentes en estos pacientes: ver tabla I.

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 (> 3% de los pacientes tratados con Bosentan, con una diferencia > 2%) fueron nasofaringitis, rubor facial, función hepática anormal, edema de extremidades inferiores, hipotensión, palpitations, dispepsia, fatiga y prurito. Las reacciones adversas que se produjeron en > 1% y < 3%, y con más frecuencia con Bosentan que con placebo (diferencia de > 2%) fueron anemia, reflujo gastroesofágico y hemorragia rectal, todos en un 2,4% con Bosentan comparado con un 0% con placebo.

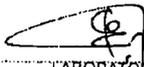
Las interrupciones del tratamiento debidas a la presencia de reacciones adversas, durante los ensayos clínicos en pacientes con HTP, a dosis de 125 y 250 mg dos veces al día, fueron menos frecuentes en los pacientes tratados con Bosentan que en los tratados con placebo (5,5% vs 10%, respectivamente).

Tabla 1

Reacciones adversas ocurridas en \geq 3% de los pacientes, y con más frecuencia en pacientes tratados con Bosentan (125 y 250 mg 2 veces al día)

Sistema corporal / Reacción adversa	Placebo n=80		Bosentan (todos) n=165	
	n	%	n	%
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>				
Infección del tracto respiratorio superior	9	11%	20	12%
Nasofaringitis	6	8%	18	11%
Neumonía	1	1%	5	3%
<i>Trastornos cardíacos</i>				
Edema de extremidades inferiores	4	5%	13	8%
Palpitaciones	1	1%	8	5%
Edema	2	3%	7	4%

LABORATORIOS BAGÓ
NADIA M. H. GIUK
FARMACEUTICA
Ma. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACEUTICO - M.P. 1427R
CO-DIRECTOR TÉCNICO

8

Sistema corporal / Reacción adversa	Placebo n=80		Bosentan (todos) n=165	
	n	%	n	%
Trastornos gastrointestinales				
Dispepsia	-	-	7	4%
Sequedad bucal	1	1%	5	3%
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	16	20%	36	22%
Trastornos vasculares				
Rubor facial	4	5%	15	9%
Hipotensión	3	4%	11	7%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Prurito	-	-	6	4%
Trastornos generales y en la zona de administración				
Fatiga	1	1%	6	4%
Trastornos hepato biliares				
Función hepática anormal	2	3%	14	8%

Tabla 2
Recomendaciones en caso de elevaciones de la ALT/AST

Valores ALT/AST	Recomendaciones para el tratamiento y la monitorización
>3 y ≤5 el límite superior normal	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 descriptas más abajo.
>5 y ≤8 el límite superior normal	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 descriptas más abajo.
>8 el límite superior normal	Deberá interrumpirse el tratamiento y no se considerará la re-introducción de Bosentan.

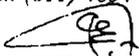
SOBREDOSIFICACIÓN

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 HTP. 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 descriptas 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 un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

~~LASCRIBAS BAGO~~
NADINA M. PRYCIUK
FARMACEUTICA
Ma. 11.832


LABORATORIOS BAGO S.A
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACEUTICO - M.P. 14276
CO-DIRECTOR TECNICO

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 56, 60, 100, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos color blanco, siendo las tres últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 30 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **BOSENTAL 125** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro.

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.


LABORATORIOS BAGÓ
NADINA M. HRYCIUK
FARMACEUTICA
Ma. 11.832


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
EDUARDO E. RODRIGUEZ
FARMACÉUTICO - M.P. 1427F
CO-DIRECTOR TÉCNICO