



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-3047-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 26 de Abril de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000150-19-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000150-19-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BUNAIOD 125 - BUNAIOD 62,5 y nombre/s genérico/s BOSENTAN, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 21/02/2022 15:17:58, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 17/03/2022 10:23:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 11/04/2019 14:55:12, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 11/04/2019 14:55:12, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 21/02/2022 15:17:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 21/02/2022 15:17:58.

ARTÍCULO 3º.- 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.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 21/02/2022 15:17:58 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000150-19-1

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.04.26 12:02:24 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

BUNAIOD 62,5 /125
BOSENTAN 62,5 mg y 125 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque presenten los mismos síntomas de la enfermedad, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es **BUNAIOD 62,5 Y 125** y para que se utiliza?
- 2- ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar **BUNAIOD 62,5 Y 125** y durante el tratamiento?
- 3- ¿Cómo debo tomar **BUNAIOD 62,5 y 125**?
- 4- ¿Cuáles son los efectos adversos?
- 5- ¿Cómo debo conservar **BUNAIOD 62,5 y 125**?
- 6- Contenido del envase e información adicional

1- ¿Qué es BUNAIOD 62,5 y 125 y para que se utiliza?

BUNAIOD 62,5 y 125 contiene Bosentan, que bloquea la hormona natural llamada endotelina-1 (ET-1), y causa estrechamiento de los vasos sanguíneos. Bosentan causa, por consiguiente, dilatación de los vasos sanguíneos y pertenece a la clase de medicamentos denominados “antagonistas de los receptores de la endotelina”.

BUNAIOD 62,5 Y 125 se usa para tratar:

• **Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP):** La HAP es una enfermedad de estrechamiento grave de los vasos sanguíneos de los pulmones dando lugar a un aumento de la presión arterial de los vasos sanguíneos (arterias pulmonares) que llevan sangre del corazón a los pulmones. Esta presión disminuye la cantidad de oxígeno que puede llegar a la sangre en los pulmones, haciendo que la actividad física sea más difícil.

Bosentan ensancha las arterias pulmonares, haciendo fácil el bombeo de la sangre por el corazón a través de ellas. Esto reduce la presión arterial y alivia los síntomas.

Bosentan se utiliza para el tratamiento de pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) en clase III para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio (la habilidad para realizar una actividad física). La "clase" refleja la gravedad de la enfermedad: "clase III" implica una limitación marcada de la actividad física.

Se han observado algunas mejorías en pacientes con HAP clase II. La "clase II" implica ligera limitación de la actividad física. La HAP para la que Bosentan está indicado puede ser:

- primaria (en la que no se identifica la causa o hereditaria),
- causada por esclerodermia (también llamada Esclerosis Sistémica, enfermedad en la que hay un crecimiento anormal del tejido conectivo que forma el soporte de la piel y otros órganos),
- causada por defectos congénitos del corazón (de nacimiento) con cortocircuitos (comunicaciones anormales) que causan un flujo anormal de sangre entre el corazón y los pulmones.

• **Úlceras digitales** (úlceras en los dedos de las manos y de los pies) en pacientes adultos que padecen una enfermedad llamada esclerodermia. Bosentan reduce el número de nuevas úlceras digitales (en manos y pies) que aparecen.

2- ¿Qué es lo que debo saber antes de BUNAIOD 62,5 y 125 tomar ?

No tome BUNAIOD 62,5 y 125

- **Si es alérgico a Bosentan** o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en su composición).
- **Si tiene problemas de hígado** (pregunte a su médico).
- **Si está embarazada, o podría estarlo** por no estar utilizando métodos anticonceptivos fiables. Por favor lea la información del apartado "Anticonceptivos" y "Otros medicamentos y Bosentan".

- **Si está tomando ciclosporina A** (un medicamento empleado después de un trasplante o para tratar la psoriasis).

Si tiene alguna de estas condiciones, informe a su médico.

Advertencias y precauciones

Análisis a los que su médico lo someterá antes de recetarle el tratamiento

- un análisis de sangre para valorar la función hepática.
- un análisis de sangre para detectar si hay anemia (hemoglobina baja).
- una prueba de embarazo si es una mujer en edad fértil.

Se han encontrado alteraciones de las pruebas de función hepática y anemia en algunos pacientes que toman BOSENTAN.

Análisis de sangre que su médico le hará durante el tratamiento

Durante el tratamiento con BOSENTAN su médico le programará análisis de sangre regulares para controlar los cambios en su función hepática y en el nivel de hemoglobina. Es importante que se realice controles sanguíneos regulares mientras esté tomando BOSENTAN.

Análisis de sangre para función hepática

Estos análisis se deben realizar mensualmente durante toda la duración del tratamiento con BOSENTAN.

Después de un aumento de la dosis se debe realizar una prueba adicional después de 2 semanas.

Análisis de sangre para anemia

Estos análisis se realizarán mensualmente durante los primeros 4 meses de tratamiento y posteriormente cada 3 meses, ya que los pacientes que toman BOSENTAN pueden presentar anemia.

Si estos análisis resultan anormales, su médico puede decidir reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con BOSENTAN y realizar pruebas adicionales para investigar la causa.

Excipientes

BUNAIOD 62,5/125 contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

Niños y adolescentes

Solo hay experiencia clínica limitada en niños menores de 1 años de edad con Hipertensión Arterial Pulmonar. BOSENTAN no está recomendado en pacientes pediátricos con Esclerosis Sistémica con alteración digital ulcerosa activa.

Toma de BOSENTAN con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Es especialmente importante que informe a su médico si toma:

- Ciclosporina A (medicamento administrado después de los trasplantes y para tratar la psoriasis) que no se debe administrar junto con BOSENTAN.
- Sirolimus o tacrolimus, que son medicamentos administrados después de los trasplantes, y no está recomendado administrar junto con BOSENTAN.
- Glibenclamida (medicamento para la diabetes), rifampicina (medicamento para la tuberculosis), Fluconazol (medicamento contra las infecciones fúngicas) o nevirapina (medicamento para el VIH) ya que no está recomendado administrar estos medicamentos junto con BOSENTAN.

Otros medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH, que administrados junto con BOSENTAN pueden requerir un control especial.

- Anticonceptivos orales, que no son efectivos como único método anticonceptivo cuando se está en tratamiento con BOSENTAN. Su doctor y/o ginecólogo establecerá el método anticonceptivo que sea apropiado para usted.

Información sobre los excipientes:

Los comprimidos de Bosentan contienen un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares usted no debe tomar ese medicamento.

Conducción y uso de máquinas

BOSENTAN no tiene influencia o ésta es insignificante sobre la conducción y uso de máquinas. Sin embargo, BOSENTAN puede inducir hipotensión (disminución de la presión sanguínea) que puede causar mareos y afectar la capacidad de conducción y uso de máquinas. Por consiguiente, si se siente mareado mientras está en tratamiento con BOSENTAN, no conduzca o maneje herramientas o maquinaria.

Mujeres en edad fértil

NO tome **BOSENTAN** si está embarazada o planea quedar embarazada.

Pruebas de embarazo

BOSENTAN puede afectar a los niños no nacidos concebidos antes o durante el tratamiento. Si es una mujer en edad fértil, su médico le pedirá que se realice una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento con **BOSENTAN**, y regularmente cuando esté tomando *BOSENTAN*.

Anticonceptivos

Si es posible que pueda quedar embarazada, utilice un método anticonceptivo fiable (anticoncepción) mientras esté tomando BOSENTAN. Su médico o ginecólogo le aconsejarán sobre métodos anticonceptivos fiables mientras tome BOSENTAN. Dado que BOSENTAN puede hacer que la anticoncepción hormonal no sea efectiva (p.ej. oral, inyección, implante, o parches dérmicos), este método por sí solo no es fiable. Por lo tanto, si usa anticonceptivos hormonales debe también utilizar un método de barrera (p.ej. preservativo femenino, diafragma, esponja contraceptiva, o su pareja debe también usar preservativo). Se recomienda realizar una prueba de embarazo mensual mientras esté tomando BOSENTAN y esté en edad fértil.

Informe a su médico inmediatamente si queda embarazada mientras está tomando BOSENTAN, o planea quedar embarazada en el futuro próximo.

Lactancia

Informe a su médico inmediatamente si está en **período de lactancia**. Se le aconseja interrumpir el período de lactancia si se le prescribe **BOSENTAN** ya que no se conoce si este medicamento pasa a la leche materna.

Fertilidad

Los estudios de fertilidad en animales no demostraron efectos en los valores del espermatozoides, ni en la fertilidad.

3- ¿Cómo debo tomar BUNAIOD 62,5 y 125?

El tratamiento con **BOSENTAN** solo debe ser iniciado y controlado por un médico que tenga experiencia en el tratamiento con HAP o Esclerosis Sistémica. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Cómo tomar BUNAIOD 62,5 y 125

Los comprimidos recubiertos deben tomarse (mañana y noche) con agua. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

En niños de 1 año o mayores el tratamiento con BUNAIOD se inicia con 2 mg por Kg de peso corporal dos veces al día (mañana y noche). Su médico le dirá sobre esta dosis.

Si toma más BUNAIOD 62,5 y 125 del que debe

Si toma más comprimidos de los que debiera, consulte inmediatamente a su médico. Lea lo indicado en sobredosificación.

