



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

Disposición

Número: DI-2018-706-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 25 de Enero de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000111-16-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000111-16-4 del Registro de esta
ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BOSENTAN TECHSPHERE 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 TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 11/01/2018 09:59:24, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 11/01/2018 09:59:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 18/12/2017 13:41:11, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 18/12/2017 13:41:11, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF / 0 - 18/12/2017 13:41:11, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 18/12/2017 13:41:11.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

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

ARTÍCULO 6º.- 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° 1-0047-2000-000111-16-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.01.25 11:34:49 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE



GUTIERREZ Flavia Emilce
Venta bajo receta
VEN 27234184723

BOSENTAN TECHSPHERE
BOSENTAN 62,5 mg / 125 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

- Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.
- Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento fue prescrito para usted solamente. No se lo pase a otras personas, ya que puede ser perjudicial incluso si tienen los mismos síntomas que usted.
- Si alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

¿Que contiene este prospecto?:

- 1. Qué es BOSENTAN TECHSPHERE y para qué se utiliza**
- 2. Qué necesita saber antes de usar BOSENTAN TECHSPHERE**
- 3. Cómo tomar BOSENTAN TECHSPHERE**
- 4. Los posibles efectos adversos**
- 5. Cómo conservar BOSENTAN TECHSPHERE**
- 6. Presentación y otra información**

1. QUÉ ES BOSENTAN TECHSPHERE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

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

BOSENTAN TECHSPHERE se usa para tratar:

- Pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes de clase funcional II – IV de la OMS.
- Úlceras digitales (úlceras en los dedos de las manos y de los pies): Reducción del número de nuevas ulceraciones digitales en pacientes con esclerosis sistémica con enfermedad de ulceración digital activa.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR BOSENTAN TECHSPHERE

No tome BOSENTAN TECHSPHERE

- **Si es alérgico al bosentan** o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- **Si tiene problemas de hígado** (pregunte a su médico)
- **Si está embarazada, o podría estarlo** por no estar utilizando métodos anticonceptivos fiables.

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

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

Advertencias y precauciones

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

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

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

Análisis de sangre que su médico le hará durante el tratamiento

Durante el tratamiento con BOSENTAN TECHSPHERE 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 diríjase a la Tarjeta de Alerta para el Paciente (dentro de la caja de comprimidos de BOSENTAN TECHSPHERE). Es importante que realice controles sanguíneos regulares mientras esté tomando BOSENTAN TECHSPHERE. 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 BOSENTAN TECHSPHERE. 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 BOSENTAN TECHSPHERE pueden presentar anemia.

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

Niños y adolescentes

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

Toma de BOSENTAN TECHSPHERE con otros medicamentos

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

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

-
- 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 BOSENTAN TECHSPHERE.
 - Otros medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH, que administrados junto con BOSENTAN TECHSPHERE pueden requerir un control especial.
 - Anticonceptivos orales, que no son efectivos como único método anticonceptivo cuando se está en tratamiento con BOSENTAN TECHSPHERE. Dentro del envase de BOSENTAN TECHSPHERE 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: sildenafil y tadalafilo;
 - Warfarina (anticoagulante);
 - Simvastatina (utilizada para tratar hipercolesterolemia).

Conducción y uso de máquinas

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

Mujeres en edad fértil

NO tome BOSENTAN TECHSPHERE si está embarazada o planea quedarse embarazada.

Pruebas de embarazo

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

Anticonceptivos

Si es posible que pueda quedarse embarazada, utilice un método anticonceptivo fiable (anticoncepción) mientras esté tomando BOSENTAN TECHSPHERE. Su médico o ginecólogo le aconsejarán sobre métodos anticonceptivos fiables mientras tome BOSENTAN TECHSPHERE. Dado que BOSENTAN TECHSPHERE 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 BOSENTAN TECHSPHERE 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 BOSENTAN TECHSPHERE y esté en edad fértil.

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

Fertilidad

Si es usted un hombre y está tomando BOSENTAN TECHSPHERE, 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 BOSENTAN TECHSPHERE

El tratamiento con BOSENTAN TECHSPHERE 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.

BOSENTAN TECHSPHERE con comida y bebida

BOSENTAN TECHSPHERE 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 BOSENTAN TECHSPHERE.

Niños y adolescentes

La dosis recomendada en niños es sólo para HAP. Para niños a partir de 1 año de edad, el tratamiento con BOSENTAN TECHSPHERE 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.

Por favor, recuerde que BOSENTAN TECHSPHERE también está disponible en comprimidos dispersables de 32 mg, que puede facilitar la dosificación en niños y pacientes con bajo peso o dificultades para tragar comprimidos recubiertos.

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

Cómo tomar BOSENTAN TECHSPHERE

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

Si toma más BOSENTAN TECHSPHERE del que debe

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

Si olvidó tomar BOSENTAN TECHSPHERE

Si olvidó tomar BOSENTAN TECHSPHERE, 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 BOSENTAN TECHSPHERE

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

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

4. LOS 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 BOSENTAN TECHSPHERE son:

- Función hepática anormal que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas
- Anemia (valor sanguíneo disminuido) que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas. La anemia puede requerir ocasionalmente transfusión de sangre.

