



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

DISPOSICIÓN N° 7227

BUENOS AIRES, 10 DIC 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022230-11-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CONIFARMA-CONSORCIO DE INTEGRACION FARMACEUTICA S.A. solicita se autorice la Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

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

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

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

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



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

DISPOSICIÓN N.º **7227**

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

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

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

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

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

Por ello;

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

DISPONE:



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

## DISPOSICIÓN N°

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

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

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

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

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



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

DISPOSICIÓN N° **7227**

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

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

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-022230-11-5

DISPOSICIÓN N°: **7227**

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **7227**

Nombre comercial: BOSENTAN CONIFARMA

Nombre/s genérico/s: BOSENTAN MONOHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES

U,

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: BOSENTAN CONIFARMA 62,5 mg.

Clasificación ATC: C02KX01.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (PAH) PARA MEJORAR LOS SINTOMAS Y LA CAPACIDAD DE EJERCICIO EN PACIENTES CON GRADO FUNCIONAL III.

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

↑  
8



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

7227

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: POVIDONA 2.5 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 6.25 mg,  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.625 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO  
0.0025 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 0.625 mg, BEHENATO DE  
GLICERILO 0.625 mg, ALMIDON DE MAIZ 9.834 mg, OPADRY BLANCO 2.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 56 Y 112 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 56 Y 112  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: BOSENTAN CONIFARMA 125 mg.

Clasificación ATC: C02KX01.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL  
PULMONAR (PAH) PARA MEJORAR LOS SINTOMAS Y LA CAPACIDAD DE  
EJERCICIO EN PACIENTES CON GRADO FUNCIONAL III.

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

5



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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: POVIDONA 5 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 12.5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.25 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.005 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1.25 mg, BEHENATO DE GLICERILO 1.25 mg, ALMIDON DE MAIZ 19.668 mg, OPADRY BLANCO 5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 56 Y 112 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

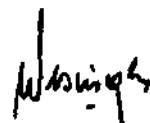
Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 56 Y 112 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **7227**

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



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

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

**7 2 2 7**  
*Orsingher*

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



7227



## PROYECTO DE PROSPECTO

**BOSENTAN CONIFARMA 62,5 y 125 mg**

**BOSENTAN MONOHIDRATO**

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

### FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 62,5 mg contiene:

|  |           |
|--|-----------|
| Bosentan Monohidrato 64,541 mg (equivalente a Bosentan | 62,5 mg)  |
| Almidón de maíz  | 9,834 mg  |
| Almidón Pregelatinizado                                | 6,25 mg   |
| Povidona   | 2,5 mg    |
| Dióxido de Silicio Coloidal                            | 0,625 mg  |
| Estearil Fumarato de Sodio                             | 0,625 mg  |
| Behenato de Glicerilo                                  | 0,625 mg  |
| Opadry Blanco  | 2,5 mg    |
| Óxido de hierro amarillo                               | 0,0025 mg |

Cada comprimido recubierto de 125 mg contiene:

|   |           |
|---|-----------|
| Bosentan Monohidrato 129,082 mg (equivalente a Bosentan | 125,0 mg) |
| Almidón de maíz   | 19,668 mg |
| Almidón Pregelatinizado                                 | 12,5 mg   |
| Povidona  | 5,0 mg    |
| Dióxido de Silicio Coloidal                             | 1,25 mg   |
| Estearil Fumarato de Sodio                              | 1,25 mg   |
| Behenato de Glicerilo                                   | 1,25 mg   |
| Opadry Blanco   | 5,0 mg    |
| Óxido de hierro amarillo                                | 0,005 mg  |

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Su indicación en la hipertensión pulmonar arterial disminuye la resistencia vascular, tanto pulmonar como sistémica, dando lugar a un aumento del gasto cardíaco sin aumento de la frecuencia cardíaca. ATC C02KX01

### INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH por sus siglas en inglés) para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes con grado funcional III.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Bosentan es el primero de una nueva clase de drogas los antagonista

de los receptores de los

  
 Juan Torres  
 Presidente  
 Conifarma S.A.

