



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-646-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 24 de Enero de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000110-15-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000110-15-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS ASPEN SA 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 y en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS ASPEN SA 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 TALOSIN y nombre/s genérico/s BOSENTAN , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS ASPEN SA.

ARTÍCULO 2°.-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 / 0 - 08/01/2018 12:56:25, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 08/01/2018 12:56:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION05.PDF / 0 - 08/01/2018 12:56:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 10/01/2018 12:54:40, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 08/01/2018 12:56:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 10/01/2018 12:54:40.

ARTÍCULO 3°.- 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 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000110-15-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.01.24 10:24:16 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=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.24 10:24:23 -0300'

Información para el paciente
TALOSIN
Bosentan 62.5 mg
Bosentan 125 mg
Comprimidos recubiertos – Uso Oral

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.

Contenido del Prospecto:

1. Qué es Talosin y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a de tomar Talosin
3. Cómo tomar Talosin
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Talosin
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Talosin y para qué se utiliza

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

Talosin 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. Talosin 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.

Talosin 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 Talosin 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. Talosin reduce el número de nuevas úlceras

digitales (en manos y pies) que aparecen.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Talosin

No tome Talosin:

- **si es alérgico al bosentan** o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- **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 Talosin”
- **si está tomando ciclosporina A** (un medicamento empleado después de un trasplante o para tratar la psoriasis)

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

Advertencias y precauciones

Análisis a los que su médico 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 Talosin.

Análisis de sangre que su médico le hará durante el tratamiento

Durante el tratamiento con Talosin su médico le programará análisis sanguíneos regulares para controlar los cambios en su función hepática y en el nivel de hemoglobina.

Para todas estas pruebas por favor dirjase a la Tarjeta de Alerta para el Paciente (dentro de la caja de comprimidos de Talosin). Es importante que realice controles sanguíneos regulares mientras esté tomando Talosin. Le sugerimos que escriba la fecha de la prueba más reciente y también su próxima prueba (pregunte a su médico por la fecha) en la Tarjeta de Alerta para el Paciente, de cara a ayudarlo a recordar cuando tiene su próxima visita.

Análisis de sangre para función hepática

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

Análisis de sangre para anemia

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

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

Niños y adolescentes

Talosin no está recomendado en pacientes pediátricos con esclerosis sistémica con alteración digital ulcerosa activa. Ver también sección 3. Cómo tomar Talosin.

Toma de Talosin 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 sin receta. Es especialmente importante que informe a su médico si toma:

- ciclosporina A (medicamento administrado después de los trasplantes y para tratar la psoriasis) que no se debe administrar junto con Talosin.
- sirolimus o tacrolimus, que son medicamentos administrados después de los trasplantes, y no está recomendado administrar junto con Talosin.

- 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 Talosin.
- otros medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH, que administrados junto con Talosin pueden requerir un control especial.
- anticonceptivos orales, que no son efectivos como único método anticonceptivo cuando se está en tratamiento con Talosin. Dentro del envase de Talosin encontrará una Tarjeta de Alerta para el Paciente que debe leer detenidamente. Su doctor y/o ginecólogo establecerá el método anticonceptivo que sea apropiado para usted.
- otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar: sildenafilo y tadalafilo;
- warfarina (anticoagulante);
- simvastatina (utilizada para tratar la hipercolesterolemia).

Conducción y uso de máquinas

Talosin no tiene influencia o esta es insignificante sobre la conducción y uso de máquinas. Sin embargo, Talosin 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 Talosin, no conduzca o maneje con herramientas o maquinaria.

Mujeres en edad fértil

NO tome Talosin si está embarazada o planea quedarse embarazada.

Pruebas de embarazo

Talosin 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 Talosin, y regularmente cuando esté tomando Talosin.

Anticonceptivos

Si es posible que pueda quedarse embarazada, utilice un método anticonceptivo fiable (anticoncepción) mientras esté tomando Talosin. Su médico o ginecólogo le aconsejarán sobre métodos anticonceptivos fiables mientras tome Talosin. Dado que Talosin 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). Dentro de la caja de comprimidos de Talosin encontrará la Tarjeta de Alerta para el Paciente. Debe completar esta tarjeta y traerla a su médico en su próxima visita para que 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 Talosin y esté en edad fértil.

Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada mientras está tomando Talosin, 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 Talosin ya que no se conoce si este medicamento pasa a la leche materna.

Fertilidad

Si es usted un hombre y está tomando Talosin, 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.

3. Cómo tomar Talosin

El tratamiento con Talosin 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.

Talosin con comida y bebida

Talosin 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 Talosin.

Niños y adolescentes

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

Si es necesario el comprimido dispersable se puede dividir por las marcas en 4 partes iguales.

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

Cómo tomar Talosin

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

Si toma más Talosin del que debe

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

Si olvidó tomar

Talosin

Si olvidó tomar Talosin, 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 Talosin

Si interrumpe repentinamente el tratamiento con Talosin, sus síntomas pueden empeorar. No deje de tomar Talosin a no ser que así se lo indique su médico. Su médico puede indicarle que reduzcala 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.

4. 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 Talosin 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 Talosin (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 gripal (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 cardiacos 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 Talosin son los mismos que en los adultos.

5. Conservación de Talosin

Talosin debe conservar a temperatura ambiente entre 15- 30°C, en su estuche original, al abrigo de la luz y humedad.. Este medicamento no requiere ninguna condición especial de conservación.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Talosin

- El principio activo es bosentan monohidrato. Cada comprimido dispersable contiene 32 mg de bosentan (como monohidrato).
- Los demás componentes son: celulosa microcristalina, hidrógeno fosfato cálcico anhidro, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidro, ácido tartárico, aroma de tutti frutti, aspartamo (E951, por favor consultar la información adicional al final de la sección 2), acesulfamo potásico, estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Está disponible en forma de comprimidos de color naranja y blanco 62.5 mg; oval: 125 mg) y de comprimidos dispersables en forma de trébol de color amarillo pálido (32 mg).

Presentaciones

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de 62,5 mg.
Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de 125 mg.

*Este folleto resume la información más importante de **Talosin**, para mayor información y ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MEDICO Y/O FARMACEUTICO*

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"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"

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: www.aspen-lab.com / farmacovigilancia@aspen-lab.com

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborador en Virgilio 844/56, CABA

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705



LABORATORIOS ASPEN S.A.
CUIT 30610562228
PRESIDENCIA

Página 6 de 6

Página 6 de 6



TALOSIN
Bosentan
Comprimidos Recubiertos 62,5mg y 125mg

Industria argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 62,5 mg contiene:

Bosentan Monohidrato (equivale a Bosentan 62,5 mg)	64,541 mg
Croscarmelosa Sódica	3,4 mg
Almidón Pregelatinizado	6,25 mg
Povidona	2,5 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,425 mg
Celulosa Microcristalina	6,609 mg
Estearil Fumarato de Sodio	0,637 mg
Behenato de Glicerilo	0,637 mg
Opadry II 85F28751 WHITE (*)	2,496 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0040 mg

(*) Componentes del Opadry II 85F28751 White: Alcohol Polivinílico, Dioxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 125 mg contiene:

Bosentan Monohidrato (equivale a Bosentan 125,0 mg)	129,082 mg
Croscarmelosa Sódica	6,8 mg
Almidón Pregelatinizado	12,5 mg
Povidona	5,0 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,85 mg
Celulosa Microcristalina	13,21 mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,275 mg
Behenato de Glicerilo	1,275 mg
Opadry II 85F28751 WHITE (*)	4,992 mg
Óxido de hierro amarillo	0,00,50 mg
Óxido de hierro rojo	0,0030 mg

(*) Componentes del Opadry II 85F28751 White: Alcohol Polivinílico, Dioxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antihipertensivo pulmonar.

Antagonista de los receptores de endotelina.

Código ATC: C02 KX01

ACCION FARMACOLÓGICA:

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

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

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

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

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

FARMACOCINÉTICA:

Absorción:

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

Distribución:

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

Unión proteica:

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

Biotransformación:

TALOSIN 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. TALOSIN 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. El clearance total después de una simple dosis IV es de alrededor de 8 L por hora.

Renal, menos del 3%.