Sus valores hepáticos y sanguíneos serán analizados durante el tratamiento con BOSENTAN TECHSPHERE (ver sección 2). Es importante que se haga estos análisis como se lo haya prescrito su médico.

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

- náuseas (necesidad de vomitar)
- Vómitos
- Fiebre (temperatura elevada)
- Dolor en el estómago (abdomen)
- Ictericia (color amarillento de piel o del blanco en los ojos)
- orina de color oscuro
- Picor en la piel
- Letargo o fatiga (cansancio inusual o agotamiento)
- Síndrome pseudogripal (dolor articular y muscular con fiebre)

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

Otros efectos adversos:

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

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

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

- Rubefacción (enrojecimiento de la piel)
- Reacciones de hipersensibilidad (incluida inflamación cutánea, picor y erupción cutánea)
- Reflujo gastroesofágico (reflujo de ácido)
- Diarrea
- Síncope (desmayo)
- Palpitaciones (latidos 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 BOSENTAN TECHSPHERE son los mismos que en los adultos

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. COMO CONSERVAR BOSENTAN TECHSPHERE

- Mantenga este medicamento fuera de la vista y alcance de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que se indica en la caja y el blister. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.
- Conservar entre 15°C y 30°C, en tu estuche original
- No deseche los medicamentos a través aguas residuales o desechos. Pregúntele a su médico cómo deshacerse de medicamentos que ya no vaya a utilizar. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. CONTENIDO Y OTRA INFORMACIÓN**¿Qué contiene BOSENTAN TECHSPHERE?**

La sustancia activa es el Bosentan y se presenta en dos presentaciones: BOSENTAN TECHSPHERE 62,5mg, en el cual cada comprimido recubierto contiene 62,5 mg de Bosentan y BOSENTAN TECHSPHERE 125mg donde cada comprimido recubierto contiene 125 mg de Bosentan.

Los demás componentes son Croscarmelosa sódica, Almidón pregelatinizado, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Celulosa microcristalina, Estearil fumarato de sodio, Alcohol polivinílico*, Dióxido de titanio*, Polietilenglicol*, Talco*, Óxido de hierro amarillo, Óxido de hierro rojo.

*Componentes de OPADRY Blanco.

Envases conteniendo:

- 6 blisters conteniendo 10 comprimidos recubiertos cada uno;
- 10 blisters conteniendo 10 comprimidos recubiertos cada uno,
- 50 blisters conteniendo 10 comprimidos recubiertos cada uno (uso exclusivo hospitalario), y
- 100 blisters conteniendo 10 comprimidos recubiertos cada uno (uso exclusivo hospitalario).

La vida útil de este medicamento es de 24 meses.

**“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”**

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
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°

TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.

Av. Rivadavia 843, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



BOSENTAN TECHSPHERE

Bosentan 62,5 mg –Bosentan 125 mg

Comprimidos recubiertos

Director Técnico: Flavia Gutierrez, Farmacéutica.



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

BOSENTAN TECHSPHERE

BOSENTAN 62,5 mg / 125 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Cada comprimido recubierto de BOSENTAN TECHSPHERE 62,5mg contiene:

Bosentan monohidrato 64,54 mg (equivalente a 62,5 mg de bosentan)

Núcleo: Croscarmelosa sódica 4,00 mg, Almidón pregelatinizado 5,00 mg, Povidona 2,00 mg, Dióxido de silicio coloidal 0,50 mg, Celulosa microcristalina 22,96 mg, Estearil fumarato de sodio 1,00 mg.

Cubierta: Alcohol polivinílico* 1,997 mg, Dióxido de titanio* 1,248 mg, Polietilenglicol* 1,009 mg, Talco* 0,739 mg, Óxido de hierro amarillo 0,004 mg, Óxido de hierro rojo 0,003 mg.

**Componentes de Opadry blanco.*

Cada comprimido recubierto de BOSENTAN TECHSPHERE 125 mg contiene:

Bosentan monohidrato 129,08 mg (equivalente a 125 mg de Bosentan)

Núcleo: Croscarmelosa sódica 8,00 mg, Almidón pregelatinizado 10,00 mg, Povidona 4,00 mg, Dióxido de silicio coloidal 1,00 mg, Celulosa microcristalina 45,92 mg, Estearil fumarato de sodio 2,00 mg.

Cubierta: Alcohol polivinílico* 3,994 mg, Dióxido de titanio* 2,497 mg, Polietilenglicol* 2,017 mg, talco* 1,478 mg, Óxido de hierro amarillo 0,008 mg, Óxido de hierro rojo 0,006 mg.

**Componentes de Opadry blanco.*

ACCION TERAPEUTICA

Antihipertensivo para hipertensión arterial pulmonar

Código ATC C02KX01

INDICACIONES Y USO

Tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes de clase funcional II – IV de la OMS.

Reducción del número de nuevas ulceraciones digitales en pacientes con esclerosis sistémica con enfermedad de ulceración digital activa.



**GUTIERREZ Flavia Emilce
CUIL 27234134723**

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de Acción – Acción farmacológica

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

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

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

FARMACOCINETICA

Los datos publicados demuestran que la exposición de Bosentan en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar es unas 2 veces superior a la observada en sujetos adultos sanos.

