

DISPOSICIÓN N° 9142



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

BUENOS AIRES, 11 DE AGOSTO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000285-14-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.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).



DISPOSICIÓN N° 9142



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

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 por el INAME, 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 correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL 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 los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 9142

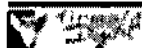


Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.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 HASNUB y nombre/s genérico/s BOSENTAN , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

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 - 15/07/2016 14:25:06, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 15/07/2016 14:25:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 15/07/2016 14:25:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 15/07/2016 14:25:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 15/07/2016 14:25:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 15/07/2016 14:25:06 .

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.



DISPOSICIÓN N° 9142



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ASOCAT

ARTÍCULO 4°.- 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 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000285-14-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE INFORMACION AL PACIENTE

HASNUB

Bosentan (como monohidrato)

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Por favor, lea cuidadosamente las instrucciones de uso contenidas en este folleto antes de comenzar a tomar este medicamento.

- Guarde este folleto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene dudas, por favor pregunte a su médico.
- Este producto le ha sido recetado sólo a usted y no debe ser dado a otra persona, pues podría dañarla, aun cuando parezca tener los mismos síntomas que usted.

ADVERTENCIA

Este medicamento puede causar problemas de hígado en algunos pacientes. Se necesitarán análisis de sangre para detectar cualquier problema en el hígado. Hable con su médico.

Usted recibirá una supervisión directa del proveedor de salud médica.

Este medicamento puede dañar al feto si se toma durante el embarazo.

No tome este medicamento si usted está embarazada. Antes de empezar a tomar este medicamento usted se debe someter a una prueba de embarazo para comprobar que **NO** se encuentra embarazada.

Durante el tratamiento, se realizará una prueba de embarazo por mes.

Utilice 2 métodos anticonceptivos en los que pueda confiar durante el tratamiento y durante 1 mes después de finalizar el tratamiento.

Este folleto contiene información acerca de:

1. ¿Qué es HASNUB y para qué sirve?
2. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre HASNUB?
3. ¿Qué debería discutir con médico antes de tomar HASNUB?
4. ¿Cómo debo tomar HASNUB?
5. ¿Qué sucede si me salto una dosis de HASNUB?
6. ¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de HASNUB?



7. ¿Qué otras drogas afectarán a HASNUB?
8. ¿Qué sucedería en una sobredosis?
9. ¿Tiene usted alguna pregunta?
10. ¿Cómo debe almacenar HASNUB?
11. Otra información:

1. ¿QUÉ ES HASNUB Y PARA QUE SIRVE?

El **Bosentan** pertenece a la clase de medicamentos denominados antagonistas de los receptores de la endotelina. Bosentan baja la presión sanguínea en sus pulmones, ayudando a que su corazón bombee la sangre más eficientemente.

Bosentan se usa en el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial (PAH, por sus siglas en Inglés). Este mejora su capacidad para hacer ejercicio y previene que su condición empeore.

2. ¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO SABER SOBRE HASNUB?

No use Bosentan si usted está embarazada. Usted va a necesitar tener una prueba de embarazo negativa antes de comenzar este tratamiento. Usted debe usar dos métodos anticonceptivos de alta efectividad para prevenir el embarazo mientras está usando este medicamento y por un mínimo de 30 días después de que termine su tratamiento.

Usted va a necesitar tener una prueba de embarazo negativa antes de comenzar a tomar Bosentan. Tal vez cada mes le vuelvan a hacer la prueba de embarazo durante su tratamiento, y 1 mes después de que termine de tomar esta medicina.

Bosentan puede causar graves problemas del hígado. Exámenes de su función del hígado son necesarios antes de empezar a tomar bosentan y también cada mes durante su tratamiento.

Llame a su médico de inmediato si usted tiene problemas del hígado--náusea, dolor en la parte superior del estómago, picazón, sensación de cansancio, pérdida del apetito, orina oscura, heces fecales de color arcilla, ictericia (color amarillo de la piel u ojos).

3. ¿QUÉ DEBERÍA DISCUTIR CON MÉDICO ANTES DE TOMAR HASNUB?

Usted no debe usar Bosentan si es alérgico a éste, o si está embarazada o puede quedar embarazada durante el tratamiento.

Algunas medicinas pueden interactuar con Bosentan y no deben usarse al mismo tiempo. Su médico puede necesitar cambiar su plan de tratamiento si usted utiliza cualquiera de las siguientes drogas:

- Cyclosporine;
- Glyburide; o
- Medicamentos para el tratamiento del VIH o SIDA que contengan Lopinavir o Ritonavir.

