

## DISPOSICIÓN N° 7008



BUENOS AIRES, 30 DE JUNIO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000164-15-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.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).



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ASPMAT

## DISPOSICIÓN N° 7008

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

## DISPOSICIÓN N° 7008



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

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

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 14/10/2015 11:12:43, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 14/10/2015 11:12:43, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 29/04/2016 14:59:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 29/04/2016 14:59:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION06.PDF / 0 - 02/05/2016 16:45:28, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION07.PDF / 0 - 02/05/2016 16:45:28 .

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

## DISPOSICIÓN N° 7008



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000164-15-2



CHIALE  
CUIL 2



**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta  
Industria argentina

**Lea detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- ❖ Conserve esta información, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- ❖ Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- ❖ Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- ❖ Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

**1. ¿Qué es *BOSENTAN TUTEUR®* y para qué se utiliza?**

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

**BOSENTAN TUTEUR®** 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. **BOSENTAN TUTEUR®** 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.

**BOSENTAN TUTEUR®** se utiliza para el tratamiento de pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (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 mejorías en pacientes con HAP clase II. La "clase II" implica ligera limitación de la actividad física. La HAP para la que **BOSENTAN TUTEUR®** está indicado puede ser:

- primaria (en la que no se identifica la causa o hereditaria),



**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
Comprimidos recubiertos

- causada por esclerodermia (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. **BOSENTAN TUTEUR®** reduce el número de nuevas úlceras digitales (en manos y pies) que aparecen.

## 2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar **BOSENTAN TUTEUR®**?

### No tome **BOSENTAN TUTEUR®**:

- Si es alérgico a Bosentan o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 7).
- 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 **BOSENTAN TUTEUR®**".
- 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 TUTEUR®**.

#### Análisis de sangre que su médico le hará durante el tratamiento

Durante el tratamiento con **BOSENTAN TUTEUR®** su médico le programará análisis de sangre regulares para controlar los cambios en su función hepática y en el nivel de hemoglobina.

Es importante que se realice controles sanguíneos regulares mientras esté tomando **BOSENTAN TUTEUR®**.

#### Análisis de sangre para función hepática

Estos análisis se deben realizar mensualmente durante toda la duración del tratamiento con **BOSENTAN TUTEUR®**. Después de un aumento de la dosis se debe 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 TUTEUR®** pueden presentar anemia.

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



**BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
Comprimidos recubiertos

#### Niños y adolescentes

Solo hay experiencia clínica limitada en niños por debajo de los 2 años de edad con Hipertensión Arterial Pulmonar. **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>** no está recomendado en pacientes pediátricos con Esclerosis Sistémica con alteración digital ulcerosa activa (ver también sección 3).

#### Toma de **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>** 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 TUTEUR<sup>®</sup>**.
- Sirolimus o tacrolimus, que son medicamentos administrados después de los trasplantes, y no está recomendado administrar junto con **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**.
- Glibenclamida (medicamento para la diabetes), rifampicina (medicamento para la tuberculosis), fluconazol (medicamento contra las infecciones fúngicas) o nevirapina (medicamento para el VIH) ya que no está recomendado administrar estos medicamentos junto con **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**.
- Otros medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH, que administrados junto con **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>** pueden requerir un control especial.
- Anticonceptivos orales, que no son efectivos como único método anticonceptivo cuando se está en tratamiento con **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**. Su doctor y/o ginecólogo establecerá el método anticonceptivo que sea apropiado para usted.

#### Conducción y uso de máquinas

**BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>** no tiene influencia o ésta es insignificante sobre la conducción y uso de máquinas. Sin embargo, **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>** puede inducir hipotensión (disminución de la presión sanguínea) que puede causar mareos y afectar la capacidad de conducción y uso de máquinas. Por consiguiente, si se siente mareado mientras está en tratamiento con **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**, no conduzca o maneje herramientas o maquinaria.

#### Mujeres en edad fértil

NO tome **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>** si está embarazada o planea quedar embarazada.

#### Pruebas de embarazo

**BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>** 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 TUTEUR<sup>®</sup>**, y regularmente cuando esté tomando **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**.

#### Anticonceptivos

Si es posible que pueda quedar embarazada, utilice un método anticonceptivo fiable (anticoncepción) mientras esté tomando **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**. Su médico o ginecólogo le aconsejarán sobre métodos anticonceptivos fiables mientras tome **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**. Dado que **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>** 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). Se recomienda realizar una prueba de embarazo mensual mientras esté tomando **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>** y esté en edad fértil.



**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
Comprimidos recubiertos

Informe a su médico inmediatamente si queda embarazada mientras está tomando **BOSENTAN TUTEUR®**, o planea quedar 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 TUTEUR®** ya que no se conoce si este medicamento pasa a la leche materna.

**Fertilidad**

Los estudios de fertilidad en animales no demostraron efectos en los valores del espermatozoides, ni en la fertilidad.

**3. ¿Cómo tomar **BOSENTAN TUTEUR®**?**

El tratamiento con **BOSENTAN TUTEUR®** 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.

**BOSENTAN TUTEUR® con alimentos y bebida**

**BOSENTAN TUTEUR®** puede administrarse con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos deben tomarse con agua.

**Cómo tomar **BOSENTAN TUTEUR®****

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

**Si toma más **BOSENTAN TUTEUR®** del que debe**

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

**Si olvidó tomar **BOSENTAN TUTEUR®****

Si olvidó tomar **BOSENTAN TUTEUR®**, 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 TUTEUR®****

Si interrumpe repentinamente el tratamiento con **BOSENTAN TUTEUR®**, sus síntomas pueden empeorar. No deje de tomar **BOSENTAN TUTEUR®** 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. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **BOSENTAN TUTEUR®**?**

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





**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
Comprimidos recubiertos

Los efectos adversos más graves con BOSENTAN TUTEUR® 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 TUTEUR®** (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
- Vómitos
- Fiebre
- Dolor en el estómago
- Ictericia (color amarillento de piel o del blanco en los ojos)
- Orina de color oscuro
- Picazón de 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, picazón y erupción cutánea)
- Reflujo gastroesofágico (acidez)
- Diarrea
- Síncope (desmayo)
- Palpitaciones (latidos cardíacos rápidos o irregulares)
- Presión arterial baja

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

- Trombocitopenia (descenso del número de plaquetas en sangre)
- Neutropenia/leucopenia (descenso del número de glóbulos blancos de la sangre)
- Pruebas de función hepática elevadas con hepatitis (inflamación del hígado) y/o ictericia (color amarillo de la piel o del blanco de los ojos)

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

- Anafilaxia (reacción alérgica generalizada), angioedema (hinchazón, con más frecuencia alrededor de los ojos, labios, lengua o garganta)
- Cirrosis del hígado, falla hepática (alteración grave de la función del hígado)



**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

**Efectos adversos en niños y adolescentes**

Los efectos adversos que han sido observados en niños tratados con **BOSENTAN TUTEUR®** son los mismos que en los adultos.