En adultos sanos Bosentan muestra una farmacocinética dosis-tiempo dependiente. El aclaramiento y el volumen de distribución disminuyen con dosis intravenosas crecientes y aumentan con el tiempo. Después de la administración oral la exposición sistémica es proporcional a la dosis hasta 500 mg. A dosis orales más elevadas, C_{max} y AUC aumentan menos que en proporción a la dosis.

Absorción

En individuos sanos, con una dosis oral de 125 mg la biodisponibilidad absoluta de Bosentan es aproximadamente el 50%, y no se ve afectada por los alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en un período de 3 a 5 horas.

Distribución

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

Bosentan no penetra en los eritrocitos.

Tras una dosis intravenosa de 250 mg se determinó un volumen de distribución (Vss) de unos 18 litros.

Metabolismo y eliminación

Después de una dosis intravenosa única de 250 mg, el aclaramiento fue de aproximadamente 8.2 l/h. La media de duración de la eliminación terminal ($t_{1/2}$) es de 5.4 hs.

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

Bosentan es metabolizado a nivel del hígado por isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9 del citocromo P450. Menos del 3% de la dosis oral administrada se recupera en la orina.

Bosentan posee tres metabolitos, de los cuales solo uno es farmacológicamente activo y puede incrementar el efecto de Bosentan en hasta un 20%. Bosentan es un inductor de las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 y posiblemente también del CYP2C19 y la P-glicoproteína.

In vitro, Bosentan inhibe la bomba exportadora de sales biliares en cultivos de hepatocitos. In vitro, Bosentan no ejerce ningún efecto inhibitorio significativo sobre las isoenzimas del CYP ensayadas (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). Por consiguiente, no se espera que el Bosentan aumente la concentración plasmática de fármacos metabolizados por estas isoenzimas.

Farmacocinética en poblaciones especiales.

El perfil farmacocinético de Bosentan no parece estar influenciado de manera significativa por el sexo, peso corporal, raza, edad en la población adulta.

Niños

La farmacocinética en pacientes pediátricos se ha investigado a través de distintos ensayos clínicos publicados. Debido a los pocos datos en niños menores de 2 años, la farmacocinética para esta franja etaria sigue sin poder ser correctamente caracterizada.

Basado en los descubrimientos hallados en los estudios clínicos publicados, parece que la exposición a Bosentan alcanza una meseta a dosis menores en pacientes pediátricos que en adultos. Las dosis superiores a 2 mg/kg dos veces al día en niños no resultan en una mayor biodisponibilidad.

Insuficiencia Hepática

En pacientes con leve deterioro de la función hepática (Child-Pugh clase A) no se han observado cambios relevantes en farmacocinética. En estado estacionario, el AUC de Bosentan fue 9% mayor y el AUC del metabolito activo, Ro 48-5033, fue 33% mayor en pacientes con leve deterioro de la función hepática que en voluntarios sanos.

La farmacocinética de Bosentan no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh clase B o C. Bosentan está contraindicado en pacientes con moderado a severo daño hepático, es decir, Child-Pugh clase B o C.

Insuficiencia Renal

En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15-30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Bosentan disminuyeron aproximadamente 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 tiene experiencia clínica específica en pacientes sometidos a diálisis. Dadas las propiedades fisicoquímicas y el alto nivel de fijación de las proteínas plasmáticas, es poco probable que Bosentan sea eliminado de la circulación en forma significativa mediante diálisis.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

El tratamiento debe solamente ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar o de la esclerosis sistémica respectivamente

Bosentan se toma por las mañanas y por las noches, con o sin comida. Los comprimidos recubiertos se tragan enteros o con algo de agua.

Hipertensión arterial pulmonar

El tratamiento con Bosentan debe iniciarse con una dosis de 62.5 mg dos veces al día durante un período de tiempo de cuatro semanas y luego aumentarse con una dosis de mantenimiento de 125 mg dos veces al día.

Esclerosis sistémica con enfermedad de ulcera digital activa

El tratamiento con Bosentan debe comenzarse con una dosis de 62,5 mg dos veces al día durante un período de cuatro semanas y luego aumentar a una dosis de mantenimiento de 125 mg dos veces al día. La experiencia en ensayos clínicos controlados publicados para esta indicación se limita a seis meses. La respuesta al tratamiento y la necesidad de tratamiento continuado deberán ser reevaluadas regularmente.

Discontinuación del tratamiento

La experiencia en relación con la interrupción brusca de Bosentan es limitada. No se ha observado evidencia de efecto rebote. Sin embargo, para evitar la aparición de un posible deterioro clínico contraproducente debido a un potencial efecto rebote, debe

considerarse la reducción paulatina de la dosis (reduciendo ésta a la mitad durante 3 a 7 días). Se recomienda intensificar la vigilancia durante el periodo interrupción.

Ajuste de dosis

Insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (es decir Child-Pugh Clase A). Bosentan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave o al comienzo del tratamiento en valores basales de aminotransferasas hepáticas superiores a tres veces el límite superior de lo normal.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal ni en pacientes en tratamiento con diálisis.

Posología en ancianos

No se han estudiado suficientemente los efectos de la edad.