Poblaciones especiales:

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

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) no se observaron cambios relevantes en la farmacocinética. En el estado estacionario el AUC de TALOSIN y el AUC del metabolito activo, Ro 48- 5033, fueron un 9% y un 33% más altos, respectivamente, en pacientes con insuficiencia hepática leve comparados con los valores observados en voluntarios sanos. No se ha estudiado la farmacocinética de TALOSIN en pacientes con insuficiencia hepática clase B o C de Child-Pugh por lo que TALOSIN está contraindicado en esta población.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15—30 ml/mm), las concentraciones plasmáticas de TALOSIN disminuyeron en aproximadamente un 10%. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de TALOSIN 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 TALOSIN sea eliminado de la circulación de forma significativa mediante diálisis.

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. Se ha demostrado eficacia en:

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

También se han observado mejorías en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional II de la OMS. Talosin también está indicado para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica con alteración digital ulcerosa activa

POSOLÓGIA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Forma de administración

Los comprimidos se administrarán por vía oral por la mañana y por la noche, con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos con película deben tomarse con agua.

Posología

Hipertensión Arterial Pulmonar

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

Adultos

En pacientes adultos, el tratamiento con Talosin 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 Talosin, después de la interrupción del tratamiento.

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 Talosin 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. 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

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 Talosin 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 Talosin 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 Talosin (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 Talosin 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 Talosin 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

Proyecto de Prospecto – TALOSIN

está 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 Talosin, 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 Talosin 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 Talosin, después de la interrupción del tratamiento.

La experiencia en ensayos clínicos controlados para esta indicación se limita a 6 meses. La respuesta al tratamiento y la necesidad de terapia continuada deberá ser re-evaluada regularmente. Deberá realizarse una adecuada evaluación de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la toxicidad hepática de Bosentan.

Población pediátrica

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Talosin está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (es decir, Child-Pugh clase A).

Insuficiencia renal

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

Edad avanzada

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

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Insuficiencia hepática de moderada a grave, es decir, Child-Pugh clase B o C
- Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), superiores a 3x 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, aspartatoaminotransferasa y alaninaaminotransferasa (AST y/o ALT), asociada con bosentan, es dosis-dependiente. Dicha elevación puede deberse en parte a la inhibición competitiva de la eliminación de las sales biliares de los hepatocitos, aunque otros mecanismos, que no han sido claramente establecidos, estén probablemente también involucrados en la aparición de esta alteración de la función hepática. No se descartan la acumulación de TALOSIN 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 TALOSIN se ha observado una discreta reducción dosis dependiente en la concentración de hemoglobina. Los descensos en la concentración de hemoglobina relacionados con TALOSIN 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 TALOSIN no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil a menos que utilicen un método anticonceptivo fiable y que el resultado de la prueba de embarazo previa al tratamiento sea negativo. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con TALOSIN.

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 TALOSIN 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 TALOSIN 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 TALOSIN es potencialmente teratógeno en el ser humano, y no se debe utilizar durante el embarazo. Las mujeres no deberán quedar embarazadas durante por lo menos 3 meses después de finalizar el tratamiento con TALOSIN. TALOSIN está contraindicado en el embarazo.

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

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

FDA Embarazo Categoría X

Uso durante la lactancia:

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

INTERACCIONES:

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

Anticonceptivos hormonales:

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

Ciclosporina A:

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

Agentes hipoglucémicos.

Tacrolimus, sirolimus:

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

Glibenclamida:

La administración simultánea de TALOSIN disminuyó las concentraciones plasmáticas de glibenclamida (un sustrato del CYP3A4) en un 40%, con una posible disminución

Proyecto de Prospecto – TALOSIN

significativa del efecto hipoglucemiante. Las concentraciones plasmáticas de TALOSIN también disminuyeron en un 29%. Además, se observó un mayor riesgo de aumento de las aminotransferasas en pacientes tratados con este tratamiento concomitante. Tanto la glibenclamida como el TALOSIN 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 TALOSIN 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 TALOSIN 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 c 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 TALOSIN, si bien se recomienda intensificar el control de los valores del INR, especialmente durante la introducción de TALOSIN y el periodo de incremento de dosis.

Simvastatina:

La administración simultánea de 125 mg de TALOSIN, dos veces al día, durante 5 días redujo las concentraciones plasmáticas de simvastatina (un sustrato del CYP3A4), y de su metabolito activo, el f3-hidroxiácido, en un 34% y 46%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de TALOSIN 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 TALOSIN 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 TALOSIN, Se recomienda precaución en caso de administración concomitante.

