



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-6617-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 15 de Agosto de 2019

Referencia: 1-0047-0001-000012-14-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000012-14-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA 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).

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:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA 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 ENDOTAN y nombre/s genérico/s BOSENTAN MONOHIDRATO, 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.

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_VERSION04.PDF - 07/03/2019 08:41:39, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF - 07/03/2019 08:41:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION08.PDF - 07/03/2019 08:41:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION09.PDF - 07/03/2019 08:41:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION15.PDF - 07/03/2019 08:41:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION16.PDF - 07/03/2019 08:41:39 .

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

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese 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° 1-0047-0001-000012-14-8

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.08.15 09:59:12 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT.30718117584
Date: 2019.08.15 09:59:19 -03'00'

Información para el paciente

ENDOTAN 62,5 -125
BOSENTAN 62,5 mg – 125 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

CONSULTE A SU MEDICO

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de ENDOTAN 62,5 contiene:

Bosentan (como monohidrato): 62,5 mg

Excipientes: Croscarmelosa Sódica, Almidón Pregelatinizado, Povidona K30, Dióxido de Silicio Coloidal, Celulosa Microcristalina PH200, Estearil Fumarato de Sodio, Behenato de Glicerilo, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Talco, Polietilenglicol 3000, Óxido de hierro amarillo

Cada comprimido recubierto de ENDOTAN 125 contiene:

Bosentan (como monohidrato): 125 mg

Excipientes: Croscarmelosa Sódica, Almidón Pregelatinizado, Povidona K30, Dióxido de Silicio Coloidal, Celulosa Microcristalina PH200, Estearil Fumarato de Sodio, Behenato de Glicerilo, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Talco, Polietilenglicol 3000, Óxido de hierro amarillo, Oxido de hierro rojo.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO:

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 tengan los mismos síntomas que usted 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.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

¿Qué es ENDOTAN y para qué se utiliza?

Los comprimidos de ENDOTAN contienen Bosentan, que bloquea la hormona natural llamada endotelina-1 (ET-1), y causa estrechamiento de los vasos sanguíneos. ENDOTAN causa, por consiguiente, dilatación de los vasos sanguíneos y pertenecen a la clase de medicamentos denominados “antagonistas de los receptores de la endotelina”.

ENDOTAN 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. ENDOTAN 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.

ENDOTAN se utiliza para el tratamiento de pacientes con 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 mejoras en pacientes con HAP clase II. La ‘clase II’ implica ligera limitación de la actividad física. La HAP para la que ENDOTAN está indicado puede ser:

- primaria (en la que no se identifica la causa o hereditaria),
 - causada por escleroderma (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. ENDOTAN reduce el número de nuevas úlceras digitales (en manos y pies) que aparecen.

¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar ENDOTAN?

No tome ENDOTAN:

- si es alérgico al ENDOTAN o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- 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 ENDOTAN”
- 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.

¿Puede ser utilizado ENDOTAN durante el embarazo o periodo de lactancia?

ENDOTAN 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 ENDOTAN, y regularmente cuando esté tomando ENDOTAN. Se le aconseja interrumpir el periodo de lactancia si se le prescribe ENDOTAN ya que no se conoce si este medicamento pasa a la leche materna.

¿Puede ser utilizado ENDOTAN en niños o adolescentes?

ENDOTAN no está recomendado en pacientes pediátricos con esclerosis sistémica con alteración digital ulcerosa activa.

Advertencias y precauciones

Análisis a los que su médico le 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 ENDOTAN su médico le programará análisis sanguíneos regulares para controlar los cambios en su función hepática y en el nivel de hemoglobina.

Es importante que realice controles sanguíneos regulares mientras esté tomando ENDOTAN. Le sugerimos que escriba la fecha de la prueba más reciente y también su próxima prueba (pregunte a su médico por la fecha).

Análisis de sangre para función hepática

Estos análisis se han de realizar mensualmente durante toda la duración del tratamiento con ENDOTAN. Después de un aumento de la dosis se ha de realizar una prueba adicional después de 2 semanas.

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 ENDOTAN y realizar pruebas adicionales para investigar la causa.

Niños y adolescentes

ENDOTAN no está recomendado en pacientes pediátricos con esclerosis sistémica con alteración digital ulcerosa activa. Ver también. Como tomar ENDOTAN.

Toma de ENDOTAN con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos con o 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)
- sirolimus o tacrolimus, que son medicamentos administrados después de los trasplantes, y no está recomendado administrar junto con ENDOTAN.
- glibenclamida (medicamento para la diabetes), rifampicina (medicamento para la tuberculosis) fluconazol y ketoconazol (medicamentos contra las infecciones fúngicas) o nevirapina (medicamento para el VIH) ya que no está recomendado administrar estos medicamentos junto con ENDOTAN.
- otros medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH, que administrados junto con ENDOTAN pueden requerir un control especial.
- anticonceptivos orales, que no son efectivos como único método anticonceptivo cuando se está en tratamiento con ENDOTAN. Su doctor y/o ginecólogo establecerá el método anticonceptivo que sea apropiado para usted.
- otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar: sildenafil y tadalafilo;
- warfarina (anticoagulante);
- simvastatina (utilizada para tratar la hipercolesterolemia).

Conducción y uso de máquinas

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

Mujeres en edad fértil

NO tome ENDOTAN si está embarazada o planea quedarse embarazada.

Pruebas de embarazo

ENDOTAN 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 ENDOTAN, y regularmente cuando esté tomando ENDOTAN.

Anticonceptivos

Si es posible que pueda quedarse embarazada, utilice un método anticonceptivo fiable (anticoncepción) mientras esté tomando ENDOTAN. Su médico o ginecólogo le aconsejarán sobre métodos anticonceptivos fiables mientras tome ENDOTAN. Dado que ENDOTAN 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). Su médico o ginecólogo puedan determinar si necesita un método alternativo o adicional anticonceptivo fiable. Se recomienda realizar una prueba de embarazo mensual mientras esté tomando ENDOTAN y esté en edad fértil.

Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada mientras está tomando ENDOTAN, o planea quedarse embarazada en el futuro próximo.

Lactancia

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

Fertilidad

Si es usted un hombre y está tomando ENDOTAN, es posible que este medicamento le disminuya el número de espermatozoides. No se puede descartar que pueda afectarle a una posible paternidad.

Hable con su médico si tiene alguna duda o preocupación al respecto.

¿Cómo se debe tomar ENDOTAN?

El tratamiento con ENDOTAN 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 o farmacéutico.

ENDOTAN con comida y bebida

ENDOTAN puede administrarse con o sin comida.

La dosis recomendada es:

Adulto

El tratamiento en adultos se inicia habitualmente con 62,5 mg dos veces al día (mañana y noche) durante las primeras 4 semanas, después su médico normalmente le aconsejará tomar un comprimido de 125 mg dos veces al día, dependiendo de cómo reaccione a ENDOTAN.

Niños y adolescentes

La dosis recomendada en niños es sólo para HAP. Para niños a partir de 1 año de edad, el tratamiento con ENDOTAN se inicia habitualmente con 2 mg por kg de peso dos veces al día (mañana y noche). Su médico le aconsejará acerca de la dosis.

Si usted tiene la impresión de que el efecto de ENDOTAN es demasiado fuerte o demasiado débil, consulte con su médico para verificar si necesita un ajuste de dosis.

¿Cómo ingerir ENDOTAN?

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

Si toma más ENDOTAN del que debe

Si toma más comprimidos de los que debiera, consulte inmediatamente a su médico.

Si olvidó tomar ENDOTAN

Si olvidó tomar ENDOTAN, 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 ENDOTAN

Si interrumpe repentinamente el tratamiento con ENDOTAN, sus síntomas pueden empeorar. No deje de tomar ENDOTAN 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 o farmacéutico.