**Comunicación de efectos adversos:**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, 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. Sobredosificación con BOSENTAN TUTEUR®**

En caso de sobredosis o ingesta accidental, concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

**6. Conservación de BOSENTAN TUTEUR®**

**BOSENTAN TUTEUR®** debe ser almacenado en su envase original a temperaturas menores a 25°C.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la caja y en el blíster. La fecha del vencimiento es el último día del mes que se indica.

**7. Información adicional de BOSENTAN TUTEUR®**

**Composición**

El principio activo es Bosentan. Cada comprimido recubierto contiene 62,5 mg ó 125 mg de Bosentan (como monohidrato).

**Los demás componentes** son almidón de maíz, almidón pregelatinizado, povidona, dióxido de silicio coloidal, estearil fumarato de sodio, behenato de glicerilo, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y óxido de hierro amarillo.

**Presentación**

**BOSENTAN TUTEUR®** se presenta en envases conteniendo 60 ó 120 comprimidos recubiertos.

***Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur:  
011-5787-2222, interno 273, email: [infofvq@tuteur.com.ar](mailto:infofvq@tuteur.com.ar)  
o 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***



**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.  
30589864642



CASTAGNA Edgardo Dario  
Apoderado y Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
30-58986464-2



**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
Comprimidos recubiertos

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**BOSENTAN TUTEUR®**  
**BOSENTAN 62,5 mg y 125 mg**  
Comprimidos Recubiertos

Industria argentina

Venta bajo receta

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de **BOSENTAN TUTEUR® 62,5 mg** contiene:

Bosentan (como monohidrato) 62,5 mg, Almidón de maíz, Almidón pregelatinizado, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearil fumarato de sodio, Dibehenato de glicerilo, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido recubierto de **BOSENTAN TUTEUR® 125 mg** contiene:

Bosentan (como monohidrato) 125,0 mg, Almidón de maíz, Almidón pregelatinizado, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearil fumarato de sodio, Dibehenato de Glicerilo, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Óxido de hierro amarillo.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antihipertensivo pulmonar.

Código ATC: C02KX01.

**INDICACIONES**

**BOSENTAN TUTEUR®** está indicado para el tratamiento de 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:

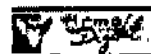
- Hipertensión Arterial Pulmonar primaria (idiopática y hereditaria)
- Hipertensión Arterial Pulmonar secundaria a la esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa
- Hipertensión Arterial Pulmonar asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos y fisiología de Eisenmenger

También se han observado mejorías en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar de clase funcional II de la OMS (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

**BOSENTAN TUTEUR®** también está indicado para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con Esclerosis Sistémica con alteración digital ulcerosa activa (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

Mecanismo de acción





**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

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

La endotelina-1 (ET-1), una neurohormona, es uno de los vasoconstrictores más potentes conocidos, y también induce fibrosis, proliferación celular, hipertrofia cardíaca y remodelación, siendo además proinflamatoria. Estos efectos están mediados por la unión de la endotelina a los receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub> 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 endotelina, las concentraciones elevadas de ET-1 están en estrecha correlación con la gravedad y el pronóstico de estas enfermedades.

Bosentan compite con la unión de la ET-1 y otros péptidos ET, a ambos receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>, con una afinidad ligeramente superior por los receptores ET<sub>A</sub> (K<sub>i</sub> = 4,1–43 nanomolar) que por los receptores ET<sub>B</sub> (K<sub>i</sub> = 38–730 nanomolar). Bosentan es un antagonista específico de los receptores ET y no se une a otros receptores.

#### Eficacia clínica

##### *Eficacia en pacientes adultos con Hipertensión Arterial Pulmonar*

Se han realizado dos estudios multicéntricos, randomizados, doble ciego, controlados con placebo en 32 y 213 pacientes adultos en clase funcional III-IV de la OMS para la Hipertensión Arterial Pulmonar (hipertensión pulmonar primaria o hipertensión pulmonar secundaria principalmente a esclerodermia), respectivamente. Después de 4 semanas de tratamiento con 62,5 mg de Bosentan dos veces al día, las dosis de mantenimiento estudiadas fueron de 125 mg dos veces al día en el primer estudio y 125 mg dos veces al día o 250 mg dos veces al día en el otro estudio.

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

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

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



**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
Comprimidos recubiertos

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

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

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

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, 185 pacientes con HAP de clase funcional II de la OMS (con media basal en el TM6M de 435 metros) recibieron Bosentan 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas seguido de 125 mg dos veces al día ( $n=93$ ), o placebo ( $n=92$ ) durante 6 meses. Los pacientes reclutados eran naïve para el tratamiento de HAP ( $n=156$ ) o estaban recibiendo una dosis estable de sildenafil ( $n=29$ ). Las variables coprimarias fueron el porcentaje de cambio respecto al valor basal en las resistencias vasculares pulmonares (RVP) y el cambio respecto al valor basal en la distancia recorrida en el TM6M al 6º mes versus placebo. La siguiente tabla refleja el protocolo de análisis preespecificado.

	RVP (dinas.sec/cm <sup>5</sup> )		Distancia TM6M (m)	
	Placebo (n=88)	Bosentan (n=80)	Placebo (n=91)	Bosentan (n=86)
<b>Basal (BL); media (DE)</b>	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
<b>Cambio respecto BL; media (DE)</b>	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
<b>Efecto del tratamiento</b>	-22.6%		19	
<b>IC 95%</b>	-34; -10		-4; 42	
<b>Valor de p</b>	< 0,0001		0,0758	

RVP: Resistencias vasculares pulmonares

El tratamiento con Bosentan se asoció con una reducción de la tasa de deterioro clínico, definida como una variable combinada de progresión sintomática, hospitalización por HAP y muerte, comparada con placebo (reducción proporcional del riesgo 77%, IC 95% 20%-94%,  $p = 0,0114$ ). El efecto del tratamiento fue observado mediante la mejoría del componente de progresión sintomática. Hubo una hospitalización relacionada con el empeoramiento de la HAP en el grupo de Bosentan y tres hospitalizaciones en el grupo placebo. Solo se registró un fallecimiento en cada



**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
Cómprimidos recubiertos

grupo de tratamiento durante el período del estudio a doble ciego de 6 meses, no pudiéndose por lo tanto llegar a ninguna conclusión sobre la supervivencia.