Ketoconazol:

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

Digoxina, Nimodipina y Losartan:

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

ALTERACIONES DE LOS VALORES DE LABORATORIO

Con los valores fisiológicos de laboratorio.

Test de la función hepática.

Proyecto de Prospecto – TALOSIN

Alaninoaminotransferasa ALT(SGPT)), aspartatoaminotransferasa (AST (SSGOT)) TALOSIN puede producir un aumento de tres veces el valor normal de ambas enzimas y en un 11% de pacientes se acompaña por un -; aumento de la bilirrubina.

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

Test hematológicos.

Hematocrito y hemoglobina.

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

REACCIONES ADVERSAS:

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

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

Tabla 1.

Reacciones adversas ocurridas en $\geq 3\%$ de los pacientes, y con más frecuencia en pacientes tratados con TALOSIN (125 y 250 mg dos veces al día), en ensayos controlados con placebo en hipertensión arterial pulmonar

Sistema corporal/Reacción adversa	- Placebo N=80		Bosentan (todos) N=165	
	No.	%	No.	%
<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 cardiacos</i>				
Edema de las extremidades inferiores	4	5%	13	8%
Palpitaciones	1	1%	8	5%
Edema	2	3%	7	4%

Trastornos gastrointestinales				
Dispepsia	-	-	7	4%
Sequedad bucal	1	1%	5	3%
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	16	20%	36	22%
Trastornos vasculares				
Rubor facial	4	5%	15	9%
Hipotensión	3	4%	11	7%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Prurito	-	-	6	4%
Trastornos generales y en la zona de administración				
Fatiga	1	1%	6	4%
Trastornos hepatobiliares				
Función hepática anormal	2	3%	14	8%

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

A la dosis de mantenimiento recomendada, o doble de la misma (es decir, 125 ó 250 mg dos veces al día), las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia con TALOSIN que con placebo ($\geq 3\%$ de los pacientes tratados con TALOSIN, con una diferencia $\geq 2\%$) fueron nasofaringitis, rubor facial, función hepática anormal, edema de extremidades inferiores, hipotensión, palpitaciones, dispepsia, fatiga y prurito. Las reacciones adversas que se produjeron en $\geq 1\%$ y $< 3\%$ de estos pacientes, y con más frecuencia con TALOSIN que con placebo (diferencia de $\geq 2\%$) fueron anemia, reflujo gastroesofágico y hemorragia rectal, todos en un 2,4% con TALOSIN 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 TALOSIN que en los tratados con placebo (5,5% vs 10%, respectivamente).

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO:

Se ha administrado TALOSIN 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.



Proyecto de Prospecto – TALOSIN

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

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de 62,5 mg.
Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de 125 mg.

CONSERVACIÓN:

Temperatura ambiente entre 15° y 30° C, al abrigo de la luz y humedad.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA
MÉDICA**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N:
Laboratorios Aspen S.A
Remedios 3439/43 (C1407AJC) C.A.B.A
Directora Técnica: Lorena Durante - Farmacéutica
Elaborado en: Virgilio 844/56, CABA



DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705



LABORATORIOS ASPEN S.A.
CUIT 30610562228
PRESIDENCIA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Proyecto de Rótulo - TALOSIN

TALOSIN
Bosentan 125,00 mg
Comprimidos Recubiertos 125 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 125 mg contiene:

Bosentan Monohidrato (equivale a Bosentan 125,0 mg)	129,082 mg
Croscarmelosa Sódica	6,8 mg
Almidón Pregelatinizado	12,5 mg
Povidona	5,0 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,85 mg
Celulosa Microcristalina	13,21 mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,275 mg
Behenato de Glicerilo	1,275 mg
Opadry II 85F28751 WHITE (*)	4,992 mg
Óxido de hierro amarillo	0,00,50 mg
Óxido de hierro rojo	0,0030 mg

(*) Componentes del Opadry II 85F28751 White: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de 125 mg.

Almacenamiento: Mantener a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C, al abrigo de la luz y de la humedad.