  
 Juan Torres  
 Director Técnico  
 ANMAT  
 Consejo de Integración Farmacológica  
 Laboratorio de Especialidades Medicinales



endotelina.

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

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

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

## FARMACOCINÉTICA

### Absorción

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

### Distribución

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

### Unión proteica

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

### Biotransformación

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

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

### Vida Media

Aproximadamente 5 horas.

### Tiempo para la concentración pico

Aproximadamente de 3 a 5 horas.

### Tiempo de la concentración de estado constante

Aproximadamente 3 a 5 días.

### Eliminación

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

### Poblaciones especiales

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

### Insuficiencia hepática

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



2  
Dr. Juan Torres  
Presidente

Compañía de Investigación Farmacéutica S.A.

Juan Torres  
Director Técnico  
M.A. 1998  
Compañía de Investigación Farmacéutica S.A.  
Laboratorio de Investigación Farmacéutica



ha estudiado la farmacocinética de bosentan en pacientes con insuficiencia hepática clase B o Child-Pugh por lo que Bosentan está contraindicado en esta población.

#### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15-30 mL/min), las concentraciones plasmáticas de bosentan disminuyeron en aproximadamente un 10%. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de bosentan fueron aproximadamente dos veces superiores en estos pacientes en comparación con los valores en voluntarios con función renal normal.

No se requiere de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se tiene experiencia clínica específica en pacientes sometidos a diálisis. Dadas las propiedades fisicoquímicas y el alto nivel de fijación a proteínas, no se espera que bosentan sea eliminado de la circulación de forma significativa mediante diálisis.

### POSOLÓGIA DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

#### Hipertensión arterial pulmonar

Un comprimido por la mañana y otro por la tarde con o sin comida, monitoreado por un médico experto en tratamientos PAH.

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

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

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

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

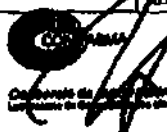
En pacientes con insuficiencia hepática grave Bosentan se encuentra contraindicado,

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

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

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

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

  
 Dr. JUAN TORRES  
 Presidente  
 Consejo de Integración Farmacéutica S.A.  
 Comite de Estándares Nacionales

  
 Dr. JUAN TORRES  
 Director Técnico  
 Consejo de Integración Farmacéutica S.A.  
 Comite de Estándares Nacionales

7227



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

#### Reinicio del tratamiento

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

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

#### Mujeres en edad fértil

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

#### Dosis pediátrica usual

La seguridad y eficacia no ha sido comprobada

#### Dosis geriátrica

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

#### CONTRAINDICACIONES

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


#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

##### 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

  
Dr. Juan Torres  
Presidente  
Consejo de Integración Farmacéutica S.A.  
Laboratorio de Especialidades Genéricas

4

  
Dr. Juan Torres  
Director Técnico  
M.D. S.A.  
Consejo de Integración Farmacéutica S.A.  
Laboratorio de Especialidades Genéricas

7227  
A.N.M.A.T.  
FOLIO  
262  
SERIAL DE ENTRADAS

dosis-dependiente. Dicha elevación puede deberse en parte a la inhibición competitiva de la eliminación de las sales biliares de los hepatocitos, aunque otros mecanismos, que no han sido claramente establecidos, estén probablemente también involucrados en la aparición de esta alteración de la función hepática. No se descartan la acumulación de bosentan en los hepatocitos, con la consiguiente citólisis que puede provocar daño hepático grave, o un mecanismo inmunológico.

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

### Concentración de hemoglobina

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

### Uso en mujeres en edad fértil

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

### Retención de líquidos

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

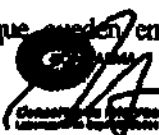
## CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

### Embarazo

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

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

Las mujeres que quedan embarazadas mientras reciben tratamiento con Bosentan deben ser

  
Dr. Juan Torres  
Presidente  
5  
Compañía de Investigación Farmacéutica S.A.  
Laboratorio de Especialidades Medicinales

  
Dr. Juan Torres  
Director Técnico  
M.P. 2204  
Compañía de Investigación Farmacéutica S.A.  
Laboratorio de Especialidades Medicinales

7227



informadas de los posibles riesgos para el feto.