Posibles efectos adversos

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

Los efectos adversos más graves con ENDOTAN 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 ENDOTAN (ver sección 2). 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 (necesidad de vomitar)
- vómitos
- fiebre (temperatura elevada)
- dolor en el estómago (abdomen)
- ictericia (color amarillento de piel o del blanco en los ojos)
- orina de color oscuro
- picor en 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, picor y erupción cutánea)
- Reflujo gastroesofágico (reflujo de ácido)
- Diarrea
- Síncope (desmayo)
- Palpitaciones (latidos cardíacos rápidos o irregulares)
- Presión arterial baja
- Congestión nasal

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

- Trombocitopenia (descenso de número de plaquetas en sangre)
- Neutropenia/leucopenia (descenso del número de células blancas de la sangre)
- Pruebas de función hepática elevadas con hepatitis (inflamación del hígado) incluyendo una posible exacerbación de la hepatitis y/o ictericia (tinte amarillo de la piel o del blanco de los ojos)

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

- Anafilaxis (reacción alérgica generalizada), angioedema (hinchazón, con más frecuencia alrededor de los ojos, labios, lengua o garganta)

- Cirrosis (fibrosis) del hígado, fallo hepático (alteración grave de la función del hígado)

También se han comunicado casos de visión borrosa con frecuencia no conocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Efectos adversos en niños y adolescentes

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento

"Ante cualquier inconveniente con el producto 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 0800-333-1234"

Conservación de ENDOTAN

¿Como se debe almacenar ENDOTAN?

Conservar a temperatura entre 15° y 30° C.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad, la fecha es el ultimo día del mes que figura impreso en el estuche y en el blister.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Presentaciones

ENDOTAN se presenta en envases conteniendo 10, 15, 30, 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo este último de uso hospitalario exclusivo.

RECORDATORIO

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

"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 0800-333-1234"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHAR

www.eczane.com.ar

Laprida 43 – Avellaneda, Buenos

Tel: (011) 4222-3494

Dirección Técnica: Farmacéutico José L

Elaborado en: Dean Funes 353 - Avellaneda

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Firma Digital



Fecha de última revisión: .../.../...

CAMBIASO Jose Luis
CUIL 20142631068



LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.
CUIT 30697736154
PRESIDENCIA

PROYECTO DE PROSPECTO

ENDOTAN 62,5 - 125 BOSENTAN 62,5 - 125 Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta Bajo Receta

Fórmula cualicuantitativa:

Cada comprimido recubierto de Endotan 62,5 contiene:

Bosentan (como monohidrato)	62,5 mg
Croscarmelosa Sódica	3,4 mg
Almidón Pregelatinizado	6,25 mg
Povidona K30	2,5 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,425 mg
Celulosa Microcristalina PH200	6,609 mg
Estearil Fumarato de Sodio	0,6375 mg
Behenato de Glicerilo	0,6375mg
Alcohol polivinílico	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,4 mg
Talco	0,35 mg
Polietilenglicol 3000	0,15 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0040 mg

Cada comprimido recubierto de Endotan 125 contiene:

Bosentan (como monohidrato)	125 mg
Croscarmelosa Sódica	6,8 mg
Almidón Pregelatinizado	12,5 mg
Povidona K30	5,0 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,85 mg
Celulosa Microcristalina P	13,218 mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,275 mg
Behenato de Glicerilo	1,275 mg
Alcohol polivinílico	3,2 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg
Talco	0,7 mg
Polietilenglicol 3000	0,3 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0050 mg
Óxido de hierro rojo	0,0030 mg

Acción terapéutica:

Antihipertensivo pulmonar.

Indicaciones

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes de clase funcional III de la OMS:

- 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.

Endotan también está indicado para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica con alteración digital ulcerosa activa.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes para la hipertensión, código ATC: C02KX01

Mecanismo de acción

Bosentan es un antagonista dual de los receptores de la endotelina (ERA) con afinidad por los receptores de endotelina A y B (ET_A y ET_B). Bosentan disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica, dando lugar a un aumento del gasto cardíaco sin aumento de la frecuencia 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 ET_A y ET_B situados en las células del músculo liso vascular y el endotelio. Las concentraciones de ET-1 en tejidos y plasma aumentan en distintos trastornos cardiovasculares y enfermedades del tejido conectivo, incluidas la HAP, esclerodermia, insuficiencia 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 HAP e insuficiencia cardíaca, en ausencia de un antagonista de los receptores de endotelina, las concentraciones de elevadas de ET-1 están en estrecha correlación con la gravedad y el pronóstico de estas enfermedades.

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

Eficacia

Modelos animales

En modelos animales de hipertensión pulmonar, la administración oral crónica de bosentan prolongó la supervivencia, redujo la resistencia vascular pulmonar e invirtió la hipertrofia vascular pulmonar y la hipertrofia ventricular derecha. En los modelos animales de fibrosis pulmonar, bosentan redujo el depósito de colágeno en los pulmones.

Eficacia en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar

Se han realizado dos estudios multicéntricos, randomizados, doble ciego, controlados con placebo en 32 (estudio AC-052-351) y 213 (estudio AC-052-352 [BREATHE-1]) pacientes adultos en clase funcional III-IV de la OMS para la HAP (hipertensión pulmonar primaria o hipertensión pulmonar secundaria principalmente a esclerodermia). Después de 4 semanas de tratamiento con 62,5 mg de bosentan dos veces al día, las dosis de mantenimiento estudiadas en estos estudios fueron de 125 mg dos veces al día en AC-052-351 y 125 mg dos veces al día o 250 mg dos veces al día en AC-052-352.

Bosentan fue añadido al tratamiento que en ese momento estuviese recibiendo el paciente, y que incluir una combinación de anticoagulantes, vasodilatadores (p.ej., bloqueantes de los canales del calcio), diuréticos, oxígeno y digoxina, pero no epoprostenol. Como control se empleó placebo además del tratamiento del paciente en ese momento.

La variable primaria de eficacia en cada ensayo fue el cambio en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos a las 12 semanas para el primer estudio, y a las 16 semanas para el segundo estudio. En ambos estudios, el tratamiento con bosentan se tradujo en aumentos significativos de la capacidad de ejercicio. El aumento, ajustado por placebo, en la distancia recorrida comparada con los valores basales fue de 76 metros ($p = 0,02$; prueba t) y 44 metros ($p = 0,0002$; prueba U de Mann-Whitney) como variable principal de eficacia en cada ensayo, respectivamente. Las diferencias entre los grupos, a los que se administró 125 mg dos veces al día o 250 mg dos veces al día, no fueron estadísticamente significativas, pero se observó una tendencia hacia una mejoría de la capacidad de ejercicio en el grupo tratado con 250 mg dos veces al día.

La mejoría en la distancia recorrida se observó a las 4 semanas de tratamiento, fue claramente evidente a las de 8 semanas de tratamiento, y se mantuvo durante un total de 28 semanas de tratamiento doble ciego en un subconjunto de pacientes.

En un análisis retrospectivo de la respuesta, basado en el cambio en la distancia recorrida, la clase funcional OMS y la disnea de los 95 pacientes aleatorizados a recibir bosentan 125 mg dos veces al día en los estudios controlados con placebo, se evidenció que a la semana 8, 66 pacientes habían mejorado, 22 estaban estables y 7 habían empeorado. De los 22 pacientes estables en la semana 8, 6 mejoraron en la semana 12/16 y 4 presentaron un deterioro en comparación con los parámetros basales. De los 7 pacientes que habían empeorado en la semana 8, 3 mejoraron en la semana 12/16 y 4 empeoraron respecto a la situación basal.

Sólo se evaluaron parámetros hemodinámicos invasivos en el primer estudio. El tratamiento con bosentan provocó un aumento significativo del índice cardiaco asociado con una reducción significativa de la presión arterial pulmonar, resistencia vascular pulmonar y presión auricular derecha media.