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

LABORATORIOS ASPEN SA
Remedios 3439/43 (C1407AJC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Bs.
As. - Argentina
Dirección Técnica: Lorena Durante- Farmacéutica
Elaborado en: Virgilio 844/56, CABA

Lote:

Vencimiento:


**“Este medicamento debe ser administrado
médica y no puede repetirse sin una**

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113
scripcion
!”.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE 



DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705

Ante cualquier duda consulte a su médico

LABORATORIOS ASPEN S.A.
CUIT 30610562228
PRESIDENCIA



Proyecto de Estuche - TALOSIN

TALOSIN
Bosentan 62.5 mg
Comprimidos Recubiertos 62,5 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 62,5 mg contiene:

Bosentan Monohidrato (equivale a Bosentan 62,5 mg)	64,541 mg
Croscarmelosa Sódica	3,4 mg
Almidón Pregelatinizado	6,25 mg
Povidona	2,5 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,425 mg
Celulosa Microcristalina	6,609 mg
Estearil Fumarato de Sodio	0,637 mg
Behenato de Glicerilo	0,637 mg
Opadry II 85F28751 WHITE (*)	2,496 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0040 mg

(*) Componentes del Opadry II 85F28751 White: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de 62,5 mg.

Almacenamiento: Mantener a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C, al abrigo de la luz y de la humedad.

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

<p align="center">LABORATORIOS ASPEN SA Remedios 3439/43 (C1407AJC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Bs.As. - Argentina Dirección Técnica: Lorena Durante- Farmacéutica Elaborado en: Elaborado en: Virgilio 844/56, CABA</p>

Lote:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113
científico

**"Este medicamento debe ser administrado
médica y no puede repetirse sin un: anmat a" scripción**



DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIOS ASPEN S.A.
Ante cualquier duda consulte a su médico
CUIL 30640562208
PRESIDENCIA



Proyecto de Rótulo - TALOSIN

TALOSIN
Bosentan 125,00 mg
Comprimidos Recubiertos 125 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 125 mg contiene:

Bosentan Monohidrato (equivale a Bosentan 125,0 mg)	129,082 mg
Croscarmelosa Sódica	6,8 mg
Almidón Pregelatinizado	12,5 mg
Povidona	5,0 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,85 mg
Celulosa Microcristalina	13,21 mg
Estearil Fumarato de Sodio	1,275 mg
Behenato de Glicerilo	1,275 mg
Opadry II 85F28751 WHITE (*)	4,992 mg
Óxido de hierro amarillo	0,00,50 mg
Óxido de hierro rojo	0,0030 mg

(*) Componentes del Opadry II 85F28751 White: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de 125 mg.

Almacenamiento: Mantener a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C, al abrigo de la luz y de la humedad.

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

LABORATORIOS ASPEN SA
Remedios 3439/43 (C1407AJC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Bs.
As. - Argentina
Dirección Técnica: Lorena Durante- Farmacéutica
Elaborado en: Virgilio 844/56, CABA

Lote:

Vencimiento:

**"Este medicamento debe ser administrado
médica y no puede repetirse sin una
recipcion**

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113
scripcion

1".



DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705

MANTENER FUERA DEL ALCANCE 

Ante cualquier duda consulte a su médico
LABORATORIOS ASPEN S.A.
CUIT 30610562228
PRESIDENCIA



Proyecto de Estuche - TALOSIN

TALOSIN
Bosentan 62.5 mg
Comprimidos Recubiertos 62,5 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido recubierto de 62,5 mg contiene:

Bosentan Monohidrato (equivalente a Bosentan 62,5 mg)	64,541 mg
Croscarmelosa Sódica	3,4 mg
Almidón Pregelatinizado	6,25 mg
Povidona	2,5 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,425 mg
Celulosa Microcristalina	6,609 mg
Estearil Fumarato de Sodio	0,637 mg
Behenato de Glicerilo	0,637 mg
Opadry II 85F28751 WHITE (*)	2,496 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0040 mg

(*) Componentes del Opadry II 85F28751 White: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos de 62,5 mg.

Almacenamiento: Mantener a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C, al abrigo de la luz y de la humedad.

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

LABORATORIOS ASPEN SA
Remedios 3439/43 (C1407AJC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires -
Bs.As. - Argentina
Dirección Técnica: Lorena Durante- Farmacéutica
Elaborado en: Elaborado en: Virgilio 844/56, CABA

Lote:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113
firmado.