Para asegurarse que Bosentan es seguro para usted, dígame a su médico si usted tiene:

- Enfermedad del hígado;



- Diabetes;
- Un trastorno autoinmune como la artritis reumatoide o psoriasis; o
- Si usted ha tenido o va a tener un trasplante de corazón o de riñón.

Este medicamento puede causarle daño al bebé neonato o causar defectos de nacimiento. **No use Bosentan si usted está embarazada.** Dígale a su médico de inmediato si usted no tiene su periodo menstrual o piensa que quedó embarazada durante el tratamiento.

Usted necesita tener una prueba de embarazo negativa antes de comenzar este tratamiento. Tal vez cada mes le vuelvan a hacer la prueba de embarazo durante su tratamiento, y 1 mes después de que termine de tomar esta medicina.

Las formas hormonales de control de la natalidad (como las pastillas anticonceptivas, inyecciones, implantes, parches de la piel, y anillos vaginales) tal vez no sean suficientemente efectivos para prevenir el embarazo durante su tratamiento.

Mientras toma Bosentan usted debe usar un método de control de la natalidad altamente efectivo, o dos métodos juntos.

La ligadura de trompas por sí sólo es un método de control de la natalidad efectivo.

Un dispositivo intrauterino (IUD, por sus siglas en Inglés) por sí sólo es también un método efectivo.

Si usted usa pastillas anticonceptivas, implantes, inyecciones, parches para la piel, o anillos vaginales, usted debe usar también de refuerzo un método de barrera, como el condón, el diafragma o capuchón cervical. Use siempre un gel u otra forma de espermicida junto con un método de barrera para controlar la natalidad.

Si usted usa solo un método de barrera, debe usar otro método de barrera de apoyo. Por ejemplo, usar un diafragma adicionalmente a un condón, más gel u otra forma de espermicida.

Si su compañero sexual ha tenido una vasectomía, usted todavía debe usar un segundo método de control de la natalidad - como un método de barrera o una forma hormonal (pastillas anticonceptivas, inyecciones, parches para la piel, anillo vaginal).

Este medicamento puede reducir el conteo de espermatozoides y puede afectar la fertilidad del hombre (su habilidad de tener hijos).

No se sabe si Bosentan pasa a la leche materna o si le puede hacer daño al bebé lactante. Usted no debe amamantar mientras usa esta medicina.

4. ¿CÓMO DEBO TOMAR HASNUB?

HASNUB se toma usualmente 2 veces al día. Su médico le puede cambiar su dosis después de 4 semanas de tratamiento. Siga todas las instrucciones en la etiqueta de su prescripción. No tome esta medicina en cantidades mayores o menores, o por más tiempo de lo recomendado.

HASNUB puede causar graves problemas del hígado. Exámenes de su función del hígado son necesarios antes de empezar a tomar Bosentan y también cada mes durante su tratamiento.

Sus células sanguíneas también pueden necesitar ser chequeadas durante su tratamiento y hasta por 3 meses después de que termine de tomar la medicina.

Usted no debe dejar de usar Bosentan de forma repentina. Siga las instrucciones de su médico de cómo disminuir de forma gradual su dosis.



Guarde a temperatura ambiente fuera de la humedad y del calor.

5. ¿QUÉ SUCEDE SI ME SALTO UNA DOSIS DE HASNUB?

Tome la dosis que dejó de tomar tan pronto se acuerde. Sáltese la dosis que dejó de tomar si ya casi es hora para la siguiente dosis. No use más medicina para alcanzar la dosis que dejó de tomar.

6. ¿CUÁLES SON LOS EFECTOS SECUNDARIOS POSIBLES DE HASNUB?

ADVERTENCIA/PRECAUCIÓN: A pesar de que es muy poco frecuente, algunas personas pueden sufrir efectos secundarios muy graves, que causen incluso la muerte, al tomar un medicamento. Si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas que puedan estar relacionados con un efecto secundario muy grave, **infórmelo a su médico o busque asistencia médica de inmediato:**

Síntomas de una reacción alérgica tales como sarpullido; urticaria; comezón; piel inflamada, con ampollas o descamada con o sin fiebre; silbido en el pecho; opresión en el pecho o la garganta; problemas para respirar o hablar; ronquera inusual; o hinchazón de la boca, el rostro, los labios, la lengua o la garganta.