#### FDA Embarazo Categoría X

#### Uso durante la lactancia

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

#### INTERACCIONES

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

#### Contraceptivos hormonales

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

#### Ciclosporina A

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

#### Agentes hipoglucémicos

##### Tacrolimus, sirolimus

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


##### Glibenclámda

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

##### Warfarina

La administración simultánea de Bosentan a dosis de 500 mg dos veces al día durante 6 días, redujo las concentraciones plasmáticas de S-warfarina y de R-warfarina en un 29% y 38%, respectivamente. La experiencia clínica de administración concomitante de Bosentan con warfarina en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, no produjo cambios clínicos relevantes en el INR (Cociente Normalizado Internacional) o en las dosis de warfarina (valores basales versus finales en los estudios clínicos). No es necesario ajustar la dosis de warfarina u otros anticoagulantes orales similares cuando se inicia el tratamiento con Bosentan, si bien se recomienda intensificar el control de los valores del INR, especialmente durante la introducción.

  
Dr. Juan Torres  
Presidente  
Comisión de Información Farmacológica S.A.  
Laboratorio de Representación Farmacéutica

  
Juan Torres  
Director Técnico  
S.A. 1998  
Comisión de Información Farmacológica S.A.  
Laboratorio de Representación Farmacéutica

7227



de Bosentan y el periodo de incremento de dosis.

#### **Simvastatina**

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

#### **Sildenafil**

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

#### **Ketoconazol**

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

#### **Digoxina, Nimodipina y Losartan**

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

### **ALTERACIONES DE LOS VALORES DE LABORATORIO**

Con los valores fisiológicos de laboratorio.

#### **Test de la función hepática.**

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

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

#### **Test hematológicos**

#### **Hematocrito y hemoglobina.**

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

### **REACCIONES ADVERSAS**

Ensayos controlados con placebo en PAH por sus siglas en ingles primaria (idiopática/familiar) y en PAH por sus siglas en ingles asociada a enfermedades del tejido conjuntivo.

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

  
Dr. Juan Torres  
Presidente  
7  
Compañía de Inyecciones Farmacéuticas S.A.  
Laboratorio de Inyecciones Farmacéuticas

  
Dr. Juan Torres  
Presidente  
7  
Compañía de Inyecciones Farmacéuticas S.A.  
Laboratorio de Inyecciones Farmacéuticas

7227



Tabla I.

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

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

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

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

 Dr. Juan Torres  
Presidente  
Comité de Asesoría y Asesoría S.A.  
Laboratorio de Investigaciones Médicas

8

 Dr. Juan Torres  
Director Técnico  
S.A. S.A. S.A.  
Comercio de Integración Farmacéutica S.A.  
Laboratorio de Investigaciones Médicas





### **SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO**

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

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

### **PRESENTACIONES**

Cajas de 56 o 112 comprimidos recubiertos conteniendo 4 u 8 blisters de 14 comprimidos de 62,5 mg y 125 mg de Bosentan.

### **CONSERVACIÓN**

A temperatura ambiente no mayor a 30° C.

### **ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° .....**

### **LABORATORIO CONIFARMA S.A.**

**Dirección: Pringles 10 (C1183ADB) Ciudad Autónoma de Buenos Aires**

**Director Técnico: Juan Torres Farmacéutico**

### **PRECAUCIÓN MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Elaborado en Santa Rosa 3676 (B1644 BVF) Victoria – Partido de San Fernando Pcia de Buenos Aires.

**Dr. Juan Torres**  
Presidente  
Comisión de Control de Medicamentos S.A.

**Dr. Juan Torres**  
Director Técnico  
S.A. CONIFARMA  
Comisión de Control de Medicamentos S.A.



**PROYECTOS DE RÓTULO**

**BOSENTAN CONIFARMA 62,5 mg**  
**BOSENTAN MONOHIDRATO**  
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**CONTENIDO:** Envases conteniendo 56 comprimidos recubiertos

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada comprimido recubierto de 62,5 mg contiene 64,541 mg de Bosentan Monohidrato (equivalente a Bosentan 62,5 mg), excipientes cs

**POSOLOGÍA:**

Ver prospecto interno.