Se observó una reducción de los síntomas de HAP con el tratamiento con bosentan. La valoración de la disnea durante la prueba de la marcha mostró una mejoría en los pacientes tratados con bosentan. En el estudio AC-052-352, el 92% de los 213 pacientes fueron clasificados en fase basal como clase funcional III de la OMS y el 8% como clase IV. El tratamiento con bosentan resultó en una mejoría de la clase funcional de la OMS en el 42,4% de los pacientes (30,4% en los tratados con placebo). El cambio global en la clase funcional de la OMS durante ambos estudios fue significativamente superior entre los pacientes tratados con bosentan comparado con los pacientes tratados con placebo. El tratamiento con bosentan se asoció a una reducción significativa en la tasa de deterioro clínico a las 28 semanas, comparado con los tratados con placebo (10,7% comparado con 37,1%, respectivamente: $p = 0,0015$).

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (AC-052-364 [EARLY]), 185 pacientes con HAP de clase funcional II de la OMS (con media basal en el TM6M de 435 metros) recibieron bosentan 62.5 mg dos veces al día durante 4 semanas seguido de 125 mg dos veces al día ($n=93$), o placebo ($n=92$) durante 6 meses. Los pacientes reclutados eran naïve para el tratamiento de HAP ($n=156$) o estaban recibiendo una dosis estable de sildenafil ($n=29$). Las variables coprimarias fueron el porcentaje de cambio respecto al valor basal en las resistencias vasculares pulmonares (RVP) y el cambio respecto al valor basal en la distancia recorrida en el TM6M al 6° mes versus placebo. La siguiente tabla refleja el protocolo de análisis pre-especificado.

	PVR (dyn.sec/cm ⁵)		Distancia TM6M (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
Basal (BL); media (DE)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Cambio respecto BL; media	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)

(DE)			
Efecto del tratamiento	-22.6%		19
IC 95%	-34, -10		-4, 42
Valor de p	< 0.0001		0.0758

IC: intervalo de confianza; RVP = resistencias vasculares pulmonares; DE: desviación estándar

El tratamiento con bosentan se asoció con una reducción de la tasa de deterioro clínico, definida como una variable combinada de progresión sintomática, hospitalización por HAP y muerte, comparada con placebo (reducción proporcional del riesgo 77%, intervalo de confianza [IC 95%] 20%-94%, $p = 0.0114$). El efecto del tratamiento fue observado mediante la mejoría del componente de progresión sintomática. Hubo una hospitalización relacionada con el empeoramiento de la HAP en el grupo de bosentan y tres hospitalizaciones en el grupo placebo. Solo se registró un fallecimiento en cada grupo de tratamiento durante el periodo del estudio a doble ciego de 6 meses, no pudiéndose por lo tanto llegar a ninguna conclusión sobre la supervivencia.

Se obtuvieron datos a largo plazo en la totalidad de los 173 pacientes que fueron tratados con bosentan en la fase controlada y/o que fueron cambiados de placebo a bosentan en la fase de extensión abierta del estudio EARLY. La exposición media al tratamiento con bosentan fue de 3.6 ± 1.8 años (llegando a los 6.1 años), con el 73% de los pacientes tratados durante al menos 3 años y el 62% al menos 4 años. En la fase de extensión abierta los pacientes podían recibir tratamiento adicional para la HAP si era necesario. La mayoría de los pacientes presentaban HAP idiopática o hereditaria (61%). En conjunto, el 78% de los pacientes se mantuvieron en clase funcional II de la OMS. Los estimados Kaplan-Meier de supervivencia fueron de 90% y 85% a los 3 y 4 años de iniciado el tratamiento, respectivamente. En los mismos puntos temporales, el 88% y el 79% de los pacientes no habían presentado deterioro de la HAP (definido como muerte por cualquier causa, trasplante pulmonar, septostomía auricular o inicio de tratamiento con prostanoide intravenoso o subcutáneo). Se desconoce la contribución relativa del tratamiento previo con placebo durante la fase de doble ciego, así como la de otros tratamientos durante el periodo de extensión abierta.

En un ensayo prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (AC-052-405 [BREATHE-5]), los pacientes con HAP de clase funcional III de la OMS y fisiología de Eisenmenger asociada a cardiopatía congénita recibieron Endotan, 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas seguido de 125 mg dos veces al día durante 12 semanas ($n = 37$, de los que 31 tenían un cortocircuito bidireccional, predominantemente derecha-izquierda). El objetivo principal fue demostrar que bosentan no empeora la hipoxemia. Tras 16 semanas, Endotan aumentó la media de saturación de oxígeno en un 1,0% (IC 95% -0,7%; 2,8%) comparado con placebo ($n = 17$), demostrando que bosentan no empeora la hipoxemia. El valor medio de resistencia vascular pulmonar se redujo significativamente en el grupo tratado con bosentan (el mayor efecto se observó en el subgrupo de pacientes que presentaban cortocircuito intracardiaco bidireccional). Tras 16 semanas, el incremento medio corregido por placebo en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos fue de 53 metros ($p = 0,0079$), reflejando una mejoría de la capacidad de ejercicio. Veintiseis pacientes siguieron recibiendo bosentan durante las 24 semanas de la fase de extensión abierta (AC-052-409) del estudio BREATHE-5 (duración media del tratamiento = 24.4 ± 2.0 semanas), manteniéndose, en general, la eficacia.

Se realizó un ensayo abierto, no controlado, (AC-052-362 [BREATHE-4]), en 16 pacientes con HAP asociada a infección por VIH en clase funcional III de la OMS. Los pacientes fueron tratados con bosentan 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, seguido de 125 mg dos veces al día durante las 12 semanas siguientes. Después de 16 semanas de tratamiento se observaron mejorías significativas respecto a la situación basal en la capacidad de ejercicio: el aumento medio de la distancia en la prueba de la marcha de 6 minutos fue de + 91.4 metros con respecto a los 332,6 metros basales de promedio ($p < 0,001$). No se pueden extraer conclusiones definitivas en relación a los efectos de bosentan sobre la eficacia de los fármacos antirretrovirales.

No se han realizado ensayos para demostrar los efectos favorables del tratamiento con Endotan sobre la supervivencia. No obstante, se ha hecho un seguimiento del estado de la totalidad de los 235 pacientes que fueron tratados con bosentan en los dos estudios pivotaes controlados con placebo (AC-052-351 y AC-052-352) y/o sus dos extensiones, sin tratamiento control, en fase abierta. La duración media de la exposición a bosentan fue de $1,9 \pm 0,7$ años (min: 0,1 años; max: 3,3 años] y la media de seguimiento fue de $2,0 \pm 0,6$ años. La mayoría de los pacientes estaban diagnosticados de hipertensión pulmonar primaria (72%) y se incluían en la clase funcional III de la OMS (84%). En el conjunto global de esta población, la supervivencia estimada según el método de Kaplan-Meier fue del 93% y 84% para el primer y segundo año desde el inicio del tratamiento con bosentan, respectivamente. Las estimaciones de supervivencia fueron inferiores en el subgrupo de pacientes con HAP secundaria a esclerosis sistémica. El inicio de tratamiento con epoprostenol puede haber influido en las estimaciones de 43/235 pacientes.

Ensayos en niños con hipertensión arterial pulmonar

BREATHE-3 (AC-052-356)

Bosentan en comprimidos recubiertos con película fue evaluado en un ensayo abierto, no-controlado, en 19 pacientes pediátricos con HAP y edades comprendidas entre 3 y 15 años. Este ensayo fue inicialmente diseñado como un estudio farmacocinético (ver sección 5.2). Los pacientes tenían hipertensión pulmonar primaria, 10 pacientes, o HAP relacionada a cardiopatía congénita, 9 pacientes y eran de clase funcional II de la OMS (n = 15 pacientes, 79%) o clase III (n = 4 pacientes, 21%) en el periodo basal. Los pacientes fueron divididos en tres grupos de pesos corporales y recibieron tratamiento con bosentan aproximadamente 2 mg/kg dos veces al día durante 12 semanas. La mitad de los pacientes asignados a cada grupo estaba recibiendo ya epoprostenol por vía intravenosa, esta dosis de epoprostenol se mantuvo constante durante todo el estudio.