Uso en Niños y Adolescentes

Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

En pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad la dosis inicial y de mantenimiento recomendada de Bosentan es de 2 mg/kg por la mañana y por la noche. Los ensayos clínicos en pacientes de pediatría de menos de un año de edad son limitados. En recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente (HPPRN) no se ha mostrado ninguna utilidad de Bosentan en el tratamiento de referencia actual. No es posible indicar una posología.

Esclerosis sistémica con enfermedad de ulceración digital activa

No existe información sobre su seguridad y efectividad en pacientes menores de 18 años.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

No ha sido establecida la eficacia de Bosentan en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave. Debe considerarse la transferencia a un tratamiento que este recomendado para la fase grave de la enfermedad (ej. Epoprostenol) si se empeora el estado clínico.

No se determinó la relación riesgo/beneficio de Bosentan en pacientes con hipertensión arterial pulmonar clase funcional I de la OMS.

El tratamiento con Bosentan debe iniciarse solamente si la presión sistólica sistémica es superior a 85 mmHg. Bosentan no ha demostrado tener un efecto beneficioso en cuanto a la curación de úlceras digitales existentes.

Función Hepática

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

Los niveles de aminotransferasas hepáticas deben medirse antes de comenzar el tratamiento y posteriormente a intervalos mensuales durante el tratamiento con Bosentan. Además, los niveles de aminotransferasas hepáticas deben medirse 2 semanas después de cualquier aumento en la dosis.

Recomendaciones en el caso de elevaciones de ALT/AST

Niveles ALT/AST	Recomendaciones para el tratamiento y el monitoreo
------------------------	---

>3 y ≤ 5 x LNS	Confirmar mediante otra prueba hepática; si se confirma, reducir la dosis diaria o suspender el tratamiento. Los niveles de aminotransferasas deben monitorearse por lo menos cada 2 semanas. Si los niveles de aminotransferasas regresan a los valores previos al tratamiento, continuar o reiniciar el tratamiento con Bosentan considerando las condiciones descritas a continuación.
>5 y ≤ 8 x LNS	Confirmar mediante otra prueba hepática, si se confirma interrumpir el tratamiento y monitorear los niveles de aminotransferasas por lo menos cada 2 semanas. Si los niveles de aminotransferasas regresan a los valores previos al tratamiento, continuar o reiniciar el tratamiento con Bosentan considerando las condiciones descritas a continuación.
>8 x LNS	Debe interrumpirse el tratamiento y no debe considerarse el re-inicio de Bosentan.

LSN: Límite Normal Superior

En caso de síntomas clínicos asociados a lesión hepática, es decir, náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia, aletargamiento o fatiga inusual, síndrome gripal (artralgia, mialgia, fiebre), debe interrumpirse el tratamiento y no debe considerarse el re-inicio de Bosentan.

Re-inicio del tratamiento

El reinicio del tratamiento con Bosentan debe considerarse solamente si los posibles beneficios del tratamiento con Bosentan superan a los riesgos potenciales y cuando los niveles de aminotransferasas hepáticas están dentro de los valores de pre-tratamiento. Se recomienda consultar un hepatólogo. El re-inicio debe seguir las pautas detalladas en la sección de posología y administración.

Los niveles de aminotransferasas deben controlarse dentro de los 3 días tras el reinicio, luego nuevamente después de 2 semanas, y a partir de entonces de acuerdo con las recomendaciones mencionadas anteriormente

Concentraciones de hemoglobina

El tratamiento con bosentan se ha asociado a una reducción dosis dependiente en la concentración de hemoglobina. En los estudios controlados con placebo, los descensos en la concentración de hemoglobina relacionados con bosentan no fueron progresivos, y se estabilizaron después de las primeras 4–12 semanas de tratamiento. Se recomienda determinar la concentración de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento, mensualmente durante los primeros 4 meses, y trimestralmente a partir de

entonces. Si se observase un descenso clínicamente significativo en la concentración de hemoglobina, se deben realizar una evaluación e investigación adicionales para determinar la causa y necesidad de tratamiento específico. En el periodo post comercialización, se han notificado casos de anemia que han requerido transfusión de glóbulos rojos

Mujeres en edad fértil

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

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

Enfermedad pulmonar venooclusiva

Se han reportado casos de edema pulmonar asociados al uso de vasodilatadores (principalmente prostaciclina) en pacientes con enfermedad pulmonar venooclusiva. Por consiguiente, se deberá considerar la posibilidad de que exista enfermedad pulmonar venooclusiva asociada en aquellos pacientes con HAP que presenten signos de edema pulmonar durante el tratamiento con Bosentan. En el periodo de post-comercialización, se han reportado de manera infrecuente casos de edema pulmonar en pacientes tratados con Bosentan que tienen un diagnóstico sospechado de enfermedad venooclusiva pulmonar.

Pacientes con hipertensión pulmonar e insuficiencia ventricular izquierda concomitante

No se ha realizado ningún estudio específico en pacientes con hipertensión pulmonar y insuficiencia ventricular izquierda. Se recomienda vigilar la aparición de signos de retención de líquidos (Ej.: aumento de peso), en especial en aquellos pacientes con disfunción sistólica severa. Si esto ocurriera se recomienda iniciar el tratamiento con diuréticos, o aumentar la dosis de estos. Se recomienda el tratamiento con diuréticos en aquellos pacientes que, con anterioridad al inicio del tratamiento con Bosentan, presenten evidencia de retención de líquidos.