**"Este medicamento debe ser administrado
médica y no puede repetirse sin un
anmat 3" scripción**



DURANTE Lorena Natalia
CUIL 27225819705

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIOS ASPEN S.A.
Ante cualquier duda consulte a su médico
PRESIDENCIA

Buenos Aires, 24 DE ENERO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 646

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58619

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS ASPEN SA

N° de Legajo de la empresa: 6903

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TALOSIN

Nombre Genérico (IFA/s): BOSENTAN

Concentración: 62,5 mg/dosis

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

Excipiente (s)
GLICERILO, EICOSADIATO (BEHENATO DE GLICEROL) 0,6375 mg/dosis NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 3,4 mg/dosis NÚCLEO 1
ALMIDON PREGELATINIZADO 6,25 mg/dosis NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 0,425 mg/dosis NÚCLEO 1
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 0,6375 mg/dosis NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 6,609 mg/dosis NÚCLEO 1
POVIDONA 2,5 mg/dosis NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 0,9984 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 0,624 mg/dosis CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 0,51168 mg/dosis CUBIERTA 1
TALCO 0,36192 mg/dosis CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,004 mg/dosis CUBIERTA 1

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

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

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO 3 BLISTER PARA LA PRESENTACIÓN DE 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

CAJA CONTENIENDO 6 BLISTER PARA LA PRESENTACIÓN DE 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 36 MESES

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

Otras condiciones de conservación: MANTENER A TEMPERATURA AMBIENTE, ENTRE 15°C Y 30°C, EN SU ESTUCHE ORIGINAL AL ABRIGO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

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

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C02KX01

Acción terapéutica: 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. Se ha demostrado eficacia en: • Hipertensión arterial pulmonar primaria (idiopática y hereditaria) • Hipertensión arterial pulmonar secundaria a la esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa • Hipertensión arterial pulmonar asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos y fisiología de Eisenmenger. También se han observado mejorías en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional II de la OMS. Talosin 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
DONATO ZURLO & CIA S.R.L	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

DONATO ZURLO & CIA S.R.L	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
-----------------------------	---------	-----------------	----------------------------------	------------------------

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA S.R.L	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: TALOSIN

Nombre Genérico (IFA/s): BOSENTAN

Concentración: 125 mg/dosis

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

BOSENTAN 125 mg/dosis COMO BOSENTAN MONOHIDRATO 129,082 mg/dosis

Excipiente (s)

GLICERILO, EICOSADIATO (BEHENATO DE GLICEROL) 1,275 mg/dosis NÚCLEO 1
 POVIDONA 5 mg/dosis NÚCLEO 1
 ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1,275 mg/dosis NÚCLEO 1
 CROSCARMELOSA SODICA 6,8 mg/dosis NÚCLEO 1
 ALMIDON PREGELATINIZADO 12,5 mg/dosis NÚCLEO 1
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 0,85 mg/dosis NÚCLEO 1
 CELULOSA MICROCRISTALINA 13,218 mg/dosis NÚCLEO 1
 ALCOHOL POLIVINILICO 1,9968 mg CUBIERTA 1
 DIOXIDO DE TITANIO 1,248 mg/dosis CUBIERTA 1
 POLIETILENGLICOL 1,02336 mg/dosis CUBIERTA 1
 TALCO 0,72384 mg/dosis CUBIERTA 1
 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,005 mg/dosis CUBIERTA 1
 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,003 mg/dosis CUBIERTA 1

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

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

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

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO 3 BLISTER PARA LA PRESENTACIÓN DE 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

CAJA CONTENIENDO 6 BLISTER PARA LA PRESENTACIÓN DE 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 36 MESES

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

Otras condiciones de conservación: MANTENER A TEMPERATURA AMBIENTE, ENTRE 15°C Y 30°C, AL ABRIGO DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C02KX01

Acción terapéutica: 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. Se ha demostrado eficacia en: • Hipertensión arterial pulmonar primaria (idiopática y hereditaria) • Hipertensión arterial pulmonar secundaria a la esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa • Hipertensión arterial pulmonar asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos y

fisiología de Eisenmenger. También se han observado mejorías en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional II de la OMS. Talosin 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
DONATO ZURLO & CIA S.R.L	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA S.R.L	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO % CIA S.R.L	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000110-15-7

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



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