**CONSERVACIÓN:**

En su envase original a temperatura no mayor a 30° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**CONIFARMA S.A.**

Pringles 10 (C1183ADB) Ciudad Autónoma de Buenos Aires


Director Técnico: Juan Torres Farmacéutico


**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO NÚMERO.....**

**VENCIMIENTO.....**

**LOTE NRO.....**

  
Dr. Juan Torres  
Presidente  
Comisión de Inspección Farmacéutica S.A.  
Unidad de Inspección Farmacéutica

  
Dr. Juan Torres  
Director Técnico  
N.º 1.000  
Comisión de Inspección Farmacéutica S.A.  
Unidad de Inspección Farmacéutica

7227



**BOSENTAN CONIFARMA 62,5 mg**  
**BOSENTAN MONOHIDRATO**  
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**CONTENIDO:** Envases conteniendo 112 comprimidos recubiertos

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada comprimido recubierto de 62,5 mg contiene 64,541 mg de Bosentan Monohidrato (equivalente a Bosentan 62,5 mg), excipientes cs

**POSOLÓGIA:**

Ver prospecto interno.

**CONSERVACIÓN:**

En su envase original a temperatura no mayor a 30° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**CONIFARMA S.A.**

Pringles 10 (C1183ADB) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico: Juan Torres Farmacéutico

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO NÚMERO.....**

**VENCIMIENTO.....**

**LOTE NRO.....**



Dr. Juan Torres  
Presidente

Conifarma S.A.  
Industria Argentina



Dr. Juan Torres  
Director Técnico

Conifarma S.A.  
Industria Argentina

7227



**BOSENTAN CONIFARMA 125 mg**  
**BOSENTAN MONOHIDRATO**  
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**CONTENIDO:** Envases conteniendo 56 comprimidos recubiertos

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada comprimido recubierto de 125 mg contiene 129,082 mg de Bosentan Monohidrato

(equivalente a Bosentan 125 mg), excipientes cs

**POSOLÓGIA:**

Ver prospecto interno.

**CONSERVACIÓN:**

En su envase original a temperatura no mayor a 30° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**CONIFARMA S.A.**

Pringles 10 (C1183ADB) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico: Juan Torres Farmacéutico

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO NÚMERO.....**

**VENCIMIENTO.....**

**LOTE NRO.....**



Dr. Juan Torres  
Presidente

Consejo de Industrias Farmacéuticas S.A.  
Asociación de Industrias Farmacéuticas de la Argentina



Dr. Juan Torres  
Director Técnico  
M.A. 5291

Consejo de Industrias Farmacéuticas S.A.  
Asociación de Industrias Farmacéuticas de la Argentina

7227



**BOSENTAN CONIFARMA 125 mg**  
**BOSENTAN MONOHIDRATO**  
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

**CONTENIDO:** Envases conteniendo 112 comprimidos recubiertos

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

Cada comprimido recubierto de 125 mg contiene 129,082 mg de Bosentan Monohidrato (equivalente a Bosentan 125 mg), excipientes cs

**POSOLÓGIA:**

Ver prospecto interno.

**CONSERVACIÓN:**

En su envase original a temperatura no mayor a 30° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**CONIFARMA S.A.**

Pringles 10 (C1183ADB) Ciudad Autónoma de Buenos Aires


Director Técnico: Juan Torres Farmacéutico


**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO NÚMERO.....**

**VENCIMIENTO.....**

**LOTE NRO.....**

  
Dr. Juan Torres  
Presidente  
CONIFARMA S.A.  
Laboratorio de Farmacología Industrial

  
Dr. Juan Torres  
Director Técnico  
M.P. 5041  
CONIFARMA S.A.  
Laboratorio de Farmacología Industrial