Síntomas de problemas en el hígado tales como náusea, dolor en la parte superior del estómago, picazón, sensación de cansancio, pérdida del apetito, orina oscura, heces fecales de color arcilla, ictericia (color amarillo de la piel u ojos), cansancio, falta de apetito, malestar o dolor estomacal, vómitos.

Se siente muy cansado o débil.

Falta de aliento, mucho aumento peso, inflamación en los brazos o las piernas.

Piel pálida, sensación de que le falta el aire al respirar, latido cardíaco rápido, dificultad para concentrarse;

Dolor o presión en el pecho.

Sensación de desvanecimiento, mareos severos o desmayos.

Fiebre o escalofríos.

Dolor de garganta.

Pulso que no se siente normal.

Dolor en las articulaciones.

Contusión o hemorragia fuera de lo común.

Problemas nuevos en sus pulmones como ansiedad, sudoración, falta de aire severa al respirar, silbido, jadeo para respirar, tos con moco espumoso, dolor de pecho, latido cardíaco rápido o desigual.

¿Qué otros efectos secundarios tiene este medicamento?

Todos los medicamentos pueden tener efectos secundarios. Sin embargo, muchas personas no tienen ningún efecto secundario o tienen solamente efectos secundarios menores. Llame a su médico o busque asistencia médica si le molesta: Si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas que puedan estar relacionados con un efecto secundario común o no desaparece, llame a su médico o busque asistencia médica:

Dolor de cabeza.



Enrojecimiento (calor, rojez o sensación de hormigueo).

Acaloramiento.

Dolor de las articulaciones.

Irritación en la nariz y la boca.

Nariz congestionada, dolor de sinusitis, dolor de garganta.

Estos no son todos los efectos secundarios que podrían ocurrir. Si tiene preguntas acerca de los efectos secundarios, llame al médico. Llame al médico para que lo aconseje acerca de los efectos secundarios.

7. ¿QUÉ OTRAS DROGAS AFECTARÁN A HASNUB?

Dígale a su médico acerca de todas las medicinas que usted esté usando, comience a usar, o deje de usar durante su tratamiento con Bosentan, especialmente:

- Rifampin;
- Tacrolimus;
- Warfarin (Coumadin, Jantoven);
- Medicamento antifúngico—Fluconazole, Itraconazole, Ketoconazole, Voriconazole;
o
- "Estatinas" medicinas para tratar el colesterol alto -Crestor, Lipitor, Mevacor, Pravachol, Vytorin, Zocor, y otras-.

Esta lista no está completa. Otras drogas pueden interactuar con Bosentan, incluyendo medicinas que se obtienen con o sin receta, vitaminas, y productos herbarios. No todas las interacciones posibles aparecen en esta guía del medicamento.

8. ¿QUÉ SUCEDERÍA EN UNA SOBREDOSIS?

No se tiene experiencia específica acerca de sobredosis con Bosentan por encima de las dosis utilizadas comúnmente. Una sobredosificación puede provocar una disminución en la tensión arterial que requerirá atención médica inmediata.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011)4962- 6666/2247.

Hospital A. Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777 o 0-800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica de la Plata, Tel.: (0221) 451-5555

9. ¿TIENE USTED ALGUNA PREGUNTA?

Ante cualquier inconveniente con el producto puede comunicarse con LAFEDAR S.A. al teléfono 0343-4363000.

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que se encuentra en la Página Web de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica): <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

10. ¿CÓMO DEBE ALMACENAR HASNUB?



Conserve a temperatura ambiente entre 15 y 30°C.

Mantener en un lugar seco.

No use HASNUB después de la fecha impresa en el envase. La fecha de expiración se refiere al último día del mes.

11. OTRA INFORMACIÓN

¿Qué contiene HASNUB?

HASNUB comprimidos recubiertos contiene:

La sustancia activa es Bosentan Monohidrato.

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Almidón pregelatinizado, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Celulosa Microcristalina, Estearil fumarato de sodio, Behenato de glicerilo, Opadry Blanco YS-1-7003, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo

Presentación:

Cada envase de HASNUB 125 mg Comprimidos recubiertos contiene 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivamente.

Cada envase de HASNUB 62,5 mg Comprimidos recubiertos contiene 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivamente.

Puede que no todos los tamaños de envase estén comercializados.

No repita el tratamiento sin indicación médica.