Hipertensión arterial pulmonar asociada a infección por VIH

Cuando se inicia tratamiento con Bosentan en pacientes que requieren inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, deberá valorarse cuidadosamente la tolerabilidad de Bosentan, especialmente al principio de la fase inicial, en lo relativo a hipotensión y pruebas de función hepática.

No puede excluirse un aumento del riesgo de toxicidad hepática a largo plazo y eventos adversos hematológicos cuando se utiliza Bosentan en combinación con productos medicinales antirretrovirales.

Debido a la potencial aparición de interacciones, relacionadas con el efecto inductor de Bosentan sobre el CYP450, que podrían afectar la eficacia del tratamiento antirretroviral, deberá también monitorizarse cuidadosamente la infección por VIH en estos pacientes.

Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

En estudios publicados acerca de la seguridad y tolerabilidad de Bosentan en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a EPOC se observó un aumento en la ventilación minuto y una disminución en la saturación de oxígeno. El evento adverso más observado fue disnea la cual se resolvió con la discontinuación de Bosentan.

Uso concomitante con otros medicamentos

El uso concomitante con ciclosporina A y Bosentan está contraindicado.

El uso concomitante de Bosentan con glibenclamida, fluconazol y rifampicina no está recomendado.

Debe evitarse la administración concomitante de Bosentan e inhibidores del CYP3A4 y CYP2C9.

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

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

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

Fluconazol y otros inhibidores del CYP2C9 y del CYP3A4: La administración concomitante con fluconazol, que inhibe principalmente el CYP2C9, pero en cierta medida también el CYP3A4, podría resultar en una importante elevación de las concentraciones plasmáticas de Bosentan. No se recomienda esta combinación. Por las mismas razones, no se recomienda la administración concomitante de inhibidores

potentes del CYP3A4 (tales como el ketoconazol, itraconazol o ritonavir) y de un inhibidor del CYP2C9 (tal como el voriconazol) junto con Bosentan.

Ciclosporina A: La administración concomitante de Bosentan y ciclosporina A (un inhibidor de la calcineurina) está contraindicada. Cuando se administraron concomitantemente, las concentraciones mínimas iniciales de bosentan fueron aproximadamente unas 30 veces más elevadas que las determinadas después de administrar bosentan en monoterapia. En el estado estacionario, las concentraciones de bosentan en plasma fueron de 3 a 4 veces más elevadas que con bosentan en monoterapia. El mecanismo de esta interacción muy probablemente sea la inhibición por la ciclosporina de la entrada de bosentan en el hepatocito mediada por proteínas transportadoras. Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina A (un sustrato del CYP3A4) disminuyeron aproximadamente un 50%. Esto, muy probablemente, se deba a la inducción del CYP3A4 por Bosentan.

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

Glibenclamida: La administración simultánea de 125 mg de bosentan dos veces al día durante 5 días, disminuyó las concentraciones plasmáticas de glibenclamida (un sustrato del CYP3A4) en un 40%, con una posible disminución significativa del efecto hipoglucemiante. Las concentraciones plasmáticas de bosentan también disminuyeron en un 29%. Además, se observó un mayor riesgo de aumento de las aminotransferasas en pacientes tratados con este tratamiento concomitante. Tanto la glibenclamida como el bosentan inhiben la bomba exportadora de sales biliares, lo cual podría explicar la elevación de las aminotransferasas. No debe emplearse esta combinación. No se dispone de datos de interacción farmacológica con otras sulfonilureas.

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

reducción de la exposición sistémica a bosentan. No es posible excluir una reducción clínicamente significativa de la eficacia.

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

Tras la coadministración de bosentan durante 9.5 días, la exposición plasmática a lopinavir y ritonavir disminuyó a niveles clínicamente no significativos (aproximadamente un 14% y 17%, respectivamente). Sin embargo, puede que no se alcanzase la inducción plena por bosentan por lo que no puede excluirse una disminución adicional de los inhibidores de la proteasa. Se recomienda una valoración adecuada del tratamiento del VIH. Es de esperar un efecto similar sobre otros inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir.

Otros agentes antirretrovirales: Debido a la falta de datos no se puede establecer ninguna recomendación específica con respecto a otros agentes antirretrovirales. Debe enfatizarse que debido a la elevada hepatotoxicidad de nevirapina, que podría sumarse a la toxicidad hepática de bosentan, no se recomienda esta combinación.

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

Warfarina: La administración simultánea de bosentan a dosis de 500 mg dos veces al día durante 6 días, redujo las concentraciones plasmáticas de S-warfarina (un sustrato del CYP2C9) y de R-warfarina (un sustrato del CYP3A4) en un 29% y 38%, respectivamente. La experiencia clínica de administración concomitante de bosentan con warfarina en pacientes con HAP, no produjo cambios clínicos relevantes en el INR (Cociente Normalizado Internacional) o en las dosis de warfarina (valores basales versus finales en los estudios clínicos). Asimismo, la frecuencia de cambios en la dosis de warfarina durante los estudios debidos a cambios en el INR, o a consecuencia de reacciones adversas fue similar entre los pacientes tratados con bosentan y placebo.