**DICTAMEN DE ACEPTACION- ASUNTOS JURIDICOS**

|                     |  |                 |         |
|---------------------|--|-----------------|---------|
| <b>EXPEDIENTE :</b> | 1-0047-0000-022230-11-5                              | <b>ENCUADRE</b> | 1.2.1.a |
| <b>LABORATORIO:</b> | CONIFARMA-CONSORCIO DE INTEGRACION FARMACEUTICA S.A. |                 |         |
| <b>PRODUCTO:</b>    | BOSENTAN CONIFARMA                                   |                 |         |

**Acreditación de la Representación Legal****Acreditación de Personería**

Se constata por medio de la consulta efectuada a la base de datos de esta Administración Nacional.

Documentación probatoria del consumo del Producto similar en el mercado interno de un País que integra la nómina del Anexo I del Decreto 150/92, según RC 748/92 (MSAS) y 988/92 (MEyOSP)(Evidencia de Comercialización).

La documentación que acredita el consumo de una especialidad medicinal similar en la República Argentina se acompaña a fs. 43.

**Encuadre del trámite**

El presente trámite se encuadra en el artículo 3° del Decreto 150/92.

**Intervención de la Coordinación de Evaluación de Medicamentos.**

Ha tomado la intervención de su competencia.

**Intervención del I.N.A.M.E.**

Ha tomado la intervención de su competencia.

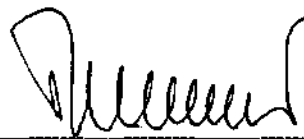
**Intervención del Departamento de Registro:**

Ha tomado la intervención de su competencia.

**En caso de intervención de terceros, Nota o contrato.**

El contrato con la firma que actúa como elaborador tercerista, en los términos de la Resolución del ex Ministerio de Salud y Acción Social N° 223/96, se adjunta a fs. 19/32.

En virtud de lo expuesto, y encontrándose cumplidos los recaudos exigidos por el Artículo 3ro. del Decreto 150/92, esta Dirección de Asuntos Jurídicos no formula objeciones de orden legal y/o formal respecto de lo actuado, por lo que eleva los obrados con el visado del proyecto de disposición adjunto, como constancia de su intervención.



Firma y Sello

Dra. NORA ADELA DONATO  
DIRECTORA  
Dirección de Asuntos Jurídicos  
A.N.M.A.T.

**DIRECCION DE ASUNTOS JURIDICOS**

Buenos Aires, 21 de noviembre de 2012

Dictamen N° 002418/12



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

### ANEXO III

#### CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-022230-11-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 7227, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por CONIFARMA-CONSORCIO DE INTEGRACION FARMACEUTICA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BOSENTAN CONIFARMA

Nombre/s genérico/s: BOSENTAN MONOHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: BOSENTAN CONIFARMA 62,5 mg.

Clasificación ATC: C02KX01.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (PAH) PARA MEJORAR LOS SINTOMAS Y LA CAPACIDAD DE EJERCICIO EN PACIENTES CON GRADO FUNCIONAL III.



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

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: POVIDONA 2.5 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 6.25 mg,  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.625 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO  
0.0025 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 0.625 mg, BEHENATO DE  
GLICERILO 0.625 mg, ALMIDON DE MAIZ 9.834 mg, OPADRY BLANCO 2.5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 56 Y 112 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 56 Y 112  
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: BOSENTAN CONIFARMA 125 mg.

Clasificación ATC: C02KX01.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL  
PULMONAR (PAH) PARA MEJORAR LOS SINTOMAS Y LA CAPACIDAD DE  
EJERCICIO EN PACIENTES CON GRADO FUNCIONAL III.

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





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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: POVIDONA 5 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 12.5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1.25 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.005 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1.25 mg, BEHENATO DE GLICERILO 1.25 mg, ALMIDON DE MAIZ 19.668 mg, OPADRY BLANCO 5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 56 Y 112 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 56 Y 112 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a CONIFARMA-CONSORCIO DE INTEGRACION FARMACEUTICA S.A. el Certificado N° **56951**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_ días del mes de 10 DIC 2012 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **7227**

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