No recomiende este medicamento a otra persona.

Mantener a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°:

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual, no se lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica. No puede repetirse sin una nueva receta médica.

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.

Valentín Torr  4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos





Laboratorios
LAFEDAR

Fecha de última revisión:/...../.....



*firma
Digital*

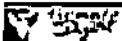
CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



*firma
Digital*
LAFEDAR S.A.
Asuntos Regulatorios



*firma
Digital*
SEIN Gustavo Omar





PROYECTO DE PROSPECTO

HASNUB
Bosentan (como monohidrato)
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto de 125 mg contiene: Bosentan (como monohidrato) 125 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Almidón pregelatinizado, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearil fumarato de sodio, Behenato de glicerilo, Celulosa Microcristalina c.s., Opadry Blanco YS-1-7003, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo

Cada comprimido recubierto de 62,5 mg contiene: Bosentan (como monohidrato) 62,5 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Almidón pregelatinizado, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearil fumarato de sodio, Behenato de glicerilo, Celulosa Microcristalina c.s., Opadry Blanco YS-1-7003, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antihipertensivo pulmonar. Antagonista de los receptores de endotelina.

Código ATC: C02 KX01

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

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

La endotelina ET-1 es una neurohormona que posee una potente actividad vasoconstrictora y que promueve la fibrosis y la proliferación celular en los tejidos en regeneración.

Las concentraciones de ET1 están elevadas en plasma y en el tejido pulmonar de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar lo que sugiere un rol patogénico en esta enfermedad.

Su indicación en la hipertensión pulmonar arterial disminuye la resistencia vascular, tanto pulmonar como sistémica, dando lugar a un aumento del gasto cardíaco sin aumento de la frecuencia cardíaca.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción:

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

Distribución:

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

Unión proteica:

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

Biотransformación:

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



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

Vida Media:

Aproximadamente 5 horas.

Tiempo para la concentración pico:

Aproximadamente de 3 a 5 horas.

Tiempo de la concentración de estado constante:

Aproximadamente 3 a 5 días.

Eliminación:

Biliar, seguida al metabolismo hepático. El clearance total después de una simple dosis IV es de alrededor de 8 L por hora.

Renal, menos del 3%.

Poblaciones especiales:

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

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) no se observaron cambios 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. No se ha estudiado la farmacocinética de Bosentan en pacientes con insuficiencia hepática clase B o C de Child-Pugh por lo que Bosentan está contraindicado en esta población.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-30 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.

INDICACIONES:

Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) (Grupo 1 de la OMS) en pacientes con Grado Funcional III a IV.

Para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica (esclerodermia) con alteración digital ulcerosa activa.

CONTRAINDICACIONES:

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



-Glyburide Un aumento del riesgo de elevación de las enzimas hepáticas fue observado en pacientes que recibieron Glyburide concomitantemente con Bosentan por ello la co-administración de Glyburide y Bosentan está contraindicada

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Función hepática:

La elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa (AST y ALT), asociada con Bosentan, es dosis-dependiente. Dicha elevación puede deberse en parte a la inhibición competitiva de la eliminación de las sales biliares de los hepatocitos, aunque otros mecanismos, que no han sido claramente establecidos, estén probablemente también involucrados en la aparición de esta alteración de la función hepática. No se descartan la acumulación de Bosentan en los hepatocitos, con la consiguiente citolisis que puede provocar daño hepático grave, o un mecanismo inmunológico.

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

(Ver Posología y Modo de administración en caso de elevaciones de la ALT/AST, Recomendaciones de inicio de Tratamiento)

Daño hepático potencial

Elevaciones en ALT o AST en más de 3 veces ULN fueron observadas en el 11 % de pacientes tratados con bosentan (N=658) comparado con el 2% de pacientes tratados con placebo (N=280). Un aumento de 3 veces fue observado en el 12 % de los pacientes con hipertensión pulmonar arterial (PAH) tratados con 125 mg dos veces al día y el 14 % de 70 pacientes PAH tratados con 250 mg dos veces al día. Un aumento de ocho veces fue observado en el 2% de pacientes PAH tratados con 125 mg dos veces al día y el 7% de pacientes tratados con 250 mg dos veces al día. Incremento de la bilirrubina \geq 3 veces ULN fueron asociados con incrementos de aminotransferasas de 2 de 658 (el 0,3 %) de pacientes tratados con bosentan. La combinación de daño hepatocelular (aumentos de aminotransferasa de $>$ 3 veces ULN) e incrementos en total de bilirrubina ($>$ 3 veces ULN) es un marcador de un potencial de serio daño hepático)

Uso en mujeres en edad fértil:

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

Conceptivos hormonales, incluyendo formas orales, inyectables, transdérmicas e implantes no deben ser usadas como un solo medio de anticoncepción debido a que estos no son efectivos en pacientes tratados con Bosentan.