Si olvidó tomar BUNAIOD 62,5 y 125

Si olvidó tomar **BUNAIOD 62,5 y 125** tome la dosis en cuanto se acuerde y después continúe tomándolo en su horario habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con BUNAIOD 62,5 y 125

Si interrumpe repentinamente el tratamiento con **BOSENTAN**, sus síntomas pueden empeorar. No deje de tomar **BOSENTAN** a no ser que así se lo indique su médico. Su médico puede indicarle que reduzca la dosis durante algunos días antes de dejar de tomarlo por completo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4- ¿Cuáles son los efectos adversos?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan.

Los efectos adversos más graves con BOSENTAN son:

- Función hepática anormal que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas
 - Anemia (valor sanguíneo disminuido) que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas. La anemia puede requerir ocasionalmente transfusión de sangre.
- Sus valores hepáticos y sanguíneos serán analizados durante el tratamiento con BOSENTAN. Es importante que se haga estos análisis como se lo haya prescrito su médico.

Los signos de que su hígado puede no estar funcionando correctamente incluyen:

- Náuseas.
- Vómitos.
- Fiebre.
- Dolor en el estómago.
- Ictericia (color amarillento de piel o del blanco en los ojos).
- Orina de color oscuro.
- Picazón de la piel
- Letargo o fatiga (cansancio inusual o agotamiento).
- Síndrome pseudogripal (dolor articular y muscular con fiebre).

Si tiene alguno de estos síntomas, **consulte con su médico inmediatamente.**

Otros efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas):

- Dolor de cabeza
- Edema (hinchazón de las piernas y tobillos u otros signos de retención de líquidos)

Frecuentes (pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas):

- Rubefacción (enrojecimiento de la piel).
- Reacciones de hipersensibilidad (incluida inflamación cutánea, picazón y erupción cutánea).
- Reflujo gastroesofágico (acidez).
- Diarrea.
- Síncope (desmayo).
- Palpitaciones (latidos cardíacos rápidos o irregulares).
- Presión arterial baja

Poco frecuentes (pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas):

- Trombocitopenia (descenso del número de plaquetas en sangre).
- Neutropenia/leucopenia (descenso del número de glóbulos blancos de la sangre).
- Pruebas de función hepática elevadas con hepatitis (inflamación del hígado) y/o ictericia (color amarillo de la piel o del blanco de los ojos).

Raros (pueden afectar **hasta 1 de cada 1000** personas):

- Anafilaxia (reacción alérgica generalizada), angioedema (hinchazón, con más frecuencia alrededor de los ojos, labios, lengua o garganta).
- Cirrosis del hígado, falla hepática (alteración grave de la función del hígado).

Efectos adversos en niños y adolescentes

Los efectos adversos que han sido observados en niños tratados con BOSENTAN son los mismos que en los adultos.

Comunicación de efectos adversos

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de BOSENTAN a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

5- ¿Cómo debo conservar BUNAIOD 62,5 y 125?

Se debe ser conservar en su envase original a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C. No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y en el blíster. La fecha del vencimiento es el último día del mes que se indica.

6. Información adicional

Sobredosificación:

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

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez Tel. 011-4962-2247/ 6666

- Hospital A. Posadas Tel. 011-4658-7777; 4654-6648

Optativamente otros centros de intoxicaciones.”

Composición:

Cada comprimido recubierto de **BOSENTAN 62,5 mg y BOSENTAN 125 mg** contiene:

Bosentan (como monohidrato) 62,5 mg ó 120 mg

Los demás componentes son:

Almidón glicolato de sodio, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Povidona, K30, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Óxido de hierro amarillo, Alcohol polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 3350, Talco,

Presentación

BUNAIOD 62,5 y 125, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 30, 60 y 120 comprimidos recubiertos, siendo la última para uso hospitalario exclusivo

BUNAIOD 62,5 y 125, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 30, 60 y 120 comprimidos recubiertos, siendo la última para uso hospitalario exclusivo

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Provincia de Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsulesargentina.com

Elaborado en:

Fecha de revisión:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Industria Argentina

BUNAIOD 62,5 /125
BOSENTAN 62,5 mg y 125 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque presenten los mismos síntomas de la enfermedad, ya que puede perjudicarles.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es **BUNAIOD 62,5 Y 125** y para que se utiliza?
- 2- ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar **BUNAIOD 62,5 Y 125** y durante el tratamiento?
- 3- ¿Cómo debo tomar **BUNAIOD 62,5 y 125**?
- 4- ¿Cuáles son los efectos adversos?
- 5- ¿Cómo debo conservar **BUNAIOD 62,5 y 125**?
- 6- Contenido del envase e información adicional

1- ¿Qué es BUNAIOD 62,5 y 125 y para que se utiliza?

BUNAIOD 62,5 y 125 contiene Bosentan, que bloquea la hormona natural llamada endotelina-1 (ET-1), y causa estrechamiento de los vasos sanguíneos. Bosentan causa, por consiguiente, dilatación de los vasos sanguíneos y pertenece a la clase de medicamentos denominados “antagonistas de los receptores de la endotelina”.

BUNAIOD 62,5 Y 125 se usa para tratar:

• **Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP):** La HAP es una enfermedad de estrechamiento grave de los vasos sanguíneos de los pulmones dando lugar a un aumento de la presión arterial de los vasos sanguíneos (arterias pulmonares) que llevan sangre del corazón a los pulmones. Esta presión disminuye la cantidad de oxígeno que puede llegar a la sangre en los pulmones, haciendo que la actividad física sea más difícil.

Bosentan ensancha las arterias pulmonares, haciendo fácil el bombeo de la sangre por el corazón a través de ellas. Esto reduce la presión arterial y alivia los síntomas.

Bosentan se utiliza para el tratamiento de pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) en clase III para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio (la habilidad para realizar una actividad física). La "clase" refleja la gravedad de la enfermedad: "clase III" implica una limitación marcada de la actividad física.

Se han observado algunas mejorías en pacientes con HAP clase II. La "clase II" implica ligera limitación de la actividad física. La HAP para la que Bosentan está indicado puede ser:

- primaria (en la que no se identifica la causa o hereditaria),
- causada por esclerodermia (también llamada Esclerosis Sistémica, enfermedad en la que hay un crecimiento anormal del tejido conectivo que forma el soporte de la piel y otros órganos),
- causada por defectos congénitos del corazón (de nacimiento) con cortocircuitos (comunicaciones anormales) que causan un flujo anormal de sangre entre el corazón y los pulmones.

• **Úlceras digitales** (úlceras en los dedos de las manos y de los pies) en pacientes adultos que padecen una enfermedad llamada esclerodermia. Bosentan reduce el número de nuevas úlceras digitales (en manos y pies) que aparecen.

2- ¿Qué es lo que debo saber antes de BUNAIOD 62,5 y 125 tomar ?

No tome BUNAIOD 62,5 y 125

- **Si es alérgico a Bosentan** o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en su composición).
- **Si tiene problemas de hígado** (pregunte a su médico).
- **Si está embarazada, o podría estarlo** por no estar utilizando métodos anticonceptivos fiables. Por favor lea la información del apartado "Anticonceptivos" y "Otros medicamentos y Bosentan".

- **Si está tomando ciclosporina A** (un medicamento empleado después de un trasplante o para tratar la psoriasis).

Si tiene alguna de estas condiciones, informe a su médico.

Advertencias y precauciones

Análisis a los que su médico lo someterá antes de recetarle el tratamiento

- un análisis de sangre para valorar la función hepática.
- un análisis de sangre para detectar si hay anemia (hemoglobina baja).
- una prueba de embarazo si es una mujer en edad fértil.

Se han encontrado alteraciones de las pruebas de función hepática y anemia en algunos pacientes que toman BOSENTAN.

Análisis de sangre que su médico le hará durante el tratamiento

Durante el tratamiento con BOSENTAN su médico le programará análisis de sangre regulares para controlar los cambios en su función hepática y en el nivel de hemoglobina. Es importante que se realice controles sanguíneos regulares mientras esté tomando BOSENTAN.

Análisis de sangre para función hepática

Estos análisis se deben realizar mensualmente durante toda la duración del tratamiento con BOSENTAN.

Después de un aumento de la dosis se debe realizar una prueba adicional después de 2 semanas.

Análisis de sangre para anemia

Estos análisis se realizarán mensualmente durante los primeros 4 meses de tratamiento y posteriormente cada 3 meses, ya que los pacientes que toman BOSENTAN pueden presentar anemia.

Si estos análisis resultan anormales, su médico puede decidir reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con BOSENTAN y realizar pruebas adicionales para investigar la causa.

Excipientes

BUNAIOD 62,5/125 contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

Niños y adolescentes

Solo hay experiencia clínica limitada en niños menores de 1 años de edad con Hipertensión Arterial Pulmonar. BOSENTAN no está recomendado en pacientes pediátricos con Esclerosis Sistémica con alteración digital ulcerosa activa.

Toma de BOSENTAN con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta. Es especialmente importante que informe a su médico si toma:

- Ciclosporina A (medicamento administrado después de los trasplantes y para tratar la psoriasis) que no se debe administrar junto con BOSENTAN.
- Sirolimus o tacrolimus, que son medicamentos administrados después de los trasplantes, y no está recomendado administrar junto con BOSENTAN.
- Glibenclamida (medicamento para la diabetes), rifampicina (medicamento para la tuberculosis), Fluconazol (medicamento contra las infecciones fúngicas) o nevirapina (medicamento para el VIH) ya que no está recomendado administrar estos medicamentos junto con BOSENTAN.