Se obtuvieron parámetros hemodinámicos en 17 pacientes. El aumento medio del índice cardíaco fue de $0,5 \text{ L/min/m}^2$, el descenso medio en la presión arterial pulmonar media fue de 8 mmHg, y el descenso medio en la RVP de $389 \text{ dinas}\cdot\text{seg}\cdot\text{cm}^{-5}$. Esta mejoría hemodinámica tuvo lugar tanto con el tratamiento simultáneo con epoprostenol como sin él. Los cambios en los parámetros relacionados con la capacidad de ejercicio en la semana 12, en relación con los parámetros basales, fueron muy variables y ninguno fue significativo.

FUTURE 1/2 (AC-052-365/AC-052-367)

El FUTURE 1 es un ensayo abierto, no controlado que fue realizado con bosentan en comprimidos dispersables administrados a una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg dos veces al día a 36 pacientes de edades comprendidas entre 2 y 11 años. Este ensayo fue inicialmente diseñado como un estudio farmacocinético (ver sección 5.2). En el periodo basal, los pacientes tenían HAP idiopática (31 pacientes [86%]) o familiar (5 pacientes [14%]), y eran de clase funcional II de la OMS (n = 23, 64%) o clase III (n = 13, 36%). En el ensayo FUTURE 1, la mediana de exposición al tratamiento en estudio fue de 13,1 semanas (rango de 8,4 a 21,1). En la fase de extensión no controlada del FUTURE 2, un total de 33 pacientes recibieron tratamiento continuado con bosentan en comprimidos dispersables a una dosis de 4 mg/kg dos veces al día con una duración mediana total de tratamiento de 2,3 años (rango de 0,2 a 5 años). En el periodo basal del FUTURE 1, 9 pacientes estaban en tratamiento con epoprostenol. 9 pacientes estaban iniciando el tratamiento específico para la HAP durante el estudio. El estimado de Kaplan-Meier para el deterioro de la HAP (muerte, trasplante de pulmón u hospitalización por empeoramiento de la HAP) fue del 78,9% a 2 años. La supervivencia estimada según el método de Kaplan-Meier fue del 91,2%.

FUTURE 3 (AC-052-373)

En este ensayo abierto randomizado con bosentan en comprimidos dispersables de 32 mg, se randomizaron a 64 niños con HAP estable de edades comprendidas entre 3 meses y 1 años durante 24 semanas de tratamiento con bosentan a 2 mg/kg dos veces al día (n = 33) o 2 mg/kg tres veces al día (n = 31). 43 (67,2%) tenían ≥ 2 años hasta 11 años de edad, 15 (23,4%) tenían de 1 a 2 años de edad, y 6 (9,4%) tenían de 3 meses a 1 año de edad. El ensayo fue inicialmente diseñado como un estudio farmacocinético (ver sección 5.2) y las variables de eficacia eran solo exploratorias. La etiología de la HAP, de acuerdo con la clasificación Dana Point, incluye HAP idiopática (46%), HAP hereditaria (3%), HAP asociada a cirugía cardíaca correctora (38%), y HAP asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares, incluyendo el síndrome de Eisenmenger (13%). Los pacientes al inicio del tratamiento en estudio estaban en clase funcional I de la OMS (n = 19, 29%), clase funcional II (n = 27, 42%) o clase funcional III (n = 18, 28%). Al inicio del ensayo, los pacientes recibían

tratamiento para la HAP (con más frecuencia un inhibidor de la Fosfodiesterasa tipo-5 [sildenafil] solo [35,9%], bosentan solo [10,9%], y una combinación de bosentan, iloprost, y sildenafil [10,9%]) y continuaron su tratamiento de HAP durante el ensayo.

Cuando se inició el ensayo, menos de la mitad de los pacientes incluidos (45,3% [29/64]) fueron tratados con bosentan solo sin otra medicación para la HAP. Un 40,6% (26/64) permanecieron en monoterapia con bosentan durante las 24 semanas de tratamiento en estudio sin experimentar un empeoramiento de la HAP. El análisis de la muestra total incluida (64 pacientes) mostró que la mayoría habían permanecido como mínimo estables (es decir, sin deterioro) en base a una evaluación de la clase funcional no específica para pediatría (97% dos veces al día, 100% tres veces al día) y la impresión global de los investigadores (94% dos veces al día, 93% tres veces al día) durante el periodo de tratamiento. El estimado de Kaplan-Meier para el deterioro de la HAP (muerte, trasplante de pulmón u hospitalización por empeoramiento de la HAP) fue del 96,9% y del 96,7% en los grupos de dos veces al día y tres veces al día, respectivamente a 24 semanas.

No hubo evidencia de ningún beneficio clínico con 2 mg/kg tres veces al día comparado con 2 mg/kg dos veces al día.

Ensayo realizado en neonatos con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN):

FUTURE 4 (AC-052-391)

Este fue un ensayo randomizado controlado con placebo doble ciego en neonatos a término o prematuros (edad gestacional de 36 a 42 semanas) con HPPRN. Los pacientes que no respondieron al óxido nítrico inhalado (NOi), después de como mínimo 4 horas de tratamiento continuo, fueron tratados con bosentan en comprimidos dispersables a una dosis de 2 mg/kg dos veces al día (N = 13) o placebo (N = 8) a través de una sonda nasogástrica como terapia añadida al NOi hasta la retirada total del NOi o hasta el fallo en el tratamiento (definido como la necesidad de oxigenación por membrana extracorporea [ECMO] o de iniciar tratamiento con un vasodilatador pulmonar alternativo) durante un máximo de 14 días.

La mediana de exposición al tratamiento en estudio fue de 4,5 días (rango de 0,5 a 10,0 días) en el grupo de bosentan y 4,0 días (rango de 2,5 a 6,5 días) en el grupo de placebo.

Los resultados no mostraron un beneficio adicional de bosentan en esta población:

- La mediana de duración hasta completar la retirada gradual de NOi fue de 3,7 días (95% intervalos de confianza [ILs] 1,17 y 6,95) con bosentan y 2,9 días (95% IC 1,26 y 4,23) con placebo (p = 0.34).
- La mediana de tiempo hasta completar la retirada gradual de la ventilación mecánica fue de 10,8 días (95% IC 3,21 y 12,21 días) con bosentan y 8,6 días (95% IC 3,71 y 9,66 días) con placebo (p = 0.24).
- Un paciente del grupo de bosentan sufrió un fallo en el tratamiento (requirió por protocolo oxigenación por membrana extracorporea (ECMO)), que fue declarado en base al aumento de los valores del Índice de Oxigenación dentro de las 8 horas después de la primera dosis del fármaco en estudio. El paciente se recuperó dentro de los 60 días del periodo de seguimiento.

Tratamiento combinado con epoprostenol

La combinación de bosentan y epoprostenol ha sido investigada en dos ensayos: el AC-052-355 (BREATHE-2) y el AC-052-356 (BREATHE-3). El estudio AC-052-355 fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, en grupos paralelos, en el que se comparó bosentan con placebo en 33 pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave que estaban recibiendo tratamiento con epoprostenol. El estudio AC-052-356 fue un estudio abierto, no-controlado en el que 10 de los 19 pacientes pediátricos recibieron tratamiento concomitante con bosentan y epoprostenol durante las 12 semanas del estudio. El perfil de seguridad de la combinación no difirió del esperado para cada uno de los fármacos por separado, siendo la combinación bien tolerada tanto en niños como en adultos. No se ha demostrado el beneficio clínico de la combinación.