Se obtuvieron datos a largo plazo en la totalidad de los 173 pacientes que fueron tratados con Bosentan en la fase controlada y/o que fueron cambiados de placebo a Bosentan en la fase de extensión abierta de un estudio. La exposición media al tratamiento con Bosentan fue de  $3,6 \pm 1,8$  años (llegando a los 6,1 años), con el 73% de los pacientes tratados durante al menos 3 años y el 62% al menos 4 años. En la fase de extensión abierta los pacientes podían recibir tratamiento adicional para la HAP si era necesario. La mayoría de los pacientes presentaban Hipertensión Arterial Pulmonar idiopática o hereditaria (61%). En conjunto, el 78% de los pacientes se mantuvieron en clase funcional II de la OMS. Los estimados Kaplan-Meier de supervivencia fueron de 90% y 85% a los 3 y 4 años de iniciado el tratamiento, respectivamente. En los mismos puntos temporales, el 88% y el 79% de los pacientes no habían presentado deterioro de la HAP (definido como muerte por cualquier causa, trasplante pulmonar, septostomía auricular o inicio de tratamiento con prostanoide intravenoso o subcutáneo). Se desconoce la contribución relativa del tratamiento previo con placebo durante la fase de doble ciego, así como la de otros tratamientos durante el período de extensión abierta.

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

En un ensayo abierto, no controlado, en 16 pacientes con HAP asociada a infección por VIH en clase funcional III de la OMS, los pacientes fueron tratados con Bosentan 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, seguido de 125 mg dos veces al día durante las 12 semanas siguientes. Después de 16 semanas de tratamiento se observaron mejorías significativas respecto a la situación basal en la capacidad de ejercicio: el aumento medio de la distancia en la prueba de la marcha de 6 minutos fue de + 91,4 metros con respecto a los 332,6 metros basales de promedio ( $p < 0,001$ ). No se pueden extraer conclusiones definitivas en relación a los efectos de Bosentan sobre la eficacia de los fármacos antirretrovirales (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

No se han realizado ensayos para demostrar los efectos favorables del tratamiento con Bosentan sobre la supervivencia. No obstante, se ha hecho un seguimiento del estado de la totalidad de los 235 pacientes que fueron tratados con Bosentan en los dos estudios pivotaes controlados con placebo y/o sus dos extensiones, sin tratamiento control, en fase abierta. La duración media de la exposición a Bosentan fue de  $1,9 \pm 0,7$  años (min: 0,1 años; max: 3,3 años) y la media de seguimiento fue de  $2,0 \pm 0,6$  años. La mayoría de los pacientes estaban diagnosticados de Hipertensión Pulmonar Primaria (72%) y se incluían en la clase funcional III de la OMS (84%). En el



**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
Comprimidos recubiertos

conjunto global de esta población, la supervivencia estimada según el método de Kaplan-Meier fue del 93% y 84% para el primer y segundo año desde el inicio del tratamiento con Bosentan, respectivamente. Las estimaciones de supervivencia fueron inferiores en el subgrupo de pacientes con HAP secundaria a esclerosis sistémica. El inicio de tratamiento con epoprostenol puede haber influido en las estimaciones de 43/235 pacientes.

*Ensayo en niños con Hipertensión Arterial Pulmonar*

Se ha realizado un ensayo en niños con Hipertensión Pulmonar. Bosentan, comprimidos recubiertos fue evaluado en un ensayo abierto, no controlado, en 19 pacientes pediátricos con Hipertensión Arterial Pulmonar (Hipertensión Pulmonar Primaria en 10 pacientes, e Hipertensión Arterial Pulmonar relacionada a cardiopatía congénita en 9). Este estudio se diseñó principalmente como un estudio farmacocinético (ver **FARMACOCINÉTICA**). Los pacientes fueron divididos en tres grupos de dosis de acuerdo con tres grupos de pesos corporales y recibieron tratamiento durante 12 semanas. La mitad de los pacientes asignados a cada grupo estaba recibiendo ya epoprostenol por vía intravenosa, esta dosis de epoprostenol se mantuvo constante durante todo el estudio. Las edades estaban comprendidas entre 3 y 15 años. En el período basal, los pacientes se hallaban en clase funcional II (n = 15; 79%) o III (n = 4; 21%) de la OMS.

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

*Tratamiento combinado con epoprostenol*

La combinación de Bosentan y epoprostenol ha sido investigada en dos ensayos: Un estudio fue aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, en grupos paralelos, en el que se comparó Bosentan con placebo en 33 pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar grave que estaban recibiendo tratamiento con epoprostenol; el otro fue un estudio abierto, no controlado en el que 10 de los 19 pacientes pediátricos recibieron tratamiento concomitante con Bosentan y epoprostenol durante las 12 semanas del estudio. El perfil de seguridad de la combinación no difirió del esperado para cada uno de los fármacos por separado, siendo la combinación bien tolerada tanto en niños como en adultos. No se ha demostrado el beneficio clínico de la combinación.

*Esclerosis Sistémica con afectación digital ulcerosa activa*

Se han realizado dos ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 122 y 190 pacientes adultos con Esclerosis Sistémica con afectación digital ulcerosa activa (tanto úlceras digitales activas como antecedentes de úlceras digitales en el último año), respectivamente. En el segundo estudio, los pacientes debían de tener al menos una úlcera digital de reciente aparición, y entre los dos ensayos un 85% de los pacientes tenían afectación digital ulcerosa activa en condiciones basales. Después de 4 semanas de tratamiento con Bosentan 62,5 mg dos veces al día, la dosis de mantenimiento en ambos ensayos clínicos fue de 125 mg dos veces al día. La duración del tratamiento doble ciego fue de 16 semanas en el primer estudio, y de 24 semanas en el segundo estudio.





**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

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

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

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

#### **FARMACOCINÉTICA**

La farmacocinética de Bosentan ha sido estudiada principalmente en sujetos sanos. Los datos, de carácter limitado, obtenidos en pacientes, demuestran que la exposición a Bosentan en pacientes adultos con Hipertensión Arterial Pulmonar es unas 2 veces superior a la observada en sujetos adultos sanos.

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

#### Absorción

En voluntarios sanos, la biodisponibilidad absoluta de Bosentan es aproximadamente del 50%, y no se ve afectada por los alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en un período de 3 a 5 horas.