Otros medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH, que administrados junto con BOSENTAN pueden requerir un control especial.

- Anticonceptivos orales, que no son efectivos como único método anticonceptivo cuando se está en tratamiento con BOSENTAN. Su doctor y/o ginecólogo establecerá el método anticonceptivo que sea apropiado para usted.

Información sobre los excipientes:

Los comprimidos de Bosentan contienen un azúcar llamado lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares usted no debe tomar ese medicamento.

Conducción y uso de máquinas

BOSENTAN no tiene influencia o ésta es insignificante sobre la conducción y uso de máquinas. Sin embargo, BOSENTAN puede inducir hipotensión (disminución de la presión sanguínea) que puede causar mareos y afectar la capacidad de conducción y uso de máquinas. Por consiguiente, si se siente mareado mientras está en tratamiento con BOSENTAN, no conduzca o maneje herramientas o maquinaria.

Mujeres en edad fértil

NO tome **BOSENTAN** si está embarazada o planea quedar embarazada.

Pruebas de embarazo

BOSENTAN puede afectar a los niños no nacidos concebidos antes o durante el tratamiento. Si es una mujer en edad fértil, su médico le pedirá que se realice una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento con **BOSENTAN**, y regularmente cuando esté tomando *BOSENTAN*.

Anticonceptivos

Si es posible que pueda quedar embarazada, utilice un método anticonceptivo fiable (anticoncepción) mientras esté tomando BOSENTAN. Su médico o ginecólogo le aconsejarán sobre métodos anticonceptivos fiables mientras tome BOSENTAN. Dado que BOSENTAN puede hacer que la anticoncepción hormonal no sea efectiva (p.ej. oral, inyección, implante, o parches dérmicos), este método por sí solo no es fiable. Por lo tanto, si usa anticonceptivos hormonales debe también utilizar un método de barrera (p.ej. preservativo femenino, diafragma, esponja contraceptiva, o su pareja debe también usar preservativo). Se recomienda realizar una prueba de embarazo mensual mientras esté tomando BOSENTAN y esté en edad fértil.

Informe a su médico inmediatamente si queda embarazada mientras está tomando BOSENTAN, o planea quedar embarazada en el futuro próximo.

Lactancia

Informe a su médico inmediatamente si está en **período de lactancia**. Se le aconseja interrumpir el período de lactancia si se le prescribe **BOSENTAN** ya que no se conoce si este medicamento pasa a la leche materna.

Fertilidad

Los estudios de fertilidad en animales no demostraron efectos en los valores del espermatozoides, ni en la fertilidad.

3- ¿Cómo debo tomar BUNAIOD 62,5 y 125?

El tratamiento con **BOSENTAN** solo debe ser iniciado y controlado por un médico que tenga experiencia en el tratamiento con HAP o Esclerosis Sistémica. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Cómo tomar BUNAIOD 62,5 y 125

Los comprimidos recubiertos deben tomarse (mañana y noche) con agua. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

En niños de 1 año o mayores el tratamiento con BUNAIOD se inicia con 2 mg por Kg de peso corporal dos veces al día (mañana y noche). Su médico le dirá sobre esta dosis.

Si toma más BUNAIOD 62,5 y 125 del que debe

Si toma más comprimidos de los que debiera, consulte inmediatamente a su médico. Lea lo indicado en sobredosificación.

Si olvidó tomar BUNAIOD 62,5 y 125

Si olvidó tomar **BUNAIOD 62,5 y 125** tome la dosis en cuanto se acuerde y después continúe tomándolo en su horario habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con BUNAIOD 62,5 y 125

Si interrumpe repentinamente el tratamiento con **BOSENTAN**, sus síntomas pueden empeorar. No deje de tomar **BOSENTAN** a no ser que así se lo indique su médico. Su médico puede indicarle que reduzca la dosis durante algunos días antes de dejar de tomarlo por completo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4- ¿Cuáles son los efectos adversos?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los presentan.

Los efectos adversos más graves con BOSENTAN son:

- Función hepática anormal que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas
 - Anemia (valor sanguíneo disminuido) que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas. La anemia puede requerir ocasionalmente transfusión de sangre.
- Sus valores hepáticos y sanguíneos serán analizados durante el tratamiento con BOSENTAN. Es importante que se haga estos análisis como se lo haya prescrito su médico.

Los signos de que su hígado puede no estar funcionando correctamente incluyen:

- Náuseas.
- Vómitos.
- Fiebre.
- Dolor en el estómago.
- Ictericia (color amarillento de piel o del blanco en los ojos).
- Orina de color oscuro.
- Picazón de la piel
- Letargo o fatiga (cansancio inusual o agotamiento).
- Síndrome pseudogripal (dolor articular y muscular con fiebre).

Si tiene alguno de estos síntomas, **consulte con su médico inmediatamente.**

Otros efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a **más de 1 de cada 10** personas):

- Dolor de cabeza
- Edema (hinchazón de las piernas y tobillos u otros signos de retención de líquidos)

Frecuentes (pueden afectar **hasta 1 de cada 10** personas):

- Rubefacción (enrojecimiento de la piel).
- Reacciones de hipersensibilidad (incluida inflamación cutánea, picazón y erupción cutánea).
- Reflujo gastroesofágico (acidez).
- Diarrea.
- Síncope (desmayo).
- Palpitaciones (latidos cardíacos rápidos o irregulares).
- Presión arterial baja

Poco frecuentes (pueden afectar **hasta 1 de cada 100** personas):

- Trombocitopenia (descenso del número de plaquetas en sangre).
- Neutropenia/leucopenia (descenso del número de glóbulos blancos de la sangre).
- Pruebas de función hepática elevadas con hepatitis (inflamación del hígado) y/o ictericia (color amarillo de la piel o del blanco de los ojos).

Raros (pueden afectar **hasta 1 de cada 1000** personas):

- Anafilaxia (reacción alérgica generalizada), angioedema (hinchazón, con más frecuencia alrededor de los ojos, labios, lengua o garganta).
- Cirrosis del hígado, falla hepática (alteración grave de la función del hígado).

Efectos adversos en niños y adolescentes

Los efectos adversos que han sido observados en niños tratados con BOSENTAN son los mismos que en los adultos.

Comunicación de efectos adversos

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de BOSENTAN a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

5- ¿Cómo debo conservar BUNAIOD 62,5 y 125?

Se debe ser conservar en su envase original a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C. No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y en el blíster. La fecha del vencimiento es el último día del mes que se indica.

6. Información adicional

Sobredosificación:

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

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez Tel. 011-4962-2247/ 6666

- Hospital A. Posadas Tel. 011-4658-7777; 4654-6648

Optativamente otros centros de intoxicaciones.”

Composición:

Cada comprimido recubierto de **BOSENTAN 62,5 mg y BOSENTAN 125 mg** contiene:

Bosentan (como monohidrato) 62,5 mg ó 120 mg

Los demás componentes son:

Almidón glicolato de sodio, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Povidona, K30, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Óxido de hierro amarillo, Alcohol polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 3350, Talco,

Presentación

BUNAIOD 62,5 y 125, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 30, 60 y 120 comprimidos recubiertos, siendo la última para uso hospitalario exclusivo

BUNAIOD 62,5 y 125, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 30, 60 y 120 comprimidos recubiertos, siendo la última para uso hospitalario exclusivo

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Provincia de Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsulesargentina.com

Elaborado en:

Fecha de revisión:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DEL PROSPECTO PARA PROFESIONAL DE LA SALUD

Industria Argentina

BUNAIOD 62,5/125

BOSENTAN 62,5 mg y 125 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de:

BOSENTAN 62,5 mg contiene:

Bosentan (como monohidrato 64,54 mg) 62,500 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 18,7 mg, Celulosa microcristalina 12,52 mg, Almidón glicolato de sodio 6,6 mg, Povidona K30 7,7 mg, Estearato de magnesio 1,1 mg, Dióxido de silicio coloidal 0,88 mg, Alcohol polivinílico 1,320 mg, Dióxido de titanio 0,825 mg, Polietilenglicol, 3350 0,660 mg, Talco 0,495 mg, Óxido amarillo de hierro 3 mcg

BOSENTAN 125 mg contiene:

Bosentan (como monohidrato 129,8 mg) 125 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 37,4 mg, Celulosa microcristalina 25,04 mg, Almidón glicolato de sodio 13,2 mg, Povidona K30 15,40 mg, Estearato de magnesio 2,2 mg, Dióxido de silicio coloidal 1,76 mg, Alcohol polivinílico 2,640 mg, Dióxido de titanio 1,650 mg, Polietilenglicol, 3350 1,320 mg, Talco 0,990 mg, Óxido amarillo de hierro 6 mcg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo pulmonar.

Código ATC: C02KX01.

INDICACIONES

BOSENTAN está indicado para el tratamiento de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes de clase funcional III de la OMS. Se ha demostrado eficacia en:

- Hipertensión Arterial Pulmonar primaria (idiopática y hereditaria).
- Hipertensión Arterial Pulmonar secundaria a la esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa.
- Hipertensión Arterial Pulmonar asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos y fisiología de Eisenmenger.