Esclerosis sistémica con afectación digital ulcerosa activa

Se han realizado dos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 122 (estudio AC-052-401 [RAPIDS-1]) y 190 (estudio AC-052-331 [RAPIDS-2]) pacientes adultos con esclerosis sistémica con afectación digital ulcerosa activa (tanto úlceras digitales activas como antecedentes de úlceras digitales en el último año). En el estudio AC-052-331, los pacientes debían de tener al menos una úlcera digital de reciente aparición, y entre los dos ensayos un 85% de los pacientes tenían afectación digital ulcerosa activa en condiciones basales. Después de 4 semanas de tratamiento con bosentan 62,5 mg dos veces al día, la dosis de mantenimiento en ambos ensayos clínicos fue de 125 mg dos veces al día. La duración del tratamiento doble ciego fue de 16 semanas en el estudio AC-052-401, y de 24 semanas en el estudio AC-052-331.

Se permitió la administración de tratamientos para la esclerosis sistémica y las úlceras digitales si éstos permanecían constantes durante al menos 1 mes antes del inicio del tratamiento y durante el periodo en que en el ensayo era doble ciego.

La variable principal en ambos estudios fue el número de nuevas úlceras digitales en comparación con la situación basal. En el grupo tratado con bosentan aparecieron menos úlceras digitales nuevas durante la duración del tratamiento en comparación con placebo. Durante las 16 semanas de tratamiento doble-cego en el ensayo AC-052-401, los pacientes desarrollaron una media de 1,4 nuevas úlceras digitales en el grupo de bosentan vs 2,7 nuevas úlceras digitales en el grupo placebo ($p = 0,0042$). Durante las 24 semanas de tratamiento doble-cego en el estudio AC-052-331, las cifras correspondientes fueron de 1,9 vs 2,7 nuevas úlceras digitales, respectivamente ($p = 0,0351$). En ambos estudios los pacientes que recibían bosentan tuvieron menor probabilidad de desarrollar múltiples nuevas úlceras digitales durante el ensayo, y tardaron más tiempo en desarrollar nuevas úlceras digitales, en comparación con los pacientes que recibían placebo. El efecto de bosentan en la reducción del número de nuevas úlceras digitales fue más pronunciado en los pacientes con úlceras digitales múltiples.

No se observó ningún efecto de bosentan en el tiempo hasta la curación de las úlceras digitales en ninguno de los dos ensayos.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de bosentan ha sido estudiada principalmente en sujetos sanos. Los datos, de carácter limitado, obtenidos en pacientes, demuestran que la exposición a bosentan en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar es unas 2 veces superior a la observada en sujetos adultos sanos.

En adultos sanos, bosentan muestra una farmacocinética dosis- y tiempo-dependiente. El aclaramiento y el volumen de distribución disminuyen con dosis intravenosas crecientes y aumentan con el tiempo. Después de la administración oral, la exposición sistémica es proporcional a la dosis hasta los 500 mg. A dosis orales más elevadas, 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 aclaramiento fue de 8,2 L/h. La vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) es de 5,4 horas.

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

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

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

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

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

Niños

La farmacocinética fue estudiada en pacientes pediátricos en 4 ensayos clínicos (BREATHE-3, FUTURE 1, FUTURE-3 y FUTURE-4 ver sección 5.1). Debido a la limitación de datos en niños de edad inferior a los 2 años, la farmacocinética sigue no bien caracterizada en este rango de edad.

El estudio AC-052-356 [BREATHE-3] evaluó la farmacocinética en dosis orales únicas y múltiples de bosentan en comprimidos recubiertos con película en 19 niños de edades comprendidas entre 3 y 15 años con hipertensión arterial pulmonar (HAP) cuya dosis se había ajustado de acuerdo con el peso corporal con 2 mg/kg dos veces al día. En este ensayo, 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 HAP 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 el estudio AC-052-365 [FUTURE 1] se administraron comprimidos dispersables en 36 niños con HAP con edades entre 2 y 11 años. No se observó proporcionalidad de dosis. Las concentraciones plasmáticas de bosentan en estado estacionario y las AUC fueron similares a las dosis orales de 2 y 4 mg/kg (AUC_τ: 3,577 ng h/mL y 3,371 ng h/mL para 2 mg/kg dos veces al día y 4 mg/kg tres veces al día, respectivamente). La exposición media a bosentan en estos 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 el ensayo AC-052-373 [FUTURE 3], con comprimidos dispersables, la exposición a bosentan en pacientes tratados con 2 mg/kg dos veces al día fue comparable a la exposición en el ensayo FUTURE 1. En el total de la población (n = 31), una dosis de 2 mg/kg dos veces al día resultó en una exposición diaria de 8,535 ng·h/mL; la AUC_τ fue de 4,268 ng h/mL (CV: 61%). En los pacientes de edades comprendidas entre 3 meses y 2 años, la exposición diaria fue de 7,879 ng h/mL; la AUC_τ fue de 3,939 ng·h/mL (CV: 72%). En los pacientes de edades comprendidas entre 3 meses y 1 año (n=2), la

AUC_r fue de 5,914 ng·h/mL (CV: 85%) y en los pacientes de edades comprendidas entre 1 y 2 años (n=7), la AUC_r fue de 3,507 ng·h/mL (CV: 70%). En los pacientes mayores de 2 años (n = 22) la exposición diaria fue de 8,820 ng h/mL; la AUC_r fue de 4,410 ng h/mL (CV: 58%). Una dosis de 2 mg/kg de bosentan tres veces al día no aumentó la exposición, la exposición diaria fue de 7,275 ng h/mL (CV: 83%, n = 27).

En base a los hallazgos de los estudios BREATHE-3, FUTURE 1, y FUTURE-3, 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 (4 mg/kg dos veces al día o 2 mg/kg tres veces al día) no resultarán en una mayor exposición a bosentan en pacientes pediátricos.

En el ensayo AC-052-391 [FUTURE 4] realizado en neonatos, la concentración de bosentan aumentó progresivamente durante el primer intervalo de dosificación, dando lugar a una baja exposición (AUC₀₋₁₂ en sangre total: 164 ng·h/mL, n = 11). En el estado estacionario, el AUC_r fue de 6,165 ng·h/mL (CV: 133%, n = 7), que es similar a la exposición observada en pacientes adultos con HAP y una dosis de 125 mg dos veces al día, teniendo en cuenta que el cociente de distribución sangre/plasma es de 0,6.

Se desconocen las consecuencias de estos hallazgos, en relación con la hepatotoxicidad. El sexo y 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. Endotan 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 (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.

Posología y forma de administración

Forma de administración

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

Posología

Hipertensión Arterial Pulmonar

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

Adultos

En pacientes adultos, el tratamiento con Endotan se iniciará a dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces la dosis a 125 mg, dos veces al día (dosis de mantenimiento). Se aplican las mismas recomendaciones para la re-introducción de Endotan, después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos pediátricos han mostrado que las concentraciones plasmáticas de bosentan en niños con HAP de edades comprendidas entre 1 y 15 años fueron, de media, inferiores que en pacientes adultos y no aumentaron al elevar la dosis de Endotan por encima de los 2 mg/kg de peso corporal ni al aumentar la frecuencia de dosis de dos veces al día a tres veces al día (ver sección 5.2). Un aumento en la dosis o en la frecuencia no supone un beneficio clínico adicional.

En base a estos resultados farmacocinéticos, cuando se utiliza en niños con HAP a partir de 1 año de edad, la dosis recomendada inicial y de mantenimiento es de 2 mg/kg por la mañana y por la noche.

En neonatos con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), bosentan no ha demostrado beneficio frente al tratamiento estándar. No se puede hacer una recomendación posológica (ver las secciones 5.1 y 5.2).