No es necesario ajustar la dosis de warfarina u otros anticoagulantes orales similares cuando se inicia el tratamiento con bosentan, si bien se recomienda intensificar el control de los valores del INR, especialmente durante la introducción de bosentan y el 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 β -hidroxiácido, en un 34% y 46%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de bosentan no se vieron afectadas por la administración concomitante de simvastatina. Debe valorarse realizar un control de los niveles de colesterol con el consiguiente ajuste de la dosis.

Ketoconazol: La administración simultánea durante 6 días de 62,5 mg de bosentan, dos veces al día, y ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, produjo en un aumento de aproximadamente dos veces en las concentraciones plasmáticas de bosentan. No es necesario ajustar la dosis de Bosentan. Aunque no se ha demostrado mediante estudios *in vivo*, se esperan aumentos similares en las concentraciones plasmáticas de bosentan con otros inhibidores potentes del CYP3A4 (tales como itraconazol o Ritonavir). No obstante, cuando Bosentan se combina con un inhibidor del CYP3A4, los pacientes con metabolismo disminuido a nivel del CYP2C9 tienen el riesgo de presentar un aumento aún mayor en la concentración plasmática de bosentan, lo que puede dar lugar a efectos adversos nocivos.

Epoprostenol: Los datos (de carácter limitado) obtenidos en un estudio (AC-052-356, BREATHE-3) en el que 10 pacientes pediátricos recibieron, de forma combinada, bosentan y epoprostenol muestran que, tanto tras la administración de dosis única como de dosis múltiples, los valores de C_{max} y AUC de bosentan fueron similares en pacientes con o sin infusión continua de epoprostenol.

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

Tadalafilo: Bosentan (125 mg dos veces al día) redujo la exposición sistémica de tadalafilo (40 mg una vez al día) en un 42% y la C_{max} en un 27% tras la administración concomitante de dosis múltiples. Tadalafilo no afectó a la exposición (AUC y C_{max}) de bosentan o sus metabolitos.

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

POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Los estudios de interacción sólo fueron llevados a cabo en adultos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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

Mujeres en edad fértil

Antes de iniciar el tratamiento con Bosentan en mujeres en edad fértil se debe descartar el embarazo, se les debe aconsejar adecuadamente sobre métodos anticonceptivos fiables y se debe haber comenzado a utilizar un método anticonceptivo seguro. Los pacientes y los médicos prescriptores deben tener en cuenta que, debido a las potenciales interacciones farmacocinéticas, Bosentan puede hacer que los tratamientos anticonceptivos hormonales sean ineficaces. Por consiguiente, las mujeres en edad fértil no deben usar métodos anticonceptivos hormonales (incluidas las formas orales, inyectables, transdérmicas o implantables) como único método anticonceptivo, sino que deberán utilizar otro método adicional o un método anticonceptivo alternativo que sea fiable. Si existe alguna duda sobre los consejos que se le deben dar a un paciente concreto, se recomienda consultar con un ginecólogo. Debido al posible fallo de los tratamientos anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con Bosentan, y teniendo en cuenta el riesgo de que la hipertensión pulmonar empeore gravemente con el embarazo, se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Bosentan para permitir una detección precoz del mismo.

Lactancia

Se desconoce si bosentan se excreta en la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Bosentan.

Fertilidad

Estudios realizados en animales mostraron efectos testiculares. En un ensayo realizado para evaluar el efecto de bosentan en la función testicular en varones con HAP, se observó que después de 3 o 6 meses de tratamiento con bosentan, 8 de 24 pacientes mostraron un descenso de al menos el 42% de la concentración de espermatozoides en comparación con la concentración basal. En base a estos hallazgos y datos pre-clínicos, no se puede descartar que bosentan tenga un efecto perjudicial en la espermatogénesis de los varones. En los niños, no se puede descartar un impacto a largo plazo en la fertilidad tras el tratamiento con bosentan.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS

No se ha realizado estudios sobre el efecto directo de Bosentan en cuanto a la capacidad de conducir o usar maquinas. Sin embargo, Bosentan puede causar hipotensión, con síntomas de mareo o síncope que pueden influir en la capacidad de conducir vehículos o manejar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

El tratamiento con Bosentan se ha asociado con aumentos dependientes de la dosis de las aminotransferasas hepáticas y con disminuciones de la concentración de hemoglobina.

Las reacciones adversas observadas en estudios publicados controlados con placebo y en la experiencia post comercialización con Bosentan, se encuentran clasificadas de acuerdo a la frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$); desconocidas (no pueden ser estimadas con la información disponible).

Dentro las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. No hubo diferencias clínicas relevantes en las reacciones adversas con las observadas entre el conjunto de datos en general y las indicaciones aprobadas.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	Anemia, disminución de hemoglobina.
	Desconocido	Anemia o disminución de hemoglobina que requiere transfusión de sangre.
	Poco frecuente	Trombocitopenia.
	Poco frecuente	Neutropenia, leucopenia.
Trastornos del sistema inmune	Frecuente	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo dermatitis, pruritos y erupción cutánea).
	Rara	Anafilaxis y /o angioedema.
Trastornos del sistema nervios	Muy Frecuente	Cefalea.
	Frecuente	Síncope
Trastornos oculares	Desconocido	Visión borrosa
Trastornos cardíacos	Frecuente	Palpitaciones
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipotensión, rubor facial.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Congestión nasal
Trastornos	Frecuente	Reflujo gastroesofágico

gastrointestinales		Diarrea
Trastornos Hepatobiliares	Muy frecuente	Anormalidades en prueba de la función hepática.
	Poco frecuente	Aumento de Aminotransferasas asociadas con hepatitis (incluyendo posible exacerbación de hepatitis subyacente) e ictericia.
	Rara	Cirrosis hepática Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo.	Frecuente	Eritema
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Muy frecuente	Edema, retención de líquido.