Concentración de hemoglobina:

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

Retención de líquidos:

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

Enfermedad pulmonar veno-oclusiva



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

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:

Embarazo:

Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductora (teratogénesis, embriotoxicidad). El riesgo potencial para el ser humano sigue siendo desconocido, por lo que se debe considerar que Bosentan es potencialmente teratógeno en el ser humano, y no se debe utilizar durante el embarazo. Las mujeres no deberán quedar embarazadas durante por lo menos 3 meses después de finalizar el tratamiento con Bosentan.

Bosentan está contraindicado en el embarazo.

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

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

FDA Embarazo Categoría X.

Uso durante la lactancia:

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

INTERACCIONES:

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

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

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

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.

Glibenclámda: La administración simultánea de Bosentan disminuyó las concentraciones plasmáticas de glibenclámda (un sustrato del CYP3A4) en un 40%, con una posible disminución significativa del efecto hipoglucemiante. Las concentraciones plasmáticas de Bosentan también disminuyeron en un 29%. Además, se observó un



mayor riesgo de aumento de las aminotransferasas en pacientes tratados con este tratamiento concomitante. Tanto la glibenclamida como el Bosentan inhiben el mecanismo de eliminación de sales biliares, lo cual podría explicar la elevación de las aminotransferasas. En relación con esto, no debe emplearse esta combinación. No se dispone de datos de interacción farmacológica con otras sulfonilureas.

Warfarina: La administración simultánea de Bosentan a dosis de 500 mg dos veces al día durante 6 días, redujo las concentraciones plasmáticas de S-warfarina y de R-warfarina en un 29% y 38%, respectivamente. 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 valorarse realizar un control de los niveles de colesterol con el consiguiente ajuste de la dosis.

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

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

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

Rifonavir: La co-administración de Bosentan con Rifonavir. en los pacientes que han estado recibiendo Rifonavir durante el menos 10 días comenzaron con bosentan 62,5 mg una vez por día o día por medio basado en la tolerancia individual.

La co-administración de Bosentan con Rifonavir. Interrumpir el empleo de Bosentan al menos 36 horas previas a la iniciación de Rifonavir. Luego de por lo menos 10 días después de la iniciación de Rifonavir, reiniciar con bosentan 62,5 mg una vez por día o día por medio basado en la tolerancia individual.

ALTERACIONES DE LOS VALORES FISIOLÓGICOS DE LABORATORIO

Test de la función hepática. Alanino aminotransferasa (ALT (SGPT)), aspartato aminotransferasa (AST (SSGOT)); Bosentan puede producir un aumento de tres veces el valor normal de ambas enzimas y en un 11% de pacientes se acompaña por un aumento de la bilirrubina.

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

Test hematológicos. Hematocrito y hemoglobina:

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

REACCIONES ADVERSAS:

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



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

Tabla I.

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

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

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

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

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Hipertensión arterial pulmonar:

Inicial 62,5 mg, por vía oral, dos veces al día durante 4 semanas; con posterioridad aumentar hasta la dosis de mantenimiento 125 mg 2 veces al día.



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

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

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

En pacientes con insuficiencia hepática grave, Bosentan se encuentra contraindicado.

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

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

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

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

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

Reinicio del tratamiento: El reinicio del tratamiento con Bosentan sólo deberá considerarse si los posibles beneficios del tratamiento con Bosentan superan los riesgos potenciales y si los niveles de las aminotransferasas hepáticas están dentro de los valores previos al tratamiento. Se recomienda pedir consejo a un hepatólogo.

Los valores de las aminotransferasas hepáticas deben volver a determinarse en los primeros 3 días tras el reinicio, de nuevo transcurridas otras 2 semanas, y siguiendo las recomendaciones anteriores a partir de entonces.

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

Suspensión del tratamiento: Es limitada la experiencia con la interrupción abrupta de Bosentan. No han sido observadas pruebas para el rebote agudo. Sin embargo, para evitar el potencial deterioro clínico, la reducción de dosis gradual (62,5 mg dos veces al día durante 3 a 7 días) debería ser considerada.