También se han observado mejorías en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar de clase funcional II de la OMS.

BOSENTAN también está indicado para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con Esclerosis Sistémica con alteración digital ulcerosa activa.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Bosentan es un antagonista dual de los receptores de la endotelina (ERA) con afinidad por los receptores de endotelina A y B (ETA y ETB). Bosentan disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica, dando lugar a un aumento del gasto cardíaco sin aumento de la frecuencia cardíaca.

La endotelina-1 (ET-1), una neurohormona, es uno de los vasoconstrictores más potentes conocidos, y también induce fibrosis, proliferación celular, hipertrofia cardíaca y remodelación, siendo además proinflamatoria. Estos efectos están mediados por la unión de la endotelina a los receptores ETA y ETB situados en las células del músculo liso vascular y el endotelio. Las concentraciones de ET-1 en tejidos y plasma aumentan en distintos trastornos cardiovasculares y enfermedades del tejido conectivo, incluidas la Hipertensión Arterial Pulmonar, esclerodermia, insuficiencia cardíaca aguda y crónica, isquemia miocárdica, hipertensión sistémica y aterosclerosis, lo cual sugiere un papel patogénico de la ET-1 en estas enfermedades. En la Hipertensión Arterial Pulmonar e insuficiencia cardíaca, en ausencia de un antagonista de los receptores de endotelina, las concentraciones elevadas de ET-1 están en estrecha correlación con la gravedad y el pronóstico de estas enfermedades.

Bosentan compite con la unión de la ET-1 y otros péptidos ET, a ambos receptores ETA y ETB, con una afinidad ligeramente superior por los receptores ETA ($K_i = 4,1\text{--}43$ nanomolar) que por los receptores ETB ($K_i = 38\text{--}730$ nanomolar). Bosentan es un antagonista específico de los receptores ET y no se une a otros receptores.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de Bosentan ha sido estudiada principalmente en sujetos sanos. Los datos, de carácter limitado, obtenidos en pacientes, demuestran que la exposición a Bosentan en pacientes adultos con Hipertensión Arterial Pulmonar es unas 2 veces superior a la observada en sujetos adultos sanos.

En adultos sanos, Bosentan muestra una farmacocinética dosis y tiempo-dependiente. El clearance y el volumen de distribución disminuyen con dosis intravenosas crecientes y aumentan con el tiempo. Después de la administración oral, la exposición sistémica es

proporcional a la dosis hasta los 500 mg. A dosis orales más elevadas, C_{max} y AUC aumentan menos que en proporción a la dosis.

Absorción

En voluntarios sanos, la biodisponibilidad absoluta de Bosentan es aproximadamente del 50%, y no se ve afectada por los alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en un período de 3 a 5 horas.

Distribución

Bosentan se fija en gran medida a las proteínas plasmáticas (> 98%), principalmente a la albúmina.

Bosentan no penetra en los eritrocitos.

Tras una dosis intravenosa de 250 mg se determinó un volumen de distribución (V_{ss}) de unos 18 litros.

Biotransformación y eliminación

Después de una dosis intravenosa única de 250 mg, el clearance fue de 8,2 L/h. La vida media de eliminación terminal (t_{1/2}) es de 5,4 horas.

Después de la administración de dosis múltiples, las concentraciones plasmáticas de Bosentan disminuyen gradualmente al 50%–65% de las observadas después de la administración de dosis únicas. Esta disminución probablemente se debe a la autoinducción de las enzimas hepáticas involucradas en su metabolismo. El equilibrio estacionario se alcanza en un plazo de 3 a 5 días.

Bosentan es eliminado por excreción biliar después de su metabolismo hepático por las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9 del citocromo P450. Menos del 3% de la dosis oral administrada se recupera en la orina.

Bosentan forma tres metabolitos, de los cuales sólo uno es farmacológicamente activo. Este metabolito se excreta principalmente inalterado por vía biliar. En pacientes adultos, la exposición al metabolito activo es mayor que en sujetos sanos. La exposición al metabolito activo puede estar incrementada en pacientes con evidencia de colestasis.

Bosentan es un inductor del CYP3A4 y CYP2C9 y posiblemente también del CYP2C19 y la glicoproteína P. *In vitro*, Bosentan inhibe la bomba exportadora de sales biliares en cultivos de hepatocitos.

Datos *in vitro* han demostrado que Bosentan no ejerce ningún efecto inhibitor significativo sobre las isoenzimas del CYP ensayados (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Por consiguiente, no se espera que Bosentan aumente las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por estas isoenzimas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

En relación con el intervalo estudiado para cada variable, no se espera que la farmacocinética de Bosentan en adultos se vea influida de forma relevante por el sexo, peso corporal, raza o edad. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 2 años.

Niños

La farmacocinética en dosis orales únicas y múltiples de Bosentan comprimidos recubiertos fue estudiada en pacientes pediátricos con Hipertensión Arterial Pulmonar cuya dosis se había ajustado de acuerdo con el peso corporal. La exposición a Bosentan disminuyó con el tiempo en concordancia con las conocidas propiedades auto-inductoras enzimáticas de Bosentan. Los valores medios de AUC (CV%) de Bosentan en pacientes pediátricos tratados con dosis de 31,25; 62,5 ó 125 mg dos veces al día fueron de 3496 (49), 5428 (79) y 6124 (27) ng·h/ml, respectivamente, y fueron menores que el valor de 8149 (47)ng·h/ml observado en pacientes adultos con Hipertensión Arterial Pulmonar que recibieron dosis de 125 mg dos veces al día.

En el estado estacionario, la exposición sistémica en pacientes pediátricos con pesos entre 10 y 20 kg, 20 y 40 kg y más de 40 kg fue del 43%, 67% y 75% de la observada en pacientes adultos, respectivamente.

En un segundo estudio farmacocinético, 36 pacientes pediátricos con edades entre 2 y 11 años y HAP fueron tratados con 2 y 4 mg/kg dos veces al día con el comprimido dispersable. No se observó proporcionalidad de dosis. Las concentraciones plasmáticas de Bosentan en estado estacionario fueron similares a las dosis orales de 2 y 4 mg/kg. El AUC fue de 3,577 ng·h/ml para 2 mg/kg dos veces al día y 3,371 ng·h/ml para 4 mg/kg dos veces al día. La exposición media a Bosentan en pacientes pediátricos fue casi la mitad de la exposición en pacientes adultos con la dosis de mantenimiento de 125 mg dos veces al día, aunque mostró un gran solapamiento con la exposición en adultos. En base a los hallazgos de los estudios, parece que la exposición a Bosentan alcanza una meseta a dosis inferiores en pacientes pediátricos que en adultos, y que las dosis superiores a 2 mg/kg dos veces al día no resultarán en una mayor exposición a Bosentan en pacientes pediátricos.

Se desconocen las consecuencias de estos hallazgos, en relación con la hepatotoxicidad. El sexo y el uso concomitante de epoprostenol intravenoso no tuvieron un efecto significativo sobre la farmacocinética de Bosentan.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) no se observaron cambios relevantes en la farmacocinética. En el estado estacionario, el AUC de Bosentan y el AUC del metabolito activo, Ro 48-5033, fueron un 9% y un 33% más altos, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática leve comparados con los valores observados en voluntarios sanos.

El impacto de insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de Bosentan y de su principal metabolito Ro 48-5033 ha sido investigado en un estudio en el que se incluyeron 5 pacientes con Hipertensión Pulmonar asociada a hipertensión portal e insuficiencia hepática clase B de Child-Pugh y 3 pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar por otras causas con función hepática normal. En los pacientes con insuficiencia hepática clase B de Child-Pugh, el AUC media (IC 95%) de Bosentan en el estado estacionario fue de 360 (212-613) ng.h/ml, es decir, 4,7 veces superior, y el AUC media (IC 95%) del metabolito activo Ro 48-5033 fue de 106 (58,4-192) ng.h/ml, es decir, 12,4 veces superior, que en pacientes con función hepática normal (Bosentan: media [IC 95%] AUC: 76,1 [9,07-638] ng.h/ml; Ro 48-5033: media [IC 95%] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng.h/ml). Aunque el número de pacientes fue limitado y la variabilidad elevada, estos datos indican un marcado incremento de la exposición a Bosentan y a su principal metabolito Ro 48-5033 en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh).

No se ha estudiado la farmacocinética de Bosentan en pacientes con insuficiencia hepática clase C de Child-Pugh. Bosentan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave, es decir clase B o C de Child-Pugh.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15–30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Bosentan disminuyeron en aproximadamente un 10%. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de Bosentan fueron aproximadamente dos veces superiores en estos pacientes en comparación con los valores en voluntarios con función renal normal. No se requiere de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se tiene experiencia clínica específica en pacientes sometidos a diálisis. Dadas las propiedades fisicoquímicas y el alto nivel de fijación a proteínas, no se espera que Bosentan sea eliminado de la circulación de forma significativa mediante diálisis.