En el período post-comercialización, casos raros inexplicables de cirrosis hepática fueron reportados luego de una terapia prolongada con Bosentan en pacientes con múltiples comorbilidades y terapias con productos medicinales. Hubo también reportes de falla hepática con frecuencia rara.

Estos casos refuerzan la importancia del estricto apego a la programación mensual para el monitoreo de la función hepática durante la duración del tratamiento con Bosentan.

Pacientes pediátricos

El perfil de seguridad realizado en el primer estudio pediátrico no controlado con comprimidos recubiertos, fue similar al observado en ensayos fundamentales en pacientes adultos con HAP. Los eventos adversos más frecuentes fueron rubor facial (21%), cefaleas y función hepática anormal (cada uno 16%).

Resultados de los pruebas de laboratorio

Anomalías en la función hepática

En el tratamiento clínico, la elevación de aminotransferasas generalmente ocurre en las primeras 26 semanas de tratamiento, usualmente se desarrolla gradualmente, y en su mayoría son asintomáticas. En el período pos-comercialización fueron reportados raros casos de cirrosis hepática e insuficiencia hepática.

El mecanismo de estos efectos adversos es desconocido. Estas elevaciones en aminotransferasas pueden revertir espontáneamente mientras se continúa el tratamiento con dosis de mantenimiento de Bosentan o luego de una reducción de la dosis o bien puede ser necesaria la interrupción del tratamiento.

SOBREDOSIS

Se ha administrado Bosentan en dosis únicas 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. La sobredosis masiva puede resultar en una hipotensión marcada que puede requerir un soporte cardiovascular activo. Durante el período de post-comercialización se reportó una sobredosis de 10.000 mg de Bosentan por un paciente masculino adolescente. Presentó síntomas de náuseas, vómitos, hipotensión, mareo, sudoración y visión borrosa. Se recuperó completamente dentro de las 24 horas con soporte de presión arterial. **Nota: Bosentan no se elimina a través de diálisis.**

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

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

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777.

PRESENTACIONES

BOSENTAN TECHSPHERE 62,5 mg: Envases conteniendo:

- 6 blisters conteniendo 10 comprimidos recubiertos cada uno;
- 10 blisters conteniendo 10 comprimidos recubiertos cada uno,
- 50 blisters conteniendo 10 comprimidos recubiertos cada uno (uso exclusivo hospitalario), y - 100 blisters conteniendo 10 comprimidos recubiertos cada uno (uso exclusivo hospitalario).

BOSENTAN TECHSPHERE 125 mg: Envases conteniendo:

- 6 blisters conteniendo 10 comprimidos recubiertos cada uno;
- 10 blisters conteniendo 10 comprimidos recubiertos cada uno,
- 50 blisters conteniendo 10 comprimidos recubiertos cada uno (uso exclusivo hospitalario), y
- 100 blisters conteniendo 10 comprimidos recubiertos cada uno (uso exclusivo hospitalario).

- CONDICIONES DE CONSERVACION

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

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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



BOSENTAN TECHSPHERE

**Bosentan 62,5 mg– Bosentan 125 mg
Comprimidos recubiertos**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.

Av. Rivadavia 843, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Flavia Gutierrez, Farmacéutica.



**CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113**

TECHSPHERE®

BOSENTAN TECHSPHERE

Bosentan 62,5 mg- Bosentan 125 mg

Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

PROYECTO DE FOLIA DE ALUMINIO

BOSENTAN TECHSPHERE

BOSENTAN 62,5 mg

Comprimidos Recubiertos

Lote:

Vence:


GUTIERREZ Flavia Emilce
CUIL 27234134723


CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



BOSENTAN TECHSPHERE
Bosentan 62,5 mg– Bosentan 125 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

PROYECTO DE FOLIA DE ALUMINIO

BOSENTAN TECHSPHERE
BOSENTAN 125 mg
Comprimidos Recubiertos

Lote:

Vence:


anmat
GUTIERREZ Flavia Emilce
CUIL 27234134723


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



BOSENTAN TECHSPHERE
Bosentan 62,5 mg– Bosentan 125 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

PROYECTO DE ESTUCHE

BOSENTAN TECHSPHERE
BOSENTAN 62,5 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:

Cada comprimido recubierto de BOSENTAN TECHSPHERE 62,5mg contiene:

Bosentan monohidrato 64,54 mg (equivalente a 62,5 mg de bosentan)

Núcleo: Croscarmelosa sódica 4,00 mg, Almidón pregelatinizado 5,00 mg, Povidona 2,00 mg, Dióxido de silicio coloidal 0,50 mg, Celulosa microcristalina 22,96 mg, Estearil fumarato de sodio 1,00 mg.