Dosis pediátrica: La seguridad y eficacia no ha sido comprobada.

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

Esclerosis sistémica con afectación digital activa:

El tratamiento solo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la esclerosis sistémica. El tratamiento con Bosentan se realizará a dosis de 62,5 mg dos veces por día durante 4 semanas aumentando entonces la dosis a 125 mg dos veces al día. Los comprimidos se administran por vía oral por la mañana y por la noche, con o sin alimentos. La respuesta al tratamiento y la necesidad de terapia continua deberá ser reevaluada regularmente. Deberá realizarse una adecuada evaluación riesgo/beneficio, teniendo en cuenta la toxicidad hepática con Bosentan. No hay datos cinéticos disponibles para bosentan en niños con esta enfermedad.

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO:

Se ha administrado Bosentan en dosis única de hasta 2400 mg a voluntarios sanos y de hasta 2000 mg/día durante 2 meses a pacientes con otra enfermedad distinta a la hipertensión pulmonar. El efecto secundario más común fue cefalea de intensidad leve a moderada.

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011)4962- 6666/2247. Hospital A. Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777 o 0-800-333-0160. Centro de Asistencia Toxicológica de la Plata, Tel.: (0221) 451-5555

PRESENTACIONES:

Cada envase de HASNUB 125 mg Comprimidos recubiertos contiene 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivamente.

Cada envase de HASNUB 62,5 mg Comprimidos recubiertos contiene 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos tres para uso hospitalario exclusivamente.

CONSERVACIÓN: Mantener a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

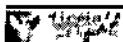
Certificado N°:.....

Elaborado por LABORATORIOS LAFEDAR S.A

Director Técnico: Dr. Gustavo Omar Sein

Fecha de la última revisión:...../...../.....

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113





Laboratorios
LAFEDAR

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER

Presentación: blíster x 10 comprimidos recubiertos

HASNUB

Bosentan (como monohidrato) 62,5 mg

Comprimidos recubiertos

"Logo del laboratorio"

Lote N°:

Fecha de vencimiento:



CHIABLE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



LAFEDAR S.A.
Asuntos Regulatorios



SEIN Gustavo Omar



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

HASNUB

Bosentan (como monohidrato) 62,5 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

30 comprimidos recubiertos

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto ranurado de 62,5 mg contiene: Bosentan (como monohidrato) 62,5 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Almidón pregelatinizado, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearil fumarato de sodio, Behenato de glicerilo, Celulosa Microcristalina c.s., Opadry Blanco YS-1-7003, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo

Conservación: Mantener a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

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

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Elaborado por Laboratorio Lafedar S.A
Directo Técnico Dr. Gustavo Sein

Fecha última revisión/...../.....

Nota: el mismo texto se utilizará para la presentación de 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 3 últimos de uso hospitalario exclusivo.

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

LAFEDAR S.A.
Asuntos Regulatorios

SEIN Gustavo Omar



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO

HASNUB

Bosentan (como monohidrato) 125 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

30 comprimidos recubiertos

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto ranurado de 125 mg contiene: Bosentan (como monohidrato) 125 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica, Almidón pregelatinizado, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearil fumarato de sodio, Behenato de glicerilo, Celulosa Microcristalina c.s., Opadry Blanco YS-1-7003, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo

Conservación: Mantener a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

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

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°.....**

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

**Elaborado por Laboratorio Lafedar S.A
Directo Técnico Dr. Gustavo Sein**

Fecha última revisión/...../.....

Nota: el mismo texto se utilizará para la presentación de 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 3 últimos de uso hospitalario exclusivo.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



LAFEDAR S.A.
Asuntos Regulatorios



SEIN Gustavo Omar



Laboratorios
LAFEDAR

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: BLÍSTER

Presentación: blíster x 10 comprimidos recubiertos

HASNUB

Bosentan (como monohidrato) 125 mg

Comprimidos recubiertos

"Logo del laboratorio"

Lote N°:

Fecha de vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



LAFEDAR S.A.
Asuntos Regulatorios



SEIN Gustavo Omar



16 de agosto de 2016

DISPOSICIÓN N° 9142

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

CERTIFICADO N° 58070

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000285-14-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

BOSENTAN 62,5 mg COMO BOSENTAN MONOHIDRATO 64,54 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

No Corresponde

BOSENTAN 125 mg COMO BOSENTAN MONOHIDRATO 129,08 mg - COMPRIMIDO
RECUBIERTO

No Corresponde

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Chile 192

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 669





SORANNA SANTIAGO Matías
Horacio
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 11 DE AGOSTO DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 9142

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58070

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: LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.)