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 Endotan durante al menos 8 semanas (por lo menos cuatro semanas con dosis de mantenimiento), deben considerarse el empleo de tratamientos alternativos. No obstante, algunos pacientes que no respondan al tratamiento con Endotan después de 8 semanas, pueden responder de manera favorable después de 4 a 8 semanas adicionales de tratamiento.

En el caso de empeoramiento clínico tardío pese al tratamiento con Endotan (es decir, después de varios meses de tratamiento), este tratamiento deberá ser evaluado de nuevo. Ciertos pacientes que no responden bien a 125 mg de Endotan 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 Endotan es limitada en pacientes con HAP. 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 esta a la mitad durante 3 a 7 días). Se recomienda intensificar la vigilancia durante el periodo de interrupción.

Si se decide retirar el tratamiento con Endotan, 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 Endotan se iniciará a dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces la dosis a 125 mg, dos veces al día. Se aplican las mismas recomendaciones para la re-introducción de Endotan, después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

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

La respuesta al tratamiento y la necesidad de terapia continuada deberá ser re-evaluada regularmente. Deberá realizarse una adecuada evaluación de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la toxicidad hepática de Bosentan (ver secciones 4.4 y 4.8).

Población pediátrica

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Endotan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (es decir, Child-Pugh clase A) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes sometidos a diálisis (ver sección 5.2).

Edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes.
- 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 3x el límite superior de la normalidad (LSN, ver Advertencias y precauciones)
- Empleo concomitante de ciclosporina A (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción)
- Embarazo (ver Advertencias y precauciones y ver Fertilidad, embarazo y lactancia)
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable (ver Advertencias y precauciones, ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y ver Fertilidad, embarazo y lactancia)

Advertencias y precauciones

La eficacia de Bosentan no ha sido establecida en pacientes con HAP 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 (ver Posología y forma de administración).

No se ha establecido el balance beneficio /riesgo de bosentan en pacientes en clase funcional I de la OMS para la HAP.

El tratamiento con Endotan 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 los enzimas hepáticos se producen generalmente durante las 26 primeras semanas del tratamiento (ver Reacciones adversas) aunque también podrían presentarse mas 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 citolisis 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 (ver Contraindicaciones y ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Los valores de las aminotransferasas hepáticas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y a intervalos mensuales durante el tratamiento con Endotan. 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

> 3 y \leq 5 \times LSN

Recomendaciones para el tratamiento y la monitorización

El resultado debe confirmarse mediante un segundo análisis. Si se confirma, se debe decidir caso a caso si continuar Endotan, posiblemente a una dosis reducida, o suspender la administración de Endotan (ver Posología y forma de administración). El control de los valores de las 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 reiniciar el tratamiento con Endotan, según las condiciones descritas más abajo.

> 5 y \leq 8 \times LSN

El resultado debe confirmarse mediante un segundo análisis. 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 Endotan, según las condiciones descritas más abajo.

> 8 \times LSN

Deberá interrumpirse el tratamiento y no se considerará la re-introducción de Endotan.

LSN = Límite Superior de la Normalidad

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 de Endotan.

Reinicio del tratamiento

El reinicio del tratamiento con Endotan solo deberá considerarse si los posibles beneficios del tratamiento 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. Cuando se reinicie el tratamiento se seguirán las instrucciones detalladas en *Posología y formas de administración*.

Los valores de las aminotrasferasas 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.

Concentración de hemoglobina

El tratamiento con bosentan se ha asociado a una reducción dosis dependiente en la concentración de hemoglobina (ver Reacciones adversas). 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 periodo post comercialización, se han notificado casos de anemia que han requerido transfusión de glóbulos rojos (ver Reacciones adversas)

Mujeres en edad fértil

Debido al posible fallo de los tratamientos anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con Endotan, y teniendo en cuenta el riesgo de que la hipertensión pulmonar empeore con el embarazo, así como los efectos teratogénicos:

- El tratamiento con Endotan 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 Endotan.
- Se recomienda realizar tests de embarazo mensualmente, durante el tratamiento, para detectar de forma precoz el embarazo.

Para más información ver *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y ver Fertilidad, embarazo y lactancia*.

Enfermedad pulmonar venooclusiva

Se han comunicado casos de edema pulmonar asociados 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 en aquellos pacientes con HAP que presenten signos de edema pulmonar durante el tratamiento con Endotan. Durante el período post-comercialización 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 venooclusiva pulmonar.

Uso en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y fallo ventricular izquierdo concomitante

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 un 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 Endotan, presenten evidencia de retención de líquidos.

Hipertensión arterial pulmonar asociada a infección por VIH

Cuando se inicia tratamiento con Endotan en pacientes que requieren inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, deberá valorarse cuidadosamente la tolerabilidad de Endotan, 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 **pro fármacos antiretrovirales**.

Debido a la potencial aparición de interacciones relacionadas con el efecto inductor de Bosentan sobre el CYP450 (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), que podrían afectar a la eficacia del tratamiento antirretroviral, deberá también monitorizarse 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 y 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.

Uso concomitante con otros medicamentos

El uso concomitante de Endotan con ciclosporina A está contraindicado (ver Contraindicaciones y ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). El uso concomitante de Endotan con glibenclamida, fluconazol y rifampicina no está recomendado. Para más información consultar Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Deberá evitarse la administración concomitante de Endotan con inhibidores del CYP3A4 y CYP2C9 (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 Endotan 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 Endotan.

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 Endotan.

Ciclosporina A: La administración concomitante de Endotan y ciclosporina A (un inhibidor de la calcineurina) está contraindicada (ver Contraindicaciones). Cuando se administraron concomitantemente, las concentraciones mínimas iniciales de bosentan son 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 son 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) disminuyen 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 Endotan 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 Endotan puede producir una reducción en las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y sirolimus. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Endotan 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 Endotan, así como los niveles de tacrolimus y sirolimus en sangre.

Glibenclamida: La administración simultánea de bosentan, disminuye 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 disminuye. Además, existe un mayor riesgo de aumento de las aminotransferasas en pacientes tratados con este tratamiento concomitante. Tanto la glibenclamida como el bosentan inhiben la bomba exportadora de sales biliares, lo cual podría explicar la elevación de las aminotransferasas. No debe emplearse esta combinación. No se dispone de datos de interacción farmacológica con otras sulfonilureas.

Rifampicina: Es previsible que el efecto de bosentan se vea significativamente reducido cuando se administra concomitantemente con rifampicina. El uso concomitante de rifampicina y Endotan no está recomendado. No se dispone de datos acerca de otros inductores del CYP3A4 como, por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan (hipérico), aunque se prevé que su administración concomitante induzca una reducción de la exposición sistémica a bosentan. No es posible excluir una reducción clínicamente significativa de la eficacia.

Lopinavir+ritonavir (y otros inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir): Se debe valorar la tolerabilidad del paciente a Endotan cuando se administre concomitantemente a lopinavir+ritonavir u otro inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir. 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 (ver Advertencias y precauciones).

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 neviravina, que podría sumarse a la toxicidad hepática de bosentan, no se recomienda esta combinación.

Anticonceptivos hormonales: 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 (ver Advertencias y precauciones y ver Fertilidad, embarazo y lactancia)

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

Simvastatina: Las concentraciones plasmáticas de bosentan no se ven afectadas por la administración concomitante de simvastatina. Debe valorarse realizar un control de los niveles de colesterol con el consiguiente ajuste de la dosis.

Ketoconazol: No es necesario ajustar la dosis de Endotan. Aunque no se ha demostrado, 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 pacientes pediátricos que recibieron, de forma combinada, bosentan y epoprostenol muestran que, tanto tras la administración de dosis única como de dosis múltiples, los valores de C_{max} y AUC de bosentan fueron similares en pacientes con o sin infusión continua de epoprostenol.

Sildenafil: Se recomienda precaución en el caso de administración concomitante, ya que la coadministración da a un descenso en el AUC de sildenafil y a un aumento en el AUC de bosentan.