#### Distribución

Bosentan se fija en gran medida a las proteínas plasmáticas (> 98%), principalmente a la albúmina. Bosentan no penetra en los eritrocitos.

Tras una dosis intravenosa de 250 mg se determinó un volumen de distribución ( $V_{ss}$ ) de unos 18 litros.

#### Biotransformación y eliminación

Después de una dosis intravenosa única de 250 mg, el clearance fue de 8,2 L/h. La vida media de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) es de 5,4 horas.

Después de la administración de dosis múltiples, las concentraciones plasmáticas de Bosentan disminuyen gradualmente al 50%-65% de las observadas después de la administración de dosis



**BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

únicas. Esta disminución probablemente se debe 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 eliminado por excreción biliar después de su metabolismo hepático por las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C9 del citocromo P450. Menos del 3% de la dosis oral administrada se recupera en la orina.

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

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

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

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

En relación con el intervalo estudiado para cada variable, no se espera que la farmacocinética de Bosentan en adultos se vea influida de forma relevante por el sexo, peso corporal, raza o edad. No se dispone de datos farmacocinéticos en niños menores de 2 años.

#### *Niños*

La farmacocinética en dosis orales únicas y múltiples de Bosentan comprimidos recubiertos fue estudiada en pacientes pediátricos con Hipertensión Arterial Pulmonar cuya dosis se había ajustado de acuerdo con el peso corporal (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). La exposición a Bosentan disminuyó con el tiempo en concordancia con las conocidas propiedades auto-inductoras enzimáticas de Bosentan. Los valores medios de AUC (CV%) de Bosentan en pacientes pediátricos tratados con dosis de 31,25; 62,5 ó 125 mg dos veces al día fueron de 3496 (49), 5428 (79) y 6124 (27) ng·h/ml, respectivamente, y fueron menores que el valor de 8149 (47) ng·h/ml observado en pacientes adultos con Hipertensión Arterial Pulmonar que recibieron dosis de 125 mg dos veces al día. En el estado estacionario, la exposición sistémica en pacientes pediátricos con pesos entre 10 y 20 kg, 20 y 40 kg y más de 40 kg fue del 43%, 67% y 75% de la observada en pacientes adultos, respectivamente.

En un segundo estudio farmacocinético, 36 pacientes pediátricos con edades entre 2 y 11 años y HAP fueron tratados con 2 y 4 mg/kg dos veces al día con el comprimido dispersable. No se observó proporcionalidad de dosis. Las concentraciones plasmáticas de Bosentan en estado estacionario fueron similares a las dosis orales de 2 y 4 mg/kg. El AUC<sub>t</sub> fue de 3,577 ng·h/ml para 2 mg/kg dos veces al día y 3,371 ng·h/ml para 4 mg/kg dos veces al día. La exposición media a Bosentan en pacientes pediátricos fue casi la mitad de la exposición en pacientes adultos con la dosis de mantenimiento de 125 mg dos veces al día, aunque mostró un gran solapamiento con la exposición en adultos. En base a los hallazgos de los estudios, parece que la exposición a Bosentan alcanza una meseta a dosis inferiores en pacientes pediátricos que en adultos, y que las dosis superiores a 2 mg/kg dos veces al día no resultarán en una mayor exposición a Bosentan en pacientes pediátricos.



**BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Se desconocen las consecuencias de estos hallazgos, en relación con la hepatotoxicidad. El sexo y el uso concomitante de epoprostenol intravenoso no tuvieron un efecto significativo sobre la farmacocinética de Bosentan.

*Insuficiencia hepática*

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

El impacto de insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de Bosentan y de su principal metabolito Ro 48-5033 ha sido investigado en un estudio en el que se incluyeron 5 pacientes con Hipertensión Pulmonar asociada a hipertensión portal e insuficiencia hepática clase B de Child-Pugh y 3 pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar por otras causas con función hepática normal. En los pacientes con insuficiencia hepática clase B de Child-Pugh, el AUC media (IC 95%) de Bosentan en el estado estacionario fue de 360 (212-613) ng.h/ml, es decir, 4,7 veces superior, y el AUC media (IC 95%) del metabolito activo Ro 48-5033 fue de 106 (58,4-192) ng.h/ml, es decir, 12,4 veces superior, que en pacientes con función hepática normal (Bosentan: media [IC 95%] AUC: 76,1 [9,07-638] ng.h/ml; Ro 48-5033: media [IC 95%] AUC 8,57 [1,28-57,2] ng.h/ml). Aunque el número de pacientes fue limitado y la variabilidad elevada, estos datos indican un marcado incremento de la exposición a Bosentan y a su principal metabolito Ro 48-5033 en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh).

No se ha estudiado la farmacocinética de Bosentan en pacientes con insuficiencia hepática clase C de Child-Pugh. Bosentan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave, es decir clase B o C de Child-Pugh (ver **CONTRAINDICACIONES**).

*Insuficiencia renal*

En pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 15–30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Bosentan disminuyeron en aproximadamente un 10%. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de Bosentan fueron aproximadamente dos veces superiores en estos pacientes en comparación con los valores en voluntarios con función renal normal. No se requiere de ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se tiene experiencia clínica específica en pacientes sometidos a diálisis. Dadas las propiedades fisicoquímicas y el alto nivel de fijación a proteínas, no se espera que Bosentan sea eliminado de la circulación de forma significativa mediante diálisis (ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Datos preclínicos sobre seguridad

Un estudio de carcinogénesis a 2 años en ratones mostró una mayor incidencia combinada de carcinomas y adenomas hepatocelulares en machos, pero no en hembras, a concentraciones plasmáticas entre 2 a 4 veces las concentraciones plasmáticas alcanzadas a dosis terapéuticas en el ser humano. En ratas, la administración oral de Bosentan durante 2 años produjo un pequeño aumento significativo en la incidencia combinada de carcinomas y adenomas de células foliculares de tiroides en machos, pero no en hembras, a concentraciones plasmáticas de entre 9 a 14 veces las concentraciones plasmáticas alcanzadas a dosis terapéuticas en el ser humano. Las pruebas de genotoxicidad con Bosentan fueron negativas. En ratas, se observó evidencia de discretas



**BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
Comprimidos recubiertos

alteraciones hormonales tiroideas inducidas por Bosentan. Sin embargo, no hubo evidencia de que Bosentan afectara la función tiroidea (tiroxina, TSH) en el ser humano.

Se desconoce el efecto de Bosentan sobre la función mitocondrial.