N° de Legajo de la empresa: 7161

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: HASNUB

Nombre Genérico (IFA/s): BOSENTAN

Concentración: 62,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

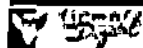
Tel. (+54-11) 4346-0300 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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





porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
BOSENTAN 62,5 mg COMO BOSENTAN MONOHIDRATO 64,54 mg

Excipiente (s)
CROSCARMELOSA SODICA 3,4 mg NÚCLEO
ALMIDON PREGELATINIZADO 6,25 mg NÚCLEO
POVIDONA 2,5 mg NÚCLEO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 0,43 mg NÚCLEO
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 0,64 mg NÚCLEO
GLICERILO, EICOSADIATO (BEHENATO DE GLICEROL) 0,64 mg NÚCLEO
CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 85 mg NÚCLEO
DIOXIDO DE TITANIO 0,7875 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3CP 0,75 mg CUBIERTA 1
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 6 0,75 mg CUBIERTA 1
MACROGOL 0,1925 mg CUBIERTA 1
POLISORBATO 80 0,02 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 2,4 mcg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI=77491) 1,5 mcg 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: BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHES CONTENIENDO 3 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO Y 6 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO + PROSPECTO ADJUNTO.

CAJAS HOSPITALARIAS CONTENIENDO 10 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO, 50 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO Y 100 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO SIN ESTUCHAR + PROSPECTO ADJUNTO.

Presentaciones: 30, 60, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

ENAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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





Otras condiciones de conservación: MANTENER A TEMPERATURA AMBIENTE

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C02KX01

Acción terapéutica: ANTIHIPERTENSIVOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) (Grupo 1 de la OMS) en pacientes con Grado Funcional III a IV. Para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica (esclerodermia) 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
LAFEDAR S.A.	507/13-6943/13	VALENTIN TORRA 4880	PARANA - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LAFEDAR S.A.	507/13-6943/13	VALENTIN TORRA 4880	PARANA - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

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

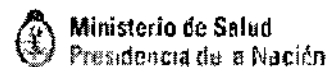
Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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





Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LAFEDAR S.A.	507/13-6943/13	VALENTIN TORRA 4880	PARANA - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: HASNUB

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)

CROSCARMELOSA SODICA 6,8 mg NÚCLEO
 ALMIDON PREGELATINIZADO 12,5 mg NÚCLEO
 POVIDONA 5 mg NÚCLEO
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 0,86 mg NÚCLEO
 ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1,28 mg NÚCLEO
 GLICERILO, EICOSADIATO (BEHENATO DE GLICEROL) 1,28 mg NÚCLEO
 CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 170 mg NÚCLEO
 DIOXIDO DE TITANIO 1,575 mg CUBIERTA 1
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3CP 1,5 mg CUBIERTA 1
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 2910 6 1,5 mg CUBIERTA 1
 MACROGOL 0,385 mg CUBIERTA 1
 POLISORBATO 80 0,04 mg CUBIERTA 1
 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 4,8 mcg CUBIERTA 1
 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI=77491) 3 mcg 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: BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHES CONTENIENDO 3 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO Y 6 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS

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

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAR), CABA

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





RECUBIERTOS CADA UNO + PROSPECTO ADJUNTO.

CAJAS HOSPITALARIAS CONTENIENDO 10 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 50 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO Y 100 BLISTER X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO SIN ESTUCHAR + PROSPECTO ADJUNTO.

Presentaciones: 30, 60, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: MANTENER A TEMPERATURA AMBIENTE

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C02KX01

Acción terapéutica: ANTIHIPERTENSIVOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) (Grupo 1 de la OMS) en pacientes con Grado Funcional III a IV. Para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica (esclerodermia) 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

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



LAFEDAR S.A.	507/13-6943/13	VALENTIN TORRA 4880	PARANA - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA
--------------	----------------	---------------------	---------------------	---------------------

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LAFEDAR S.A.	507/13-6943/13	VALENTIN TORRA 4880	PARANA - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LAFEDAR S.A.	507/13-6943/13	VALENTIN TORRA 4880	PARANA - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000285-14-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1201AAA), CABA

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