Tadalafilo: Bosentan reduce la exposición sistémica de tadalafilo y la C_{max} tras la administración concomitante de dosis múltiples. Tadalafilo no afecta a la exposición (AUC y C_{max}) de bosentan o sus metabolitos.

Digoxina: Es poco probable que esta interacción tenga relevancia clínica.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones sólo se han realizado en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos fiables sobre el uso de Endotan en mujeres embarazadas. El riesgo potencial para el ser humano sigue siendo desconocido. Endotan está contraindicado en el embarazo (ver Contraindicaciones).

Mujeres en edad fértil

Antes de iniciar el tratamiento con Endotan 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, Endotan puede hacer que los tratamientos anticonceptivos hormonales sean ineficaces (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). 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 Endotan, 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 Endotan 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 Endotan.

Fertilidad

No se puede descartar que bosentan tenga un efecto perjudicial en la espermatogénesis de los varones. En los niños, no se puede descartar un impacto a largo plazo en la fertilidad tras el tratamiento con bosentan.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Endotan puede inducir hipotensión, con síntomas de mareo, visión borrosa o síncope, que podría afectar a la capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son: cefalea, edema/retención de líquidos, trastornos de la función hepática y anemia/disminución de la hemoglobina.

El tratamiento con bosentan se ha asociado con elevaciones dosis-dependientes de las aminotransferasas hepáticas y descensos en la concentración de hemoglobina (ver Advertencias y precauciones).

Las reacciones adversas observadas en la experiencia de post-comercialización con bosentan, se clasifican según su frecuencia, de acuerdo con la siguiente convención:

muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); desconocidas (la frecuencia no puede ser estimada de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia, descenso de la hemoglobina, (ver Advertencias y precauciones)
	Desconocida ¹	Anemia o descenso de la hemoglobina que requirió transfusión de hematies
	Poco frecuentes	Trombocitopenia
	Poco frecuentes	Neutropenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (incluida dermatitis, prurito y erupción cutánea)
	Raras	Anafilaxis y/o angioedema
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Síncope
Trastornos oculares	No conocida	Visión borrosa
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Palpitaciones
Trastornos vasculares	Frecuentes	Rubor facial
	Frecuentes	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Enfermedad por reflujo gastroesofágico Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Prueba anormal de función hepática, (ver Advertencias
	Poco frecuentes	Elevaciones de las aminotransferasas asociadas a hepatitis (incluyendo una posible exacerbación de la hepatitis) y/o ictericia (ver Advertencias y precauciones)
	Raras	Cirrosis hepática, insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema, Retención de líquidos

¹ Información derivada de la experiencia de post-marketing, 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 periodo post-comercialización se notificaron casos raros de cirrosis hepática inexplicada tras tratamiento prolongado con Bosentan en pacientes con múltiples comorbilidades y terapias con medicamentos. También se han notificado casos raros de insuficiencia hepática. Estos casos refuerzan la importancia de un cumplimiento estricto del programa de monitorización mensual de la función hepática durante todo el tratamiento con Endotan (ver Advertencias y precauciones).

Población pediátrica

Estudios no controlados en pacientes pediátricos:

El perfil de seguridad del primer ensayo no controlado pediátrico realizado con comprimidos recubiertos con película (BREATHE-3: n = 19, mediana de edad 10 años [rango de 3 a 15 años],

ensayo abierto con bosentan 2 mg/kg dos veces al día; duración del tratamiento 12 semanas) fue similar al observado en los ensayos pivotaes en pacientes adultos con HAP. En el BREATHE-3, las reacciones adversas más frecuentes fueron rubor facial (21%), cefalea y pruebas de función hepática anormales (16% cada uno).

El análisis de datos agrupados de los ensayos pediátricos no controlados realizados en HAP con comprimidos dispersables de bosentan 32 mg (FUTURE 1/2, FUTURE 3/Extensión) incluyó un total de 100 niños en tratamiento con bosentan 2 mg/kg dos veces al día (n = 33), 2 mg/kg tres veces al día (n = 31), o 4 mg/kg tres veces al día (n = 36). En el momento de la inclusión, seis pacientes tenían edades comprendidas entre 3 meses y 1 año, 15 niños entre 1 y menos de 2 años, y 79 entre 2 y 12 años. La mediana de duración del tratamiento fue de 71,8 semanas (rango de 0,4 a 258 semanas).

El perfil de seguridad del análisis de datos agrupados de los estudios pediátricos no controlados fue similar al observado en los ensayos pivotaes en pacientes adultos con HAP excepto para las infecciones, que fueron más frecuentes que en los adultos (69,0% vs 41,3%). Esta diferencia en la frecuencia de infección debe ser en parte debido a la más prolongada mediana de exposición del tratamiento en pediatría (mediana de 71,8 semanas) comparada con los adultos (mediana de 17,4 semanas). Las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones del tracto respiratorio superior (25%), hipertensión pulmonar (arterial) (20%), nasofaringitis (17%), pirexia (15%), vómitos (13%), bronquitis (10%), dolor abdominal (10%) y diarrea (10%). No se observaron diferencias relevantes en la frecuencia de las reacciones adversas entre pacientes mayores o menores de 2 años, sin embargo esto está fundamentado en solo 21 niños menores de 2 años, incluyendo a 6 pacientes de edades comprendidas entre 3 meses y 1 año de edad. Las reacciones adversas relativas a alteraciones hepáticas y disminución de hemoglobina/anemia ocurrieron en un 9% y 5% de los pacientes, respectivamente.

En un ensayo randomizado controlado con placebo, realizado en pacientes con HPPRN (FUTURE-4), un total de 13 neonatos recibieron tratamiento con bosentan en comprimidos dispersables a una dosis de 2 mg/kg dos veces al día (8 pacientes fueron tratados con placebo). La mediana de duración del tratamiento con bosentan y placebo fue, respectivamente, de 4,5 días (rango de 0,5 a 10 días) y 4 días (rango de 2,5 a 6,5 días). Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con bosentan y placebo fueron respectivamente, anemia o disminución de la hemoglobina (7 y 2 pacientes), edema generalizado (3 y 0 pacientes), y vómitos (2 y 0 pacientes).

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, se desarrollaron de manera por lo general paulatina y fueron en su mayoría asintomáticas. En el período post-comercialización, 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 Endotan, 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 3xLSN 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 LSN 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 LSN) sin evidencia de obstrucción biliar en el 0,2% (5 pacientes) con bosentan y el 0,3% (6 pacientes) con placebo.

En el análisis de datos agrupados de 100 niños con HAP de los ensayos pediátricos no controlados FUTURE 1/2 y FUTURE 3/Extensión, se observó un aumento de las aminotransferasas hepáticas ≥ 3 x LSN en el 2% de los pacientes.

En el ensayo FUTURE-4 realizado con 13 neonatos con HPPRN que recibieron bosentan a una dosis de 2 mg/kg dos veces al día durante menos de 10 días (rango de 0,5 a 10 días) no hubo casos de aumento de aminotransferasas ≥ 3 x LSN durante el tratamiento, pero 3 días después de finalizar el tratamiento con bosentan se produjo un caso de hepatitis.

Hemoglobina

En los ensayos controlados con placebo en adultos, se notificó un descenso medio en la concentración de hemoglobina por debajo de 10g/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 (ver sección 4.4).

En el análisis de datos agrupados de 100 pacientes con HAP de los ensayos pediátricos no controlados FUTURE 1/2 y FUTURE 3/Extensión, se notificó un descenso en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g/dL en un 10,0% de los pacientes. No se observó ningún descenso por debajo de 8 g/dL.