Datos preclínicos sobre seguridad

Un estudio de carcinogénesis a 2 años en ratones mostró una mayor incidencia combinada de carcinomas y adenomas hepatocelulares en machos, pero no en hembras, a concentraciones plasmáticas entre 2 a 4 veces las concentraciones plasmáticas alcanzadas a dosis terapéuticas en el ser humano. En ratas, la administración oral de Bosentan durante 2 años produjo un pequeño aumento significativo en la incidencia combinada de carcinomas y adenomas de células foliculares de tiroides en machos, pero no en hembras, a concentraciones plasmáticas de entre 9 a 14 veces las concentraciones plasmáticas alcanzadas a dosis terapéuticas en el ser humano. Las pruebas de genotoxicidad con Bosentan fueron negativas. En ratas, se observó evidencia de discretas alteraciones hormonales tiroideas inducidas por Bosentan. Sin embargo, no hubo evidencia de que

Bosentan afectara la función tiroidea (tiroxina, TSH) en el ser humano.

Se desconoce el efecto de Bosentan sobre la función mitocondrial.

Bosentan ha demostrado ser teratógeno en ratas a niveles plasmáticos superiores a 1,5 veces las concentraciones plasmáticas alcanzadas a las dosis terapéuticas en humanos. Los efectos teratógenos, entre los que se incluyen malformaciones de cabeza, cara y grandes vasos, fueron dosisdependientes.

La similitud del patrón de malformaciones observadas con otros antagonistas de los receptores de la ET, así como en ratones carentes de ET indica un efecto de clase. Deberán adoptarse las precauciones adecuadas en mujeres en edad fértil.

En estudios de fertilidad en ratas macho y hembra a concentraciones plasmáticas entre 21 y 43 veces, respectivamente, las esperadas a dosis terapéuticas en humanos, no se observaron efectos en el recuento, movilidad y viabilidad de los espermatozoides, ni sobre el apareamiento o fertilidad, así como tampoco se observaron efectos adversos en el desarrollo del embrión previo a la implantación o sobre la implantación.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Modo de administración

Los comprimidos se administrarán por vía oral por la mañana y por la noche, con o sin alimentos.

Los comprimidos recubiertos deben tomarse con agua.

Posología

Hipertensión Arterial Pulmonar

El tratamiento sólo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar.

Adultos

En pacientes adultos, el tratamiento con **BOSENTAN** se iniciará a dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces la dosis a 125 mg, dos veces al día (dosis de mantenimiento).

Se aplican las mismas recomendaciones para el reinicio de **BOSENTAN**, después de la interrupción del tratamiento.

Población pediátrica

En niños, no se ha definido la dosis de mantenimiento óptima en estudios controlados. No obstante, los datos farmacocinéticos pediátricos han mostrado que las concentraciones plasmáticas de Bosentan en niños fueron, de media, inferiores que en pacientes adultos y no aumentaron al elevar la dosis de **BOSENTAN** por encima de los 2 mg/kg de peso corporal dos veces al día.

En base a estos resultados farmacocinéticos, es poco probable que una dosis superior sea más eficaz, y no se puede excluir formalmente el aumento de la tasa de reacciones adversas en niños si se aumenta la dosis. Por consiguiente, cuando se utiliza en niños a partir de 1 año de edad, la dosis recomendada inicial y de mantenimiento es de 2 mg/kg por la mañana y por la noche. No se ha realizado ningún ensayo clínico para comparar la relación eficacia/seguridad de 2 mg/kg a 4 mg/kg de peso corporal dos veces al día en niños.

Sólo hay experiencia clínica limitada en pacientes pediátricos menores de 1 año.

Manejo en caso de deterioro clínico de la HAP

En el caso de deterioro clínico (p.ej. reducción de al menos un 10 % en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos en comparación con la determinación previa al tratamiento) pese al tratamiento con **BOSENTAN** durante al menos 8 semanas (por lo menos cuatro semanas con dosis de mantenimiento), debe considerarse el empleo de tratamientos alternativos. No obstante, algunos pacientes que no respondan al tratamiento con **BOSENTAN** después de 8 semanas, pueden responder de manera favorable después de 4 a 8 semanas adicionales de tratamiento.

En el caso de empeoramiento clínico tardío pese a la terapia con **BOSENTAN** (es decir, después de varios meses de tratamiento), el tratamiento deberá ser reevaluado. Ciertos pacientes que no responden bien a 125 mg de **BOSENTAN** dos veces al día pueden mejorar ligeramente su capacidad de ejercicio cuando la dosis se aumenta a 250 mg dos veces al día. Deberá realizarse una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo, teniendo en cuenta que la toxicidad hepática es dosis-dependiente.

Interrupción del tratamiento

La experiencia en relación con la interrupción brusca de **BOSENTAN** es limitada en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar. No se ha observado evidencia de efecto rebote. Sin embargo, para evitar la aparición de un posible deterioro clínico contraproducente debido a un potencial efecto rebote, debe considerarse la reducción paulatina de la dosis (reduciendo ésta a la mitad durante 3 a 7 días). Se recomienda intensificar la vigilancia durante el período de interrupción.

Si se decide retirar el tratamiento con **BOSENTAN**, debe hacerse de manera paulatina mientras se introduce un tratamiento alternativo.

Esclerosis Sistémica con afectación digital ulcerosa activa

El tratamiento sólo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la Esclerosis Sistémica.

Adultos

El tratamiento con **BOSENTAN** se iniciará a dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces la dosis a 125 mg, dos veces al día. Se aplican las mismas recomendaciones para el reinicio de **BOSENTAN**, después de la interrupción del tratamiento.

La experiencia en ensayos clínicos controlados para esta indicación se limita a 6 meses.

La respuesta al tratamiento y la necesidad de terapia continuada deberá ser reevaluada regularmente.

Deberá realizarse una adecuada evaluación de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la toxicidad hepática de Bosentan.

Población pediátrica

No hay datos sobre la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años. No hay datos farmacocinéticos disponibles para **BOSENTAN** en niños con esta enfermedad.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática: **BOSENTAN** está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A).

Pacientes con insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes sometidos a diálisis.

Población de edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática de moderada a grave, es decir, Child-Pugh clase B o C
- 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

ADVERTENCIAS

La eficacia de Bosentan no ha sido establecida en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar grave. Deberá considerarse el cambio a un tratamiento que esté recomendado en la fase grave de la enfermedad (ej., epoprostenol) si empeora la condición clínica.

No se ha establecido el balance beneficio /riesgo de Bosentan en pacientes en clase funcional I de la OMS para la Hipertensión Arterial Pulmonar.

El tratamiento con Bosentan sólo deberá iniciarse si la presión arterial sistólica sistémica es superior a 85 mmHg.

No se ha observado que Bosentan posea un efecto beneficioso en la curación de las úlceras digitales existentes.

Función hepática

La elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa (AST y/o ALT), asociada con Bosentan, es dosis-dependiente. Los cambios en las enzimas hepáticas se producen generalmente durante las primeras 26 primeras semanas del tratamiento, aunque también podrían presentarse más tarde. Dicha elevación puede deberse en parte a la inhibición competitiva de la eliminación de las sales biliares de los hepatocitos, aunque otros mecanismos, que no han sido claramente establecidos, estén probablemente también involucrados en la aparición de esta alteración de la función hepática. No se descartan la acumulación de Bosentan en los hepatocitos, con la consiguiente citólisis que puede provocar daño hepático grave, o un mecanismo inmunológico. Aunque los datos son limitados, el riesgo de alteraciones de la función hepática también puede aumentar cuando se administran simultáneamente medicamentos que inhiban la bomba exportadora de sales biliares, p.ej., rifampicina, glibenclamida y ciclosporina A.

Los valores de las aminotransferasas hepáticas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y a intervalos mensuales durante el tratamiento con Bosentan. Además, los valores de las aminotransferasas deben determinarse 2 semanas después de cualquier aumento en la dosis.

Recomendaciones en caso de elevaciones de la ALT / AST

Valores ALT/AST

Recomendaciones para el tratamiento y la monitorización

>3 y ≤ 5 x LSN

El resultado debe confirmarse mediante una segunda analítica. Si se confirma, se debe decidir caso a caso si continuar Bosentan, posiblemente a una dosis reducida, o suspender la administración. El control de los valores de aminotransferasas debe continuar por lo menos cada 2 semanas. Si los valores de las aminotransferasas regresan a los valores previos al tratamiento, se debe considerar si continuar o reincidir el tratamiento con Bosentan, según las condiciones descritas más abajo.

>5 y ≤ 8 x LSN	El resultado debe confirmarse mediante una segunda analítica. Si se confirma, se debe interrumpir el tratamiento y controlar los valores de las aminotransferasas por lo menos cada 2 semanas. Si los valores de las aminotransferasas regresan a los valores previos al tratamiento, se debe considerar la re-introducción del tratamiento con Bosentan, según las condiciones descriptas mas abajo.
8 x LSN	Se debe interrumpir el tratamiento y no considerar la re-introducción del tratamiento deBosentan.

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

Reinicio del tratamiento

El reinicio del tratamiento con Bosentan sólo deberá considerarse si los posibles beneficios del tratamiento con Bosentansuperan los riesgos potenciales y si los niveles de las aminotransferasas hepáticas están dentro de los valores previos al tratamiento.

Se recomienda pedir consejo a un hepatólogo. Cuando se reinicie el tratamiento se seguirán las instrucciones detalladas en la Posología.

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.