Bosentan ha demostrado ser teratógeno en ratas a niveles plasmáticos superiores a 1,5 veces las concentraciones plasmáticas alcanzadas a las dosis terapéuticas en humanos. Los efectos teratógenos, entre los que se incluyen malformaciones de cabeza, cara y grandes vasos, fueron dosis-dependientes. La similitud del patrón de malformaciones observadas con otros antagonistas de los receptores de la ET, así como en ratones carentes de ET indica un efecto de clase. Deberán adoptarse las precauciones adecuadas en mujeres en edad fértil (ver **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

En estudios de fertilidad en ratas macho y hembra a concentraciones plasmáticas entre 21 y 43 veces, respectivamente, las esperadas a dosis terapéuticas en humanos, no se observaron efectos en el recuento, movilidad y viabilidad de los espermatozoides, ni sobre el apareamiento o fertilidad, así como tampoco se observaron efectos adversos en el desarrollo del embrión previo a la implantación o sobre la implantación.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Modo de administración**

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

#### *Adultos*

En pacientes adultos, el tratamiento con **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>** 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 el reinicio de **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**, después de la interrupción del tratamiento (ver **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

#### *Población pediátrica*

En niños, no se ha definido la dosis de mantenimiento óptima en estudios controlados. No obstante, los datos farmacocinéticos pediátricos han mostrado que las concentraciones plasmáticas de Bosentan en niños fueron, de media, inferiores que en pacientes adultos y no aumentaron al elevar la dosis de **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>** por encima de los 2 mg/kg de peso corporal dos veces al día (ver **FARMACOCINÉTICA**). En base a estos resultados farmacocinéticos, es poco probable que una dosis superior sea más eficaz, y no se puede excluir formalmente el aumento de la tasa de reacciones adversas en niños si se aumenta la dosis. Por consiguiente, cuando se utiliza en niños a partir de los 2 años de edad, la dosis recomendada inicial y de mantenimiento es de 2 mg/kg por la mañana y por la noche. No se ha realizado ningún ensayo clínico para comparar la relación eficacia/seguridad de 2 mg/kg a 4 mg/kg de peso corporal dos veces al día en niños. Sólo hay experiencia clínica limitada en pacientes pediátricos por debajo de los 2 años.



**BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
Comprimidos recubiertos

*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 **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>** durante al menos 8 semanas (por lo menos cuatro semanas con dosis de mantenimiento), debe considerarse el empleo de tratamientos alternativos. No obstante, algunos pacientes que no respondan al tratamiento con **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>** 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 a la terapia con **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>** (es decir, después de varios meses de tratamiento), el tratamiento deberá ser reevaluado. Ciertos pacientes que no responden bien a 125 mg de **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>** 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 (ver **ADVERTENCIAS** y **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

*Interrupción del tratamiento*

La experiencia en relación con la interrupción brusca de **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>** es limitada en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar. 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 período de interrupción.

Si se decide retirar el tratamiento con **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**, 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 **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>** 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 el reinicio de **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**, después de la interrupción del tratamiento (ver **ADVERTENCIAS**).

La experiencia en ensayos clínicos controlados para esta indicación se limita a 6 meses (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

La respuesta al tratamiento y la necesidad de terapia continuada deberá ser reevaluada regularmente. Deberá realizarse una adecuada evaluación de la relación beneficio/riesgo, teniendo en cuenta la toxicidad hepática de Bosentan (ver **ADVERTENCIAS** y **REACCIONES ADVERSAS**).

*Población pediátrica*

No hay datos sobre la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años. No hay datos farmacocinéticos disponibles para **BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>** en niños con esta enfermedad.

Poblaciones especiales



**BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
Comprimidos recubiertos

*Pacientes con insuficiencia hepática*

**BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>** está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver **CONTRAINDICACIONES**, **ADVERTENCIAS** y **FARMACOCINÉTICA**). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) (ver **FARMACOCINÉTICA**).

*Pacientes con insuficiencia renal*

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

*Población de 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 (ver **FARMACOCINÉTICA**)
- Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad (ver **ADVERTENCIAS**)
- Empleo concomitante de ciclosporina A (ver **PRECAUCIONES**)
- Embarazo (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**)
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**)

**ADVERTENCIAS**

La eficacia de Bosentan no ha sido establecida en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar grave. Deberá considerarse el cambio a un tratamiento que esté recomendado en la fase grave de la enfermedad (ej., epoprostenol) si empeora la condición clínica (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

No se ha establecido el balance beneficio /riesgo de Bosentan en pacientes en clase funcional I de la OMS para la Hipertensión Arterial Pulmonar.

El tratamiento con Bosentan sólo deberá iniciarse si la presión arterial sistólica sistémica es superior a 85 mmHg.

No se ha observado que Bosentan posea un efecto beneficioso en la curación de las úlceras digitales existentes.

**Función hepática**

La elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa (AST y/o ALT), asociada con Bosentan, es dosis-dependiente. Los cambios en las enzimas hepáticas se producen generalmente durante las primeras 26 primeras semanas del tratamiento (ver **REACCIONES ADVERSAS**) aunque también podrían presentarse más tarde. Dicha elevación puede deberse en parte a la inhibición competitiva de la eliminación de las



**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

sales biliares de los hepatocitos, aunque otros mecanismos, que no han sido claramente establecidos, estén probablemente también involucrados en la aparición de esta alteración de la función hepática. No se descartan la acumulación de Bosentan en los hepatocitos, con la consiguiente citólisis que puede provocar daño hepático grave, o un mecanismo inmunológico. Aunque los datos son limitados, el riesgo de alteraciones de la función hepática también puede aumentar cuando se administran simultáneamente medicamentos que inhiban la bomba exportadora de sales biliares, p.ej., rifampicina, glibenclamida y ciclosporina A (ver **CONTRAINDICACIONES** y **PRECAUCIONES**).

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

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

**Valores ALT/AST**

**> 3 y ≤ 5 × ULN**

**Recomendaciones para el tratamiento y monitoreo**

El resultado debe confirmarse mediante un segundo análisis. Si se confirma, se debe decidir caso a caso si continuar Bosentan, posiblemente a una dosis reducida, o suspender la administración de Bosentan (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). El control de los valores de las aminotransferasas debe continuar por lo menos cada 2 semanas. Si los valores de las aminotransferasas regresan a los valores previos al tratamiento, se debe considerar si continuar o reiniciar el tratamiento con Bosentan, según las condiciones descritas más abajo.

**> 5 y ≤ 8 × ULN**

El resultado debe confirmarse mediante un segundo análisis. Si se confirma, se debe interrumpir el tratamiento, y controlar los valores de las aminotransferasas por lo menos cada 2 semanas. Si los valores de las aminotransferasas regresan a los valores previos al tratamiento, se debe considerar el reinicio del tratamiento con Bosentan, según las condiciones descritas más abajo.