Cubierta: Alcohol polivinílico* 1,997 mg, Dióxido de titanio* 1,248 mg, Polietilenglicol* 1,009 mg, Talco* 0,739 mg, Óxido de hierro amarillo 0,004 mg, Óxido de hierro rojo 0,003 mg.

*Componentes de Opadry blanco.

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Administración: Oral.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 60, 120, 500 y 1000 comprimidos recubiertos; siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario.

Lote:

GUTIERREZ Flavia Emilce
CUIL 27234134723

Vencimiento:

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

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

TECHSPHERE®

BOSENTAN TECHSPHERE

Bosentan 62,5 mg- Bosentan 125 mg

Comprimidos recubiertos

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.

Av. Rivadavia 843, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Flavia Gutierrez, Farmacéutica.

Elaborado en:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



BOSENTAN TECHSPHERE
Bosentan 62,5 mg– Bosentan 125 mg
Comprimidos recubiertos

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

PROYECTO DE ESTUCHE

BOSENTAN TECHSPHERE
BOSENTAN 125 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula cualicuantitativa:

Cada comprimido recubierto de BOSENTAN TECHSPHERE 125 mg contiene:

Bosentan monohidrato 129,08 mg (equivalente a 125 mg de Bosentan)
Núcleo: Croscarmelosa sódica 8,00 mg, Almidón pregelatinizado 10,00 mg, Povidona 4,00 mg, Dióxido de silicio coloidal 1,00 mg, Celulosa microcristalina 45,92 mg, Estearil fumarato de sodio 2,00 mg.
Cubierta: Alcohol polivinílico* 3,994 mg, Dióxido de titanio* 2,497 mg, Polietilenglicol* 2,017 mg, talco* 1,478 mg, Óxido de hierro amarillo 0,008 mg, Óxido de hierro rojo 0,006 mg.
**Componentes de Opadry blanco.*

Posología y modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Administración: Oral.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 60, 120, 500 y 1000 comprimidos, siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario.

Lote:

Vencimiento:

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

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TECHSPHERE®

BOSENTAN TECHSPHERE

Bosentan 62,5 mg- Bosentan 125 mg

Comprimidos recubiertos

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 (ANMAT).
Certificado N°

TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.

Av. Rivadavia 843, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Flavia Gutierrez, Farmacéutica.

Elaborado en:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Buenos Aires, 25 DE ENERO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 706

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58628

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: TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7341

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BOSENTAN TECHSPHERE

Nombre Genérico (IFA/s): BOSENTAN

Concentración: 62,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 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

Excipiente (s)

CROSCARMELOSA SODICA 4 mg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 5 mg NÚCLEO 1
POVIDONA 2 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,5 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 22,96 mg NÚCLEO 1
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 1,997 mg CUBIERTA 1
TALCO 0,739 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,003 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 1,248 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 1,009 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,004 mg CUBIERTA 1

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

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

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 6 BLISTERS CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

12 BLISTERS CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

50 BLISTERS CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO (PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE)

100 BLISTERS CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO (PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE)

Presentaciones: 60, 120, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, 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 pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes de clase funcional II-IV de la OMS. Reducción del número de nuevas ulceraciones digitales en pacientes con esclerosis sistémica con enfermedades de ulceración digital 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 Y CIA SRL	6919/12	VIRGILIO 844/856	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 Y CIA SRL	6919/12	VIRGILIO 844/856	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA SRL	6919/12	VIRGILIO 844/856	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
TECHSPHERE DE ARGENTINA SA	2019/08	BERNARDINO RIVADAVIA 843	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: BOSENTAN TECHSPHERE

Nombre Genérico (IFA/s): BOSENTAN

Concentración: 125 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
BOSENTAN 125 mg

Excipiente (s)
ALMIDON PREGELATINIZADO 10 mg NÚCLEO 2 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg NÚCLEO 2 ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 2 mg NÚCLEO 2 CROSCARMELOSA SODICA 8 mg NÚCLEO 2 POVIDONA 4 mg NÚCLEO 2 CELULOSA MICROCRISTALINA 45,92 mg NÚCLEO 2 DIOXIDO DE TITANIO 2,497 mg CUBIERTA 2 TALCO 1,478 mg CUBIERTA 2 ALCOHOL POLIVINILICO 3,994 mg CUBIERTA 2 POLIETILENGLICOL 2,017 mg CUBIERTA 2 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,008 mg CUBIERTA 2 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,006 mg CUBIERTA 2

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

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

Contenido por envase primario: 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS POR BLISTER

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

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 6 BLISTERS CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

12 BLISTERS CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO

50 BLISTERS CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO (PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE)

100 BLISTERS CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO (PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE)

Presentaciones: 60, 120, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

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 pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes de clase funcional II-IV de la OMS. Reducción del número de nuevas ulceraciones digitales en pacientes con esclerosis sistémica con enfermedades de ulceración digital activa.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO, ZURLO Y CIA SRL	6919/12	VIRGILIO 844/856	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 Y CIA SRL	6919/12	VIRGILIO 844/856	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 Y CIA SRL	6919/12	VIRGILIO 844/856	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
TECHSPHERE DE ARGENTINA SA	2019/08	BERNARDINO RIVADAVIA 843	AVELLANEDA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000111-16-4

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