LSN = Límite Superior de la Normalidad

Concentración de hemoglobina

El tratamiento con Bosentan se ha asociado a una reducción dosis dependiente en la concentración de hemoglobina. En los estudios controlados con placebo, los descensos en la concentración de hemoglobina relacionados con Bosentan no fueron progresivos, y se estabilizaron después de las primeras 4–12 semanas de tratamiento. Se recomienda determinar la concentración de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento, mensualmente durante los primeros 4 meses, y trimestralmente a partir de entonces. Si se observase un descenso clínicamente significativo en la concentración de hemoglobina, se deben realizar una evaluación e investigación adicionales para determinar la causa y necesidad de tratamiento específico. En el período poscomercialización, se han notificado casos de anemia que han requerido transfusión de glóbulos rojos.

Mujeres en edad fértil

Debido al posible fallo de los tratamientos anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con Bosentan, y teniendo en cuenta el riesgo de que la Hipertensión Pulmonar empeore con el embarazo, así como los efectos teratogénicos observados en animales:

- El tratamiento con Bosentan no debe iniciarse en mujeres en edad fértil, a menos que utilicen métodos anticonceptivos fiables y el resultado del test de embarazo previo al tratamiento sea negativo.
- Los anticonceptivos hormonales no pueden ser el único método anticonceptivo durante el tratamiento con Bosentan.
- Se recomienda realizar tests de embarazo mensualmente, durante el tratamiento, para detectar de forma precoz el embarazo.

Enfermedad pulmonar venoclusiva

Se han comunicado casos de edema pulmonar asociados al uso de vasodilatadores (principalmente prostaciclina) en pacientes con enfermedad venoclusiva pulmonar. Por lo tanto, se deberá valorar la posibilidad de que exista enfermedad venoclusiva pulmonar asociada en aquellos pacientes con HAP que presenten signos de edema pulmonar durante el tratamiento con Bosentan.

Durante el período poscomercialización se han notificado, de forma infrecuente, algunos casos de edema pulmonar en pacientes tratados con Bosentan en los que se sospechó la existencia de enfermedad venoclusiva pulmonar.

Uso en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar y fallo ventricular izquierdo concomitante

No se ha realizado ningún ensayo específico en pacientes con Hipertensión Pulmonar y disfunción ventricular izquierda. Sin embargo, en un ensayo clínico controlado con placebo, se trataron a 1611 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) grave (804 con Bosentan y 807 con placebo) durante una media de 1,5 años. En este ensayo se observó un aumento de la incidencia de hospitalización, debida a ICC, durante las primeras 4–8 semanas de tratamiento con Bosentan, que pudo deberse a retención de líquidos. En este ensayo, la retención de líquidos se manifestó en un aumento precoz de peso, así como en un descenso de la concentración de hemoglobina y una elevada incidencia de edema en las extremidades inferiores. Al final del ensayo, no se observó ninguna diferencia en el total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, ni en cuanto a mortalidad, entre los pacientes tratados con Bosentan y los tratados con placebo. Por lo tanto, se recomienda vigilar la aparición de signos de retención de líquidos (ej. aumento de peso), en especial en aquellos pacientes con disfunción sistólica severa. Si esto ocurriera, se recomienda iniciar el tratamiento con diuréticos, o aumentar la dosis de éstos. Se recomienda el tratamiento con diuréticos en aquellos pacientes que, con anterioridad al inicio del tratamiento con Bosentan, presenten evidencia de retención de líquidos.

Hipertensión Arterial Pulmonar asociada a infección por VIH

La experiencia de ensayos clínicos con Bosentan en pacientes con HAP asociada a infección por el VIH que recibían tratamiento con fármacos antirretrovirales es limitada.

Un estudio de interacción entre Bosentan y lopinavir + ritonavir en individuos sanos mostró un aumento de la concentración plasmática de Bosentan, con máximos niveles durante los primeros 4 días de tratamiento. Cuando se inicia tratamiento con Bosentan en pacientes que requieren inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, deberá valorarse cuidadosamente la tolerabilidad de Bosentan, especialmente al principio de la fase inicial, en lo relativo a hipotensión y pruebas de función hepática. No puede excluirse a largo plazo un aumento del riesgo de toxicidad hepática y acontecimientos adversos cuando se utiliza Bosentan en combinación con productos medicinales antirretrovirales. Debido a la potencial aparición de interacciones relacionadas con el efecto inductor de Bosentan sobre el CYP450, que podrían afectar a la eficacia del tratamiento antirretroviral, deberá también monitorearse cuidadosamente la infección por VIH en estos pacientes.

Hipertensión Pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Se evaluó la seguridad y tolerabilidad de Bosentan en un estudio exploratorio, no controlado, de 12 semanas de duración, en 11 pacientes con Hipertensión Pulmonar Secundaria a EPOC grave (estadio III de la clasificación GOLD). Se observó un aumento en la ventilación minuto y un descenso en la saturación de oxígeno, siendo el acontecimiento adverso más frecuente la disnea, que desaparecía tras discontinuar Bosentan.

Excipientes

BUNAIOD 62,5/125 contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos

Bosentan es un inductor de las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 del citocromo P450 (CYP). Los datos *in vitro* también sugieren una inducción del CYP2C19. Por consiguiente, las concentraciones en plasma de sustancias metabolizadas por estas dos isoenzimas disminuirán cuando se administre Bosentan simultáneamente. Debe considerarse la posibilidad de que se produzca una alteración de la eficacia de medicamentos que sean metabolizados por estas isoenzimas. Puede ser necesario ajustar la pauta de dosificación

de estos productos tras el inicio, cambio de dosis o interrupción del tratamiento concomitante con Bosentan.

Bosentan es metabolizado por el CYP2C9 y CYP3A4. La inhibición de estas isoenzimas puede provocar un aumento de la concentración plasmática de Bosentan (ver ketoconazol). No se ha estudiado la influencia de los inhibidores del CYP2C9 sobre la concentración de Bosentan. La combinación debe emplearse con precaución.

Fluconazol y otros inhibidores del CYP2C9 y del CYP3A4: La administración concomitante con fluconazol, que inhibe principalmente el CYP2C9, pero en cierta medida también el CYP3A4, podría resultar en una importante elevación de las concentraciones plasmáticas de Bosentan. No se recomienda esta combinación. Por las mismas razones, no se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como el ketoconazol, itraconazol o ritonavir) y de un inhibidor del CYP2C9 (tal como el voriconazol) junto con Bosentan.

Ciclosporina A: Está contraindicada la administración concomitante de Bosentan y ciclosporina A (un inhibidor de la calcineurina). Cuando se administraron concomitantemente, las concentraciones mínimas iniciales de Bosentan fueron aproximadamente unas 30 veces más elevadas que las determinadas después de administrar Bosentan en monoterapia.

En el estado estacionario, las concentraciones de Bosentan en plasma fueron de 3 a 4 veces más elevadas que con Bosentan en monoterapia. El mecanismo de esta interacción muy probablemente sea la inhibición por la ciclosporina de la entrada de Bosentan en el hepatocito mediada por proteínas transportadoras. Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina A (un sustrato del CYP3A4) disminuyeron aproximadamente un 50%. Esto, muy probablemente, se deba a la inducción del CYP3A4 por Bosentan.

Tacrolimus, sirolimus: La administración concomitante de tacrolimus, o sirolimus, y Bosentan no ha sido estudiada en el hombre. Sin embargo, la administración concomitante de tacrolimus, o sirolimus, y Bosentan puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de Bosentan, tal como se ha visto con la administración concomitante con ciclosporina A. La administración concomitante de Bosentan puede producir una reducción en las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y sirolimus. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Bosentan y tacrolimus o sirolimus. En aquellos pacientes en los que sea necesario administrar la combinación se controlará la posible aparición de reacciones adversas relacionadas con Bosentan, así como los niveles de tacrolimus y sirolimus en sangre.

Glibenclamida: La administración simultánea de 125 mg de Bosentan dos veces al día durante 5 días, disminuyó las concentraciones plasmáticas de glibenclamida (un 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 glibenclamida como Bosentan inhiben la bomba exportadora de sales biliares, lo cual podría explicar la elevación de las aminotransferasas. No debe emplearse esta combinación. No se dispone de datos de interacción farmacológica con otras sulfonilureas.

Rifampicina: En 9 sujetos sanos, la administración concomitante durante 7 días de Bosentan, 125 mg dos veces al día y rifampicina, un potente inductor del CYP2C9 y CYP3A4, produjo un descenso en las concentraciones plasmáticas de Bosentan de un 58%; esta disminución podría alcanzar casi el 90% en algún caso. En consecuencia, es previsible que el efecto de Bosentan se vea significativamente reducido cuando se administra concomitantemente con rifampicina. El uso concomitante de rifampicina y Bosentan no está recomendado. No se dispone de datos acerca de otros inductores del CYP3A4 como, por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e hierba de San Juan (hipérico), aunque se prevé que su administración concomitante induzca una reducción de la exposición sistémica a Bosentan. No es posible excluir una reducción clínicamente significativa de la eficacia.

Lopinavir + ritonavir (y otros inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir): La administración simultánea de Bosentan 125 mg dos veces al día y lopinavir + ritonavir 400 + 100 mg dos veces al día durante 9,5 días en voluntarios sanos dio lugar a concentraciones mínimas iniciales de Bosentan aproximadamente 48 veces superiores a las determinadas cuando se administró sólo Bosentan. En el día 9, las concentraciones plasmáticas de Bosentan fueron aproximadamente 5 veces superiores a las observadas cuando se administró sólo Bosentan. Con mucha probabilidad esta interacción se debe a la inhibición, producida por ritonavir, sobre la captación mediada por proteína en el hepatocito y sobre el CYP3A4, con la consiguiente reducción del clearance de Bosentan.