En el ensayo FUTURE-4, 6 de 13 neonatos con HPPRN en tratamiento con bosentan experimentaron un descenso en la concentración de hemoglobina que fue desde el rango de referencia en el período basal hasta un nivel por debajo del límite inferior normal durante el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento
"Ante cualquier inconveniente con el producto 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 0800-333-1234"

Sobredosis

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 post-comercialización se ha notificado la toma de una sobredosis de 10000 mg de Endotan 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. Nota: 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 PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247 - HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentaciones:

Endotan viene en envases conteniendo 10, 15, 30, 60 y 500 comprimidos recubiertos, siendo este ultimo de uso hospitalario exclusivo.

Condiciones de conservación

Conservar a temperatura entre 15° y 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO Y/O FARMACEUTICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
CertificadoN°:

Laboratorio Eczane Pharma S.A.

Laprida 43 (B1870CNA) Avellaneda Buenos Aires – Argentina

Te. (5411)4222- 3494 www.eczane.com.ar

Dirección Técnica: Farmaceutico Jose Luis Cambiaso

Elaborado en: Dean Funes 353- Avellaneda



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CAMBIASO Jose Luis
CUIL 20142631068



LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.
CUIT 30697736154
PRESIDENCIA

PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO

ENDOTAN 62,5
BOSENTAN 62,5 mg

ECZANE

Lote:
Vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CAMBIASO Jose Luis
CUIL 20142631068



LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.
CUIT 30697736154
PRESIDENCIA

PROYECTO DE ENVASE PRIMARIO

ENDOTAN 125
BOSENTAN 125 mg

ECZANE

Lote:

Vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



CAMBIASO Jose Luis
CUIL 20142631068



LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.
CUIT 30697736154
PRESIDENCIA

PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO

ENDOTAN 62,5
BOSENTAN 62,5 mg
Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta Bajo Receta

Fórmula cualicuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Bosentan (como monohidrato)	62,5 mg
Croscarmelosa Sódica	3,4 mg
Almidón Pregelatinizado	6,25 mg
Povidona K30	2,5 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,425 mg
Celulosa Microcristalina PH200	6,609 mg
Estearil Fumarato de Sodio	0,6375 mg
Behenato de Glicerilo	0,6375mg
Alcohol polivinílico	1,6 mg
Dióxido de titanio	0,4 mg
Talco	0,35 mg
Polietilenglicol 3000	0,15 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0040 mg

Posología y forma de administración

Ver prospecto adjunto

Envase conteniendo 10 comprimidos recubiertos (*)

Lote:

Vencimiento:

Condiciones de conservación

Conservar a temperatura entre 15° y 30° C.


MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO Y/O FARMACEUTICO


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

Laboratorio Eczane Pharma S.A.
Laprida 43 (B1870CNA) Avellaneda Buenos Aires – Argentina
Te. (5411) 4222- 3494 www.eczane.com.ar
Dirección Técnica: Farmaceutico Jose Luis Cambiaso
Elaborado en: Dean Funes 353- Avellaneda



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

 (*) Mismo rotulo para las demas presentaciones
anmat
CAMBIASO Jose Luis
CUIL 20142631068


anmat
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.
CUIT 30697736154
PRESIDENCIA

PROYECTO DE ENVASE SECUNDARIO

ENDOTAN 125
BOSENTAN 125 mg
Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta Bajo Receta

Fórmula cualicuantitativa:

Cada comprimido recubierto contiene:

Bosentan (como monohidrato)	125 mg
Croscarmelosa Sódica	6,8 mg
Almidón Pregelatinizado	12,5 mg
Povidona K30	5,0 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,85 mg
Celulosa Microcristalina P	13,218 mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,275 mg
Behenato de Glicerilo	1,275 mg
Alcohol polivinílico	3,2 mg
Dióxido de titanio	0,8 mg
Talco	0,7 mg
Polietilenglicol 3000	0,3 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0050 mg
Óxido de hierro rojo	0,0030 mg

Posología y forma de administración

Ver prospecto adjunto

Envase conteniendo 10 comprimidos recubiertos (*)

Lote:

Vencimiento:

Condiciones de conservación

Conservar a temperatura entre 15° y 30° C.

MANTENER FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO Y/O FARMACEUTICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Ce

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Laboratorio Eczane Pharma S.A.

Laprida 43 (B1870CNA) Avellaneda Buenos Aires – Argentina

Te. (5411) 4222- 3494 www.eczane.com.ar

Dirección Técnica: Farmaceutico Jose Luis Cambiaso

Elaborado en: Dean Funes 353- Avellaneda



firma Digital



anmat

CAMBIASO Jose Luis
CUIL 20142631068

(*) Mismo rotulo para las demas presentaciones



anmat

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.
CUIT 30697736154
PRESIDENCIA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Buenos Aires, 15 DE AGOSTO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 6617

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 59046

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: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A

N° de Legajo de la empresa: 7143

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ENDOTAN 125

Nombre Genérico (IFA/s): BOSENTAN MONOHIDRATO

Concentración: 129,082 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

porcentual

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

BOSENTAN MONOHIDRATO 129,082 mg COMO BOSENTAN 125 mg

Excipiente (s)

ALMIDÓN PREGELATINIZADO 12,5 mg NÚCLEO
POVIDONA K 30 5 mg NÚCLEO
CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 200) 13,218 mg NÚCLEO
GLICERILO, EICOSADIATO (BEHENATO DE GLICEROL) 1,275 mg NÚCLEO
CROSCARMELOSA SODICA 6,8 mg NÚCLEO
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 0,85 mg NÚCLEO
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1,275 mg NÚCLEO
DIOXIDO DE TITANIO 0,8 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3000 0,3 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,003 mg CUBIERTA 1
ALCOHOL POLIVINILICO 3,2 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,7 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,005 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACION X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1 BLISTER X 10)

PRESENTACION X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1 BLISTER X 15)

PRESENTACION X 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 BLISTERS X 15 O 3 BLISTERS X 10)

PRESENTACION X 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (4 BLISTERS X 15 O 6 BLISTERS X 10)

PRESENTACION HOSPITALARIA X 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (50 BLISTERS X 10)

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

Presentaciones: 10, 15, 30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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: Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes de clase funcional III de la OMS: • 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. Endotan 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

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



LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	DEAN FUNES 353	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
--------------------------------	---------	----------------	---------------------------	---------------------

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	DEAN FUNES 353	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	DEAN FUNES 353	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ENDOTAN 62.5

Nombre Genérico (IFA/s): BOSENTAN MONOHIDRATO

Concentración: 64,541 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

BOSENTAN MONOHIDRATO 64,541 mg COMO BOSENTAN 62,5 mg

Excipiente (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

CROSCARMELOSA SODICA 3,4 mg NÚCLEO
 ALMIDON PREGELATINIZADO 6,25 mg NÚCLEO
 POVIDONA K 30 2,5 mg NÚCLEO
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 0,425 mg NÚCLEO
 CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 200) 6,609 mg NÚCLEO
 ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 0,6375 mg NÚCLEO
 GLICERILO, EICOSADIATO (BEHENATO DE GLICEROL) 0,6375 mg NÚCLEO
 ALCOHOL POLIVINILICO 1,6 mg CUBIERTA 1
 TALCO 0,35 mg CUBIERTA 1
 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,004 mg CUBIERTA 1
 DIOXIDO DE TITANIO 0,4 mg CUBIERTA 1
 POLIETILENGLICOL 3000 0,15 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: PRESENTACION X 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1 BLISTER X 10)

PRESENTACION X 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (1 BLISTER X 15)

PRESENTACION X 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (2 BLISTERS X 15 O 3 BLISTERS X 10)

PRESENTACION X 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (4 BLISTERS X 15 O 6 BLISTERS X 10)

PRESENTACION HOSPITALARIA X 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS (50 BLISTERS X 10)

Presentaciones: 10, 15, 30, 60, 500 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

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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: Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes de clase funcional III de la OMS: • 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. Endotan 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
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	DEAN FUNES 353	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

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



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	DEAN FUNES 353	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	1545/17	DEAN FUNES 353	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-0001-000012-14-8



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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