**> 8 × ULN**

Deberá interrumpirse el tratamiento y no se considerará el reinicio de Bosentan.

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

**Reinicio del tratamiento**

El reinicio del tratamiento con Bosentan sólo deberá considerarse si los posibles beneficios del tratamiento con Bosentan superan los riesgos potenciales y si los niveles de las aminotransferasas hepáticas están dentro de los valores previos al tratamiento. Se recomienda pedir consejo a un hepatólogo. Cuando se reinicie el tratamiento se seguirán las instrucciones detalladas en **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**. Los valores de las aminotransferasas hepáticas deben volver a determinarse en los primeros 3 días tras el reinicio, de nuevo transcurridas otras 2 semanas, y siguiendo las recomendaciones anteriores a partir de entonces.



**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

ULN: Límite superior de la normalidad, por sus siglas en inglés.

Concentración de hemoglobina

El tratamiento con Bosentan se ha asociado a una reducción dosis dependiente en la concentración de hemoglobina (ver **REACCIONES ADVERSAS**). 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 período poscomercialización, se han notificado casos de anemia que han requerido transfusión de glóbulos rojos (ver **REACCIONES ADVERSAS**)

Mujeres en edad fértil

Debido al posible fallo de los tratamientos anticonceptivos hormonales durante el tratamiento con 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.

Para más información ver **PRECAUCIONES**.

Enfermedad pulmonar venoclusiva

Se han comunicado casos de edema pulmonar asociados al uso de vasodilatadores (principalmente prostaciclina) en pacientes con enfermedad venoclusiva pulmonar. Por lo tanto, se deberá valorar la posibilidad de que exista enfermedad venoclusiva pulmonar asociada en aquellos pacientes con HAP que presenten signos de edema pulmonar durante el tratamiento con Bosentan. Durante el período poscomercialización se han notificado, de forma infrecuente, algunos casos de edema pulmonar en pacientes tratados con Bosentan en los que se sospechó la existencia de enfermedad venoclusiva pulmonar.

Uso en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar y fallo ventricular izquierdo concomitante

No se ha realizado ningún ensayo específico en pacientes con Hipertensión Pulmonar y disfunción ventricular izquierda. Sin embargo, en un ensayo clínico controlado con placebo, se trataron a 1611 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) grave (804 con Bosentan y 807 con placebo) durante una media de 1,5 años. En este ensayo se observó un aumento de la incidencia de hospitalización, debida a ICC, durante las primeras 4–8 semanas de tratamiento con Bosentan, que pudo deberse a retención de líquidos. En este ensayo, la retención de líquidos se manifestó en un aumento precoz de peso, así como en un descenso de la concentración de hemoglobina y una elevada incidencia de edema en las extremidades inferiores. Al final del ensayo, no se observó





**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
Comprimidos recubiertos

ninguna diferencia en el total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, ni en cuanto a mortalidad, entre los pacientes tratados con Bosentan y los tratados con placebo. Por lo tanto, 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 éstos. 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

La experiencia de ensayos clínicos con Bosentan en pacientes con HAP asociada a infección por el VIH que recibían tratamiento con fármacos antirretrovirales es limitada (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). Un estudio de interacción entre Bosentan y lopinavir + ritonavir en individuos sanos mostró un aumento de la concentración plasmática de Bosentan, con máximos niveles durante los primeros 4 días de tratamiento (ver **PRECAUCIONES**). 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 a largo plazo un aumento del riesgo de toxicidad hepática y acontecimientos adversos 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 (ver **PRECAUCIONES**), que podrían afectar a la eficacia del tratamiento antirretroviral, deberá también monitorearse cuidadosamente la infección por VIH en estos pacientes.

Hipertensión Pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Se evaluó la seguridad y tolerabilidad de Bosentan en un estudio exploratorio, no controlado, de 12 semanas de duración, en 11 pacientes con Hipertensión Pulmonar Secundaria a EPOC grave (estadio III de la clasificación GOLD). Se observó un aumento en la ventilación minuto y un descenso en la saturación de oxígeno, siendo el acontecimiento adverso más frecuente la disnea, que desaparecía tras discontinuar Bosentan.

**PRECAUCIONES**

**Interacción con otros medicamentos**

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

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



**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

*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:* Está contraindicada la administración concomitante de Bosentan y ciclosporina A (un inhibidor de la calcineurina) (ver **CONTRAINDICACIONES**). 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 glibenclamida como 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 e hierba de San Juan (hipérico), aunque se prevé que su administración concomitante induzca una



**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
Comprimidos recubiertos

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 debe a la inhibición, producida por ritonavir, sobre la captación mediada por proteína en el hepatocito y sobre el CYP3A4, con la consiguiente reducción del clearance 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 (ver **ADVERTENCIAS**)

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

*Anticonceptivos hormonales:* 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 (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**).

*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 Hipertensión Arterial Pulmonar, no produjo cambios clínicos relevantes en el INR (Cociente Normalizado Internacional) o en las dosis de warfarina (valores basales versus finales en los estudios clínicos). 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



**BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
Comprimidos recubiertos

valores del INR, especialmente durante la introducción de Bosentan y el período de incremento de dosis.

*Simvastatina:* La administración simultánea de 125 mg de Bosentan, dos veces al día, durante 5 días redujo las concentraciones plasmáticas de simvastatina (un sustrato del CYP3A4) y de su metabolito activo, el  $\beta$ -hidroxiácido, en un 34% y 46%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de Bosentan no se vieron afectadas por la administración concomitante de simvastatina. Debe considerarse 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 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 (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

*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.

*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 glicoproteína P. Es poco probable que esta interacción tenga relevancia clínica.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductora (teratogénesis, embriotoxicidad; ver **Datos preclínicos de seguridad**). 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 (ver **CONTRAINDICACIONES**).

#### Mujeres en edad fértil



**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

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 (ver **PRECAUCIONES**). 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

Los estudios de fertilidad en ratas no demostraron efectos en los valores del esperma, ni en la fertilidad (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA, Datos preclínicos sobre seguridad**).

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios específicos para evaluar el efecto directo de Bosentan sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, Bosentan puede inducir hipotensión, con síntomas de mareo o síncope, que podría afectar a la capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS**

En 20 ensayos controlados frente a placebo, realizados en diversas indicaciones terapéuticas, se trató a un total de 2486 pacientes con Bosentan a dosis diarias entre 100 mg y 2000 mg y a 1838 pacientes con placebo. La duración media del tratamiento fue de 45 semanas. Las reacciones adversas fueron definidas como eventos que ocurren en al menos el 1% de los pacientes con Bosentan y con una frecuencia de al menos un 0,5% más que con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (11,5%), edema/retención de líquidos (13,2%), trastornos de la función hepática (10,9%) y anemia/disminución de la hemoglobina (9,9%).

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

Las reacciones adversas observadas en 20 ensayos controlados con placebo y la experiencia de posmarketing con Bosentan, se clasifican según su frecuencia, de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ); desconocidas (la frecuencia no puede ser estimada de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente



**BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
Comprimidos recubiertos

de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las reacciones adversas entre los datos globales y las indicaciones aprobadas.

Sistema de Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia, descenso de la hemoglobina (Ver <b>ADVERTENCIAS</b> )
	Desconocida <sup>1</sup>	Anemia o descenso de la hemoglobina que requirió transfusión de hematíes
	Poco frecuentes	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad (incluida dermatitis, prurito y erupción cutánea) <sup>2</sup>
	Raras	Anafilaxis y/o angioedema
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea <sup>3</sup>
	Frecuentes	Síncope <sup>4</sup>
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones <sup>4</sup>
Trastornos vasculares	Frecuentes	Rubor facial, hipotensión <sup>4</sup>
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Enfermedad por reflujo gastroesofágico, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Prueba anormal de función hepática (ver <b>ADVERTENCIAS</b> )
	Poco frecuentes	Elevaciones de las aminotransferasas asociadas a hepatitis y/o ictericia (ver <b>ADVERTENCIAS</b> )
	Raras	Cirrosis hepática, insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema, Retención de líquidos <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Información derivada de la experiencia de posmarketing, la frecuencia basada en el modelo estadístico de datos de ensayos clínicos controlados con placebo.

<sup>2</sup> Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 9,9% de los pacientes con Bosentan y el 9,1 de los pacientes con placebo.

<sup>3</sup> Se notificó cefalea en el 11,5% de pacientes con Bosentan y en el 9,8% de los pacientes con placebo.

<sup>4</sup> Este tipo de reacciones también pueden ser debidas a una enfermedad subyacente.

<sup>5</sup> Se notificó edema o retención de líquidos en el 13,2% de los pacientes con Bosentan y en el 10,9% de los pacientes con placebo.

En el período poscomercialización se notificaron casos raros de cirrosis hepática inexplicada tras tratamiento prolongado con Bosentan en pacientes con múltiples comorbilidades y terapias con medicamentos. También se han notificado casos raros de insuficiencia hepática. Estos casos refuerzan la importancia de un cumplimiento estricto del programa de monitoreo mensual de la función hepática durante todo el tratamiento con Bosentan (ver **ADVERTENCIAS**).

#### Población pediátrica

*Estudios no controlados en pacientes pediátricos con HAP*



**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

El perfil de seguridad en esta población fue similar al observado en los ensayos pivotaes en pacientes adultos con HAP. En un estudio (n = 19, Bosentan 2 mg/kg dos veces al día; duración del tratamiento 12 semanas) las reacciones adversas más frecuentes fueron rubor facial (21%), cefalea y pruebas de función hepática anormales (16% cada uno). En otro estudio (n = 36, Bosentan 2 mg/kg dos veces al día durante 4 semanas seguido de 4 mg/kg dos veces al día; duración del tratamiento 12 semanas) las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones (33%) y el dolor/molestia abdominal (19%). No hubo casos de elevaciones de las enzimas hepáticas en este último estudio.

Alteraciones analíticas

*Alteraciones analíticas hepáticas*

Durante el desarrollo clínico, las elevaciones dosis-dependientes de las aminotransferasas hepáticas se produjeron generalmente en las 26 primeras semanas de tratamiento, por lo general se desarrollaron de manera paulatina y fueron en su mayoría asintomáticas. En el período poscomercialización, se han notificado casos raros de cirrosis hepática e insuficiencia hepática.

No está claro el mecanismo por el que aparece este efecto adverso. Estos aumentos en las aminotransferasas pueden revertir espontáneamente mientras se continúa el tratamiento con la dosis de mantenimiento de Bosentan, o después de reducir la dosis, aunque puede ser necesaria la interrupción o suspensión del tratamiento (ver **ADVERTENCIAS**).

En los 20 ensayos controlados con placebo se observaron elevaciones de los niveles de las aminotransferasas hepáticas de 3 veces el límite superior de la normalidad (ULN) en el 11,2% de los pacientes tratados con Bosentan, comparado con el 2,4% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron elevaciones  $\geq 8$  x ULN en el 3,6% de los pacientes tratados con Bosentan y el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Las elevaciones de las aminotransferasas se asociaron con elevación de la bilirrubina ( $\geq 2$  x ULN) sin evidencia de obstrucción biliar en el 0,2% (5 pacientes) con Bosentan y el 0,3% (6 pacientes) con placebo.

*Hemoglobina*

Se notificó un descenso medio en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g/dl desde el período basal hasta la finalización del estudio en el 8,0% de los pacientes tratados con Bosentan y del 3,9% en los tratados con placebo (ver **ADVERTENCIAS**).

**SOBREDOSIFICACIÓN**

Se ha administrado Bosentan en dosis única de hasta 2400 mg a voluntarios sanos y de hasta 2000 mg/día durante 2 meses a pacientes con otra enfermedad distinta a la Hipertensión Pulmonar. La reacción adversa más común fue cefalea de intensidad leve a moderada.

La sobredosis masiva puede provocar una hipotensión marcada que requerirá soporte cardiovascular activo. En el período poscomercialización se ha notificado la toma de una sobredosis de 10000 mg de Bosentan por un paciente adolescente varón. El paciente presentó síntomas de náuseas, vómitos, hipotensión, mareos, sudoración y visión borrosa, recuperándose completamente durante las primeras 24 horas con soporte de presión sanguínea. Nota: Bosentan no se elimina a través de la diálisis.



**BOSENTAN TUTEUR®**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
**Comprimidos recubiertos**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros Toxicológicos:

- Hospital de Pediatría R. Gutiérrez      Tel. 011-4962-2247/ 6666
- Hospital A. Posadas                      Tel. 011-4658-3001 al 20; 4658-7777; 4654-6648
- Hospital Juan A. Fernández            Tel. 011-4801-7767; 4808-2600/2650/2655

**CONSERVACIÓN**

Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 25°C.

**PRESENTACIÓN**

**BOSENTAN TUTEUR® 62,5 mg, comprimidos recubiertos:** Envases conteniendo 60 ó 120 comprimidos recubiertos.

**BOSENTAN TUTEUR® 125 mg, comprimidos recubiertos:** Envases conteniendo 60 ó 120 comprimidos recubiertos.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Elaborado en: Santa Rosa N° 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

CHIABLE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

FERRINI Jorgelina María De Los Ángeles  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.  
30589864642

CASTAGNA Edgardo Dario  
Apoderado y Co-Director Técnico  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
30-58986464-2

21





**BOSENTAN TUTEUR®**  
Bosentan 62,5 mg y 125 mg  
Comprimidos recubiertos

---

**PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO - BLÍSTER**

**TUTEUR**

**BOSENTAN 62,5 mg**

Lote:

Vto:



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia



**BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
Comprimidos recubiertos

**PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO – BLÍSTER**

**TUTEUR**

**BOSENTAN 125 mg**

Lote:

Vto:



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
Presidencia



**BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
Comprimidos recubiertos

**PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup> 62,5 mg x 120 comp. rec.**

**BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**

**BOSENTAN 62,5 mg**

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

120 comprimidos recubiertos

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene: Bosentan (como monohidrato) 62,5 mg  
Excipientes: Almidón de maíz, Almidón pregelatinizado, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearil fumarato de sodio, Dibehenato de glicerilo, Óxido de hierro amarillo, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco.

Conservar en su envase original a temperatura menor a 25°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica

**Elaborado en:** Santa Rosa N°3676, San Fernando, Provincia de



**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113  
Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



Vto:

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**  
Presidencia



**BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**  
**Bosentan 62,5 mg y 125 mg**  
Comprimidos recubiertos

**PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup> 125 mg x 60 comp. rec.**

**BOSENTAN TUTEUR<sup>®</sup>**

**BOSENTAN 125 mg**

Comprimidos Recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

60 comprimidos recubiertos

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene: Bosentan (como monohidrato) 125 mg  
Excipientes: Almidón de maíz, Almidón pregelatinizado, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Estearil fumarato de sodio, Dibehenato de glicerilo, Óxido de hierro amarillo, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco.

Conservar en su envase original a temperatura menor a 25°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Dirección Técnica:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica

**Elaborado en:** Santa Rosa N°3676, San Fernando, Provincia de



**CHIALE Carlos Alberto**  
CUIL 20120911113  
Argentina

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:



Vto:

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**  
Presidencia



4 de Julio de 2016

**DISPOSICIÓN N° 7008**

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

**CERTIFICADO N° 57979**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000164-15-2**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

BOSENTAN 62.5 mg COMO BOSENTAN MONOHIDRATO 64,541 mg - COMPRIMIDO  
RECUBIERTO

No Corresponde

BOSENTAN 125 mg COMO BOSENTAN MONOHIDRATO 129,082 mg - COMPRIMIDO  
RECUBIERTO

No Corresponde

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Caballeros 1492

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 869



SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelén  
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 30 DE JUNIO DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 7008

ANEXO

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

**CERTIFICADO N° 57979**

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: TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 9949

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: BOSENTAN TUTEUR

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)**

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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

BOSENTAN 125 mg COMO BOSENTAN MONOHIDRATO 129,082 mg

**Excipiente (s)**

ALMIDON DE MAIZ 19,668 mg NÚCLEO 1  
ALMIDON PREGELATINIZADO 12,5 mg NÚCLEO 1  
POVIDONA 5 mg NÚCLEO 1  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 1,25 mg NÚCLEO 1  
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1,25 mg NÚCLEO 1  
DIBEHENATO DE GLICERILO 1,25 mg NÚCLEO 1  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI Nº77492) 0,005 mg CUBIERTA 1  
ALCOHOL POLIVINILICO 2 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE TITANIO 1,25 mg CUBIERTA 1  
POLIETILENGLICOL 1 mg CUBIERTA 1  
TALCO 0,75 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: **BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Accesorios: **No corresponde**

Contenido por envase secundario: **ENVASE CONTENIENDO 60 Ó 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Presentaciones: **60, 120**

Período de vida útil: **24 MESES**

Forma de conservación: **Desde 10° C hasta 25° C**

Otras condiciones de conservación: **CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL FORMA RECONSTITUIDA**

Tiempo de conservación: **No corresponde**

Forma de conservación: **No corresponde**

Otras condiciones de conservación: **No corresponde**

Condición de expendio: **BAJO RECETA**

Código ATC: **C02KX01**

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

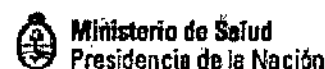
**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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





Acción terapéutica: ANTIHIPERTENSIVOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: BOSENTAN TUTEUR® está indicado para el tratamiento de 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. BOSENTAN TUTEUR® 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
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

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

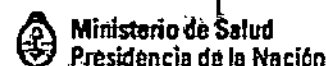
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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



TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	3643/15	AV. JUAN DE GARAY 842	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: BOSENTAN TUTEUR

Nombre Genérico (IFA/s): BOSENTAN

Concentración: 62,5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

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

**Excipiente (s)**

ALMIDON DE MAIZ 9,834 mg NÚCLEO 1  
ALMIDON PREGELATINIZADO 6,25 mg NÚCLEO 1  
POVIDONA 2,5 mg NÚCLEO 1  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 0,625 mg NÚCLEO 1  
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 0,625 mg NÚCLEO 1  
DIBEHENATO DE GLICERILO 0,625 mg NÚCLEO 1  
ALCOHOL POLIVINILICO 1 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE TITANIO 0,625 mg CUBIERTA 1  
POLIETILENGLICOL 0,5 mg CUBIERTA 1  
TALCO 0,375 mg CUBIERTA 1  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,0025 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: BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 60 Ó 120 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

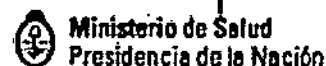
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161.  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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



Presentaciones: 60, 120

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 10° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C02KX01

Acción terapéutica: ANTIHIPERTENSIVOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: BOSENTAN TUTEUR® está indicado para el tratamiento de 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. BOSENTAN TUTEUR® también está indicado para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con Esclerosis Sistémica con alteración digital ulcerosa activa.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

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

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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

VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA
-----------------	---------	-----------------	-------------------------------	------------------------

**b) Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	3643/15	AV. JUAN DE GARAY 842	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA
VICROFER S.R.L.	6705/97	SANTA ROSA 3676	VICTORIA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000164-15-2

  
**firma**  
*Digital*

CHIALE Carlos  
CUIL 20120911

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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