Se debe valorar la tolerabilidad del paciente a Bosentan cuando se administre concomitantemente a lopinavir + ritonavir u otro inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir.

Tras la coadministración de Bosentan durante 9,5 días, la exposición plasmática a lopinavir y ritonavir disminuyó a niveles clínicamente no significativos (aproximadamente un 14% y 17%, respectivamente).

Sin embargo, puede que no se alcanzase la inducción plena por Bosentan por lo que no puede excluirse una disminución adicional de los inhibidores de la proteasa. Se recomienda una valoración adecuada del tratamiento del VIH. Es de esperar un efecto similar sobre otros inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir.

Otros agentes antirretrovirales: Debido a la falta de datos no se puede establecer ninguna recomendación específica con respecto a otros agentes antirretrovirales. Debe enfatizarse

que debido a la elevada hepatotoxicidad de nepiravina, que podría sumarse a la toxicidad hepática de Bosentan, no se recomienda esta combinación

Anticonceptivos hormonales: La administración concomitante de Bosentan, a dosis de 125 mg dos veces al día durante 7 días, con una dosis única de un anticonceptivo oral que contenía 1 mg de noretisterona y 35 microgramos de etinilestradiol provocó una disminución en el AUC de noretisterona y de etinilestradiol en un 14% y 31%, respectivamente. Sin embargo, la disminución en la exposición fue de un 56% y 66%, respectivamente, en algunos sujetos. Por ello, los tratamientos anticonceptivos hormonales en monoterapia, con independencia de la vía de administración (esto es, formas orales, inyectables, transdérmicas o implantables), no se consideran métodos anticonceptivos seguros.

Warfarina: La administración simultánea de Bosentan a dosis de 500 mg dos veces al día durante 6 días, redujo las concentraciones plasmáticas de S-warfarina (un sustrato del CYP2C9) y de R-warfarina (un sustrato del CYP3A4) en un 29% y 38%, respectivamente. La experiencia clínica de administración concomitante de Bosentan con warfarina en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar, no produjo cambios clínicos relevantes en el INR (Cociente Normalizado Internacional) o en las dosis de warfarina (valores basales versus finales en los estudios clínicos). Asimismo, la frecuencia de cambios en la dosis de warfarina durante los estudios debidos a cambios en el INR, o a consecuencia de reacciones adversas fue similar entre los pacientes tratados con Bosentan y placebo. No es necesario ajustar la dosis de warfarina u otros anticoagulantes orales similares cuando se inicia el tratamiento con Bosentan, si bien se recomienda intensificar el control de los valores del INR, especialmente durante la introducción de Bosentan y el período de incremento de dosis.

Simvastatina: La administración simultánea de 125 mg de Bosentan, dos veces al día, durante 5 días redujo las concentraciones plasmáticas de simvastatina (un sustrato del CYP3A4) y de su metabolito activo, el β -hidroxiácido, en un 34% y 46%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de Bosentan no se vieron afectadas por la administración concomitante de simvastatina. Debe considerarse realizar un control de los niveles de colesterol con el consiguiente ajuste de la dosis.

Ketoconazol: La administración simultánea durante 6 días de 62,5 mg de Bosentan, dos veces al día, y ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, produjo en un aumento de aproximadamente dos veces en las concentraciones plasmáticas de Bosentan. No es necesario ajustar la dosis de Bosentan. Aunque no se ha demostrado mediante estudios *in vivo*, se esperan aumentos similares en las concentraciones plasmáticas de Bosentan con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como itraconazol o ritonavir). No obstante, cuando Bosentan se combina con un inhibidor del

CYP3A4, los pacientes con metabolismo disminuido a nivel del CYP2C9 tienen el riesgo de presentar un aumento aún mayor en la concentración plasmática de Bosentan, lo que puede dar lugar a efectos adversos nocivos.

Epoprostenol: Los datos (de carácter limitado) obtenidos en un estudio en el que 10 pacientes pediátricos recibieron, de forma combinada, Bosentan y epoprostenol muestran que, tanto tras la administración de dosis única como de dosis múltiples, los valores de Cmax y AUC de Bosentan fueron similares en pacientes con o sin infusión continua de epoprostenol.

Sildenafil: La administración concomitante de 125 mg de Bosentan dos veces al día (en estado estacionario) y 80 mg de sildenafil tres veces al día (en estado estacionario), a voluntarios sanos durante 6 días, dio lugar a un descenso del 63% en el AUC de sildenafil y a un aumento del 50% en el AUC de Bosentan. Se recomienda precaución en el caso de administración concomitante.

Digoxina: La administración concomitante, durante 7 días, de 500 mg de Bosentan, dos veces al día, y digoxina produjo una disminución en el AUC, Cmax y Cmin de digoxina en un 12%, 9% y 23%, respectivamente. El mecanismo de esta interacción puede ser la inducción de la glicoproteína P. Es poco probable que esta interacción tenga relevancia clínica.

Excipientes

Los comprimidos de Bosentan contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductora (teratogénesis, embriotoxicidad). No hay datos fiables sobre el uso de Bosentan en mujeres embarazadas. El riesgo potencial para el ser humano sigue siendo desconocido. Bosentan está contraindicado en el embarazo.

Se recomienda su uso solo cuando los beneficios superan los riesgos para el feto.

Mujeres en edad fértil

Antes de iniciar el tratamiento con Bosentan en mujeres en edad fértil se debe descartar el embarazo, se les debe aconsejar adecuadamente sobre métodos anticonceptivos fiables y se debe haber comenzado a utilizar un método anticonceptivo seguro. Los pacientes y los médicos prescriptores deben tener en cuenta que, debido a las potenciales interacciones

farmacocinéticas, Bosentan puede hacer que los tratamientos anticonceptivos hormonales sean ineficaces.

Por consiguiente, las mujeres en edad fértil no deben usar métodos anticonceptivos hormonales (incluidas las formas orales, inyectables, transdérmicas o implantables) como único método anticonceptivo, sino que deberán utilizar otro método adicional o un método anticonceptivo alternativo que sea fiable. Si existe alguna duda sobre los consejos que se le deben dar a un paciente concreto, se recomienda consultar con un ginecólogo. Debido al posible fallo de los tratamientos anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con Bosentan, y teniendo en cuenta el riesgo de que la Hipertensión Pulmonar empeore gravemente con el embarazo, se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Bosentan para permitir una detección precoz del mismo.

Lactancia

Se desconoce si Bosentan se excreta en la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Bosentan. Se deberá decidir si se suspende la lactancia o el uso del fármaco teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Fertilidad

Los estudios de fertilidad en ratas no demostraron efectos en los valores del espermatozoides, ni en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios específicos para evaluar el efecto directo de Bosentan sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, Bosentan puede inducir hipotensión, con síntomas de mareo o síncope, que podría afectar a la capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

En 20 ensayos controlados frente a placebo, realizados en diversas indicaciones terapéuticas, se trató a un total de 2486 pacientes con Bosentan a dosis diarias entre 100 mg y 2000 mg y a 1838 pacientes con placebo. La duración media del tratamiento fue de 45 semanas. Las reacciones adversas fueron definidas como eventos que ocurren en al menos el 1% de los pacientes con Bosentan y con una frecuencia de al menos un 0,5% más que con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (11,5%), edema/retención de líquidos (13,2%), trastornos de la función hepática (10,9%) y anemia/disminución de la hemoglobina (9,9%).

El tratamiento con Bosentan se ha asociado con elevaciones dosis-dependientes de las aminotransferasas hepáticas y descensos en la concentración de hemoglobina.

Las reacciones adversas observadas en 20 ensayos controlados con placebo y la experiencia de posmarketing con Bosentan, se clasifican según su frecuencia, de acuerdo con la siguiente convención:

Frecuente: Mayor del 10%

Ocasional: 1% al 10%-

Rara: Menor del 1%

Frecuencia no conocida

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las reacciones adversas entre los datos globales y las indicaciones aprobadas.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia, descenso de la hemoglobina
	Desconocida	Anemia o descenso de la hemoglobina que requirió transfusión de hematíes
	Ocasional	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (incluida dermatitis, prurito y erupción cutánea) ²
	Raras	Anafilaxis y/o angioedema
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea ³
	Ocasional	Síncope ⁴
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Palpitaciones ⁴
Trastornos vasculares	Frecuentes	Rubor facial, hipotensión ⁴
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Prueba anormal de función hepática

	Ocasional	Elevaciones de las aminotransferasas asociadas a hepatitis y/o ictericia
	Raras	Cirrosis hepática, insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Edema, Retención de líquidos ⁵

1 Información derivada de la experiencia de posmarketing, la frecuencia basada en el modelo estadístico de datos de ensayos clínicos controlados con placebo.

2 Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 9,9% de los pacientes con Bosentan y el 9,1 de los pacientes con placebo.

3 Se notificó cefalea en el 11,5% de pacientes con Bosentan y en el 9,8% de los pacientes con placebo.

4 Este tipo de reacciones también pueden ser debidas a una enfermedad subyacente.

5 Se notificó edema o retención de líquidos en el 13,2% de los pacientes con Bosentan y en el 10,9% de los pacientes con placebo.

En el período poscomercialización se notificaron casos raros de cirrosis hepática inexplicada tras tratamiento prolongado con Bosentan en pacientes con múltiples comorbilidades y terapias con medicamentos. También se han notificado casos raros de insuficiencia hepática. Estos casos refuerzan la importancia de un cumplimiento estricto del programa de monitoreo mensual de la función hepática durante todo el tratamiento con Bosentan.

Población pediátrica

Estudios no controlados en pacientes pediátricos con HAP

El perfil de seguridad en esta población fue similar al observado en los ensayos pivotaes en pacientes adultos con HAP. En un estudio (n=19, Bosentan 2 mg/kg dos veces al día; duración del tratamiento 12 semanas) las reacciones adversas más frecuentes fueron rubor facial (21%), cefalea y pruebas de función hepática anormales (16% cada uno). En otro estudio (n=36, Bosentan 2 mg/kg dos veces al día durante 4 semanas seguido de 4 mg/kg dos veces al día; duración del tratamiento 12 semanas) las reacciones adversas más

frecuentes fueron las infecciones (33%) y el dolor/molestia abdominal (19%). No hubo casos de elevaciones de las enzimas hepáticas en este último estudio.

Alteraciones analíticas

Alteraciones analíticas hepáticas

Durante el desarrollo clínico, las elevaciones dosis-dependientes de las aminotransferasas hepáticas se produjeron generalmente en las 26 primeras semanas de tratamiento, por lo general se desarrollaron de manera paulatina y fueron en su mayoría asintomáticas. En el período poscomercialización, se han notificado casos raros de cirrosis hepática e insuficiencia hepática.

No está claro el mecanismo por el que aparece este efecto adverso. Estos aumentos en las aminotransferasas pueden revertir espontáneamente mientras se continúa el tratamiento con la dosis de mantenimiento de Bosentan, o después de reducir la dosis, aunque puede ser necesaria la interrupción o suspensión del tratamiento.

En los 20 ensayos controlados con placebo se observaron elevaciones de los niveles de las aminotransferasas hepáticas de 3 veces el límite superior de la normalidad (ULN) en el 11,2% de los pacientes tratados con Bosentan, comparado con el 2,4% de los pacientes tratados con placebo.

Se observaron elevaciones ≥ 8 x ULN en el 3,6% de los pacientes tratados con Bosentan y el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Las elevaciones de las aminotransferasas se asociaron con elevación de la bilirrubina (≥ 2 x ULN) sin evidencia de obstrucción biliar en el 0,2% (5 pacientes) con Bosentan y el 0,3% (6 pacientes) con placebo.

Hemoglobina

Se notificó un descenso medio en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g/dl desde el período basal hasta la finalización del estudio en el 8,0% de los pacientes tratados con Bosentan y del 3,9% en los tratados con placebo.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de BOSENTAN a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se ha administrado Bosentan en dosis única de hasta 2400 mg a voluntarios sanos y de hasta 2000 mg/día durante 2 meses a pacientes con otra enfermedad distinta a la Hipertensión Pulmonar. La reacción adversa más común fue cefalea de intensidad leve a moderada.

La sobredosis masiva puede provocar una hipotensión marcada que requerirá soporte cardiovascular activo. En el período poscomercialización se ha notificado la toma de una sobredosis de 10000 mg de Bosentan por un paciente adolescente varón. El paciente presentó síntomas de náuseas, vómitos, hipotensión, mareos, sudoración y visión borrosa, recuperándose completamente durante las primeras 24 horas con soporte de presión sanguínea.

Bosentan no se elimina a través de la diálisis.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños"

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C.

PRESENTACIÓN

BOSENTAN 62,5 mg, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 30, 60 y 120 comprimidos recubiertos, siendo la última para uso hospitalario exclusivo.

BOSENTAN 125 mg, comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 30,60 y 120 comprimidos recubiertos, siendo la última para uso hospitalario exclusivo

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Provincia de Bue

Tel.: 03327-452629 www.microsulesargentina.com

Elaborado en:

Fecha de revisión



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTIULO DEL ENVASE PRIMARIO

BUNAIOD 62,5

BOSENTAN 62,5 mg

Comprimidos recubiertos

MICROSULES ARGENTINA

Lote - Vencimiento



GUALDI Monica Susana
CUIL 27063636105



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTIULO DEL ENVASE PRIMARIO

BUNAIOD 125

BOSENTAN 125 mg

Comprimidos recubiertos

MICROSULES ARGENTINA

Lote - Vencimiento



GUALDI Monica Susana
CUIL 27063636105



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 30 (3 blisters x 10) comprimidos recubiertos:

BUNAIOD 62,5

BOSENTAN 62,5 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Vía oral

Nº de lote y Fecha de vencimiento:

Composición

Cada comprimido recubierto contiene:

Bosentan (como monohidrato) 62,500 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 18,7 mg, Celulosa microcristalina 12,52 mg, Almidón glicolato de sodio 6,6 mg, Povidona K30 7,7 mg, Estearato de magnesio 1,1 mg, Dióxido de silicio coloidal 0,88 mg, Alcohol polivinílico 1,320 mg, Dióxido de titanio 0,825 mg, Polietilenglicol, 3350 0,660 mg, Talco 0,495 mg, Óxido amarillo de hierro 3 mcg

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 y 30° C.

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Igual texto en las presentaciones de venta con: 60: 6 blisters x 10 comprimidos recubiertos (Uso Exclusivo Hospitalario)

10 blisters x 10 El Rodolfo
CUIL 20047031932



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Industria Argentina

Contenido: 30 (3 blisters x 10) comprimidos recubiertos

BUNAIOD 125

BOSENTAN 125 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Vía oral

Nº de lote y Fecha de vencimiento:

Composición

Cada comprimido recubierto contiene::

Bosentan (como monohidrato) 125 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 37,4 mg, Celulosa microcristalina 25,04 mg, Almidón glicolato de sodio 13,2 mg, Povidona K30 15,40 mg, Estearato de magnesio 2,2 mg, Dióxido de silicio coloidal 1,76 mg, Alcohol polivinílico 2,640 mg, Dióxido de titanio 1,650 mg, Polietilenglicol, 3350 1,320 mg, Talco 0,990 mg, Óxido amarillo de hierro 6 mcg

Posología y modo de uso: Ver prospecto adjunto.

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente entre 15 y 30° C.

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud.

Certificado Nº

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Buenos Aires

Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Igual texto en las presentaciones de venta con: 60: 6 blistrs x 10 comprimidos recubiertos (Uso Exclusivo Hospitalario)

Ministerio de Salud
Luz María del Rodolfo
CUIL 20047031932



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.

Nº de Legajo de la empresa: 6935

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BUNAIOD 62,5

Nombre Genérico (IFA/s): BOSENTAN

Concentración: 62,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

BOSENTAN 62,5 mg COMO BOSENTAN MONOHIDRATO 64,54 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 18,7 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 12,52 mg NÚCLEO 1
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 6,6 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 7,7 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,1 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,88 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 1,32 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,825 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,495 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 3 mcg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3350 0,66 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS X BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 3 BLISTERS X 10

6 BLISTERS X10

12 BLISTERS X 10

Presentaciones: 30, 60, 120 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL
FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C02KX01

Acción terapéutica: Antihipertensivo pulmonar

Vía/s de administración: ORAL

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
FINADIET S.A.C.I.F.I.	1331/15	HIPÓLITO YRIGOYEN 3769/3771	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
FINADIET S.A.C.I.F.I.	1331/15	HIPÓLITO YRIGOYEN 3769/3771	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	DI-2019-1646-APN-ANMAT#MSYDS	RUTA PANAMERICANA KM 36,5	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
FINADIET S.A.C.I.F.I.	1331/15	HIPÓLITO YRIGOYEN 3769/3771	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	DI-2019-1646-APN-ANMAT#MSYDS	RUTA PANAMERICANA KM 36,5	BARRIO BELIERA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: BUNAIOD 125

Nombre Genérico (IFA/s): BOSENTAN

Concentración: 125 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

BOSENTAN 125 mg COMO BOSENTAN MONOHIDRATO 129,08 mg

Excipiente (s)

ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 13,2 mg NÚCLEO 1
POVIDONA K 30 15,4 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 37,4 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 25,04 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,2 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1,76 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 2,64 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,65 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 6 mcg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3350 1,32 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,99 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS X BLISTER



Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 3 BLISTERS X 10

6 BLISTERS X 10

12 BLISTERS X 10

Presentaciones: 30, 60, 120 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C02KX01

Acción terapéutica: Antihipertensivo pulmonar

Vía/s de administración: ORAL

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
FINADIET S.A.C.I.F.I.	1331/15	HIPÓLITO YRIGOYEN 3769/3771	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
FINADIET S.A.C.I.F.I.	1331/15	HIPÓLITO YRIGOYEN 3769/3771	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	DI-2019-1646-APN-ANMAT#MSYDS	RUTA PANAMERICANA KM 36,5	GARIN - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
FINADIET S.A.C.I.F.I.	1331/15	HIPÓLITO YRIGOYEN 3769/3771	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	DI-2019-1646-APN-ANMAT#MSYDS	RUTA PANAMERICANA KM 36,5	BARRIO BELIERA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000150-19-1



Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA