



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2012 - Año de homenaje al doctor D MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° **5848**

BUENOS AIRES, **03 OCT 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002035-12-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

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

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

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



"2012 - Año de homenaje al doctor D MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5848

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

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

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

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

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

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



"2012 - Año de homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 5848

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

Por ello;

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

DISPONE:

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

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

J,



"2012 - Año de homenaje al doctor D MATEO BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 5848

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

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

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

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

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento



"2012 - Año de homenaje al doctor D MATEO BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **5848**

de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido,
archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-002035-12-0

DISPOSICIÓN Nº:

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

5848



"2012 - Año de homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL
inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

5848

Nombre comercial: BOSENTAN ORIENTAL FARMACEUTICA

Nombre/s genérico/s: BOSENTAN

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: 25 DE MAYO N° 59, GUALEGUAY, PROVINCIA DE
ENTRE RIOS - GARCIA DE COSSIO N° 6160/64, CIUDAD AUTONOMA DE
BUENOS AIRES.

o,

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre Comercial: BOSENTAN ORIENTAL FARMACEUTICA.

Clasificación ATC: C02KX01.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL
PULMONAR (HAP) PARA MEJORAR LA CAPACIDAD DE REALIZAR EJERCICIOS Y



"2012 - Año de homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

5848

LOS SINTOMAS EN PACIENTES CLASE FUNCIONAL III DE LA OSM. SE HA DEMOSTRADO EFICACIA EN: HAP PRIMARIA (IDIOPATICA Y HEREDITARIA). HAP SECUNDARIA A LA ESCLERODERMIA SIN ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL SIGNIFICATIVA. HAP ASOCIADA CON PROBLEMAS CONGENITOS SISTEMICO CON COMPONENTE PULMONAR Y/O LA FISILOGIA DE EISENMENGER. TAMBIEN ESTA INDICADO PARA REDUCIR EN NUMERO DE NUEVAS ULCERAS DIGITALES EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA Y ALTERACION DIGITAL ULCEROSA ACTIVA.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: POVIDONA 2.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 3.4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 6.609 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 6.25 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.425 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.0015 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.0024 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 0.6375 mg, BEHENATO DE GLICEROL 0.6375 mg, OPADRY BLANCO 2.4961 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

J

Juan



"2012 - Año de homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

5 8 4 8

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO. TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: BOSENTAN ORIENTAL FARMACEUTICA.

Clasificación ATC: C02KX01.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (HAP) PARA MEJORAR LA CAPACIDAD DE REALIZAR EJERCICIOS Y LOS SINTOMAS EN PACIENTES CLASE FUNCIONAL III DE LA OSM. SE HA DEMOSTRADO EFICACIA EN: HAP PRIMARIA (IDIOPATICA Y HEREDITARIA). HAP SECUNDARIA A LA ESCLERODERMIA SIN ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL SIGNIFICATIVA. HAP ASOCIADA CON PROBLEMAS CONGENITOS SISTEMICO CON COMPONENTE PULMONAR Y/O LA FISIOLOGIA DE EISENMENGER. TAMBIEN ESTA INDICADO PARA REDUCIR EN NUMERO DE NUEVAS ULCERAS DIGITALES EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA Y ALTERACION DIGITAL ULCEROSA ACTIVA.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: POVIDONA 5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 6.8 mg, CELULOSA

DM



"2012 - Año de homenaje al doctor D MANUEL BELGRANO"

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

MICROCRISTALINA 13.218 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 12.5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.85 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.003 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.005 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1.275 mg, BEHENATO DE GLICEROL 1.275 mg, OPADRY BLANCO 4.992 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

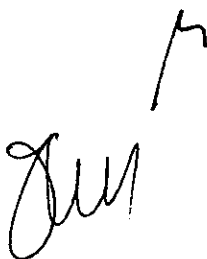
Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO. TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **5848**


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





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

"2012 - Año de homenaje al doctor D MAMUEL BELGRANO"

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

5848

**Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

8. PROYECTO DE PROSPECTO

BOSENTAN ORIENTAL FARMACÉUTICA

**BOSENTAN 62,5 y 125 mg
Comprimidos recubiertos**



5848

Industria Argentina

Venta Bajo Receta.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Bosentan Oriental Farmacéutica 62,5 mg, contiene:

Bosentan monohidrato (equivalentes a 64,5410 mg Bosentan 62,5 mg)	
Celulosa microcristalina	6,6090 mg
Almidón pregelatinizado	6,2500 mg
Povidona	2,5000 mg
Croscarmelosa sódica	3,4000 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,4250 mg
Estearil fumarato de sodio	0,6375 mg
Behenato de glicerilo	0,6375 mg
Opadry blanco	2,4961 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0024 mg
Óxido de hierro rojo	0,0016 mg

Bosentan Oriental Farmacéutica 125 mg, contiene:

Bosentan monohidrato (equivalentes a 129,0820 mg Bosentan 125 mg)	
Celulosa microcristalina	13,2180 mg
Almidón pregelatinizado	12,5000 mg
Povidona	5,0000 mg
Croscarmelosa sódica	6,8000 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,8500 mg
Estearil fumarato de sodio	1,2750 mg
Behenato de glicerilo	1,2750 mg
Opadry blanco	4,992 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0050 mg
Óxido de hierro rojo	0,0030 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA: ANTIHIPERTENSIVO PULMONAR

CÓDIGO ATC: C02KX01

INDICACIONES Y USO

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) para mejorar la capacidad de realizar ejercicios y los síntomas en pacientes con clase funcional III de la OMS.

Se ha demostrado eficacia en:

- HAP primaria (Idiopática y hereditaria)

HUGO A. PINOYRA
FARMACIA
INDUSTRIA ARGENTINA S.R.L.

Valeria E. Meli
Farm. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 15894
ORIENTAL FARMACEUTICA ICISA

- HAP secundaria a la esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa.
- HAP asociada con problemas congénitos sistémico con componente pulmonar y la fisiología de Eisenmenger.

Bosentan Oriental Farmacéutica también está indicado para reducir el número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica y alteración digital ulcerosa activa (ver Propiedades Farmacológicas).



5848

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Grupo farmacoterapéutico: Otros antihipertensivos, código ATC: C02KX01.

Mecanismo de acción:

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

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

Las concentraciones de ET-1 están elevadas en plasma y en tejido pulmonar en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar lo que sugiere un rol patógeno en esta enfermedad.

Las concentraciones de ET-1 en tejidos y plasma aumentan en varios trastornos cardiovasculares y enfermedades del tejido conectivo, como la hipertensión arterial pulmonar, esclerodermia, falla cardíaca aguda y crónica, isquemia miocárdica, hipertensión sistémica y aterosclerosis, lo que sugiere un papel patógeno de ET-1 en estas enfermedades. En la hipertensión arterial pulmonar y la insuficiencia cardíaca, en ausencia de antagonistas de los receptores de endotelina, la elevación de las concentraciones de ET-1 son fuertemente correlacionadas con la gravedad y el pronóstico de estas enfermedades.

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

Parámetros farmacocinéticos:

Distribución: La unión de Bosentan a las proteínas plasmáticas es > 98%. Se une principalmente a la albúmina. Bosentan no penetra en eritrocitos.

El volumen de distribución (Vss) es de aproximadamente 18 litros.

Metabolismo y Excreción: Después de una dosis intravenosa única de 250 mg, el aclaramiento fue de 8,2 L/h. La vida media de eliminación (t_{1/2}) es de 5,4 horas. Tras dosis múltiples, las concentraciones plasmáticas de Bosentan disminuyen gradualmente al 50% -65% de lo observado luego de administración única. Esta disminución probablemente se debe a la autoinducción enzimática del metabolismo hepático. Condiciones de estado estacionario se alcanzan en 3-5 días.

Bosentan es eliminado por el metabolismo de excreción biliar, y luego sufre un metabolismo en el hígado por el citocromo P450, isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4.

HUGO A. FERREYRA
Presidente
MEDIOS DE ENTRADA

Valeria E. Meli
Farm. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 15884
ORIENTAL FARMACEUTICA ICIBA



5848

Menos del 3% de una dosis oral administrada se recupera en la orina.

El metabolismo hepático de Bosentan genera tres metabolitos y sólo uno de ellos farmacológicamente activo. Este metabolito es excreta en forma inalterada principalmente a través de la biliar.

Bosentan es un inductor de CYP3A4 y CYP2C9 y posiblemente también del CYP2C19 y la P-glicoproteína.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Bosentan disminuyen en aproximadamente un 10%. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de bosentan aumentan alrededor de 2 veces en estos pacientes en comparación con sujetos con función renal normal. Ningún ajuste de dosis es requerido en pacientes con insuficiencia renal. No hay experiencia clínica específica en los pacientes sometidos a diálisis. Dadas las propiedades fisicoquímicas y el alto grado de unión a proteínas, bosentan no es susceptible de ser eliminado de la circulación por diálisis de forma significativa (ver Posología y forma de administración).

Pacientes con enfermedad hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) no hay cambios relevantes en la farmacocinética del medicamento. La farmacocinética de bosentan no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática clase B o C de Child-Pugh por lo que está contraindicado en esta población de pacientes.

Edad: No se han estudiado los efectos de la edad sobre la farmacocinética de Bosentan.

Pedriátricos: No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes menores de 18 años de edad.

Género: No se han estudiado los efectos del género sobre la farmacocinética de Bosentan.

Raza: No se han estudiado las diferencias farmacocinéticas debido a la raza.

CONTRAINDICACIONES

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

Embarazo:

Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductora (teratogenesis, embriotoxicidad). Los datos sobre el uso de Bosentan en mujeres embarazadas son limitados y proceden de unos pocos casos recibidos durante el

HUGO A. FERREYRA
Presidente

Dr. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 15894
ORIENTAL FARMACEUTICA ICIBA



5848

periodo de uso post-autorización. El riesgo potencial para el ser humano siendo desconocido, por lo que se debe considerar que Bosentan es potencialmente teratogéno, en el ser humano, y no se debe utilizar durante el embarazo. Las mujeres no deberán quedar embarazadas durante por lo menos 3 meses después de finalizar el tratamiento con Bosentan. Está contraindicado el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con Bosentan y durante por lo menos 3 meses después de finalizado el tratamiento. Bosentan puede neutralizar el efecto de los anticonceptivos hormonales.

ADVERTENCIAS:

La eficacia de Bosentan Oriental Farmacéutica no ha sido establecida en pacientes con hipertensión arterial pulmonar grave.

Bosentan Oriental Farmacéutica sólo deberá iniciarse si la presión arterial sistólica sistémica es superior a 85 mmHg.

Bosentan Oriental Farmacéutica no ha demostrado tener un efecto beneficioso en la cicatrización de las úlceras digitales preexistentes.

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

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

Los niveles de aminotransferasas hepáticas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y posteriormente, a intervalos mensuales durante la duración del tratamiento con Bosentan Oriental Farmacéutica. Además, los niveles de aminotransferasa deben determinarse 2 semanas después de cualquier aumento de la dosis. Si el tratamiento ha sido suspendido, la reintroducción del tratamiento con Bosentan Oriental Farmacéutica sólo deberá considerarse si los beneficios potenciales superan los posibles riesgos y si los niveles de aminotransferasa están dentro de los valores previos al tratamiento.

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

HUGO A. FERREYRA
Presidente

FARM. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 15804
ORIENTAL FARMACEUTICA SCSA



5848

Los pacientes y los médicos prescriptores deben ser conscientes de que, debido a la potencial de interacciones farmacocinéticas, Bosentan Oriental Farmacéutica puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil no deben usar anticonceptivos hormonales (Incluyendo la vía oral, inyectable, transdérmico e implantables) como único método anticonceptivo, sino que debe utilizar un método anticonceptivo adicional.

Concentración de hemoglobina:

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

Enfermedad veno-oclusiva:

Se han reportado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclina) cuando se utiliza en pacientes con enfermedad pulmonar veno-oclusiva. En consecuencia, si los signos de edema pulmonar aparecen cuando se administra Bosentan en pacientes con HAP, la posibilidad de asociarlo con enfermedad veno-oclusiva debe ser considerada.

Retención de Líquidos:

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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Bosentan es metabolizado por CYP2C9 Y CYP3A-4. La inhibición de estas enzimas puede aumentar las concentraciones en plasma de Bosentan (ver ketoconazol). Bosentan es un inductor de CYP3A4 y CYP2C9, consecuentemente las concentraciones en plasma de drogas metabolizadas por estas dos Isoenzimas disminuirá cuando Bosentan sea coadministrado.

Anticonceptivos hormonales:

Los anticonceptivos hormonales, incluyendo formas orales, transdermicas e implantables no se deben administrar conjuntamente con Bosentan. Las mujeres deben utilizar un método adicional de anticoncepción no hormonal mientras estén medicadas con Bosentan.

Ciclosporina A:


HUGO A. FARREYRA
Presidente
CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN ICIBA


Firma: VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 15884
ORIENTAL FARMACEUTICA ICIBA



5848

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

Agentes hipoglucémicos:

Tacrolimus, sirolimus:

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

Glibenclámda:

La administración simultánea de Bosentan disminuye las concentraciones plasmáticas de glibenclámda (un sustrato del CYP3A4) en un 40%, con una posible disminución significativa del efecto hipoglucemante. Las concentraciones plasmáticas de Bosentan también disminuyeron en un 19%. Además, se observó un mayor riesgo de aumento de las aminotransferasas en pacientes tratados con este tratamiento concomitante. Tanto la glibenclámda como el Bosentan inhiben el mecanismo de eliminación de sales biliares lo cual podría explicar la elevación de las aminotransferasas. En relación con esto, no debe emplearse esta combinación. No se dispone de datos de interacción farmacológica con otras sulfonilureas.

Warfarina:

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

Simvastatina:

La administración simultánea de 125 mg de Bosentan, dos veces al día, durante 5 días reduce las concentraciones plasmáticas de simvastatina (un sustrato del CYP3A4), y de su metabolito activo, el β -hidroxiácido, en un 34% y 46%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de Bosentan no se ven afectadas por la administración concomitante de simvastatina. En pacientes que usan esta

HUGO FERNÁNDEZ
Presidente

FRAN VALERIA MELI
Directora Técnica
M.N. 18884
ORIENTAL FARMACEUTICA ICIBA

combinación, debe monitorearse los niveles de colesterol con el consiguiente ajuste de la dosis en caso de ser necesario.



5848

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, produjo un descenso del 63% en el AUC de sildenafil y un aumento del 50% en el AUC de Bosentan. Se recomienda precaución en caso de administración concomitante.

Ketoconazol:

La coadministración de Ketoconazol con Bosentan 62,5 mg dos veces al día, producen un aumento en la concentración en plasma de Bosentan de aproximadamente 2 veces; no es necesario un ajuste de la dosis de Bosentan pero un aumento de sus efectos debe ser considerado.

Sin embargo, si los pacientes son metabolizadores lentos de los sustratos de la CYP2C9, puede haber un riesgo de un aumento importante en la concentración plasmática de Bosentan, que puede ocasionar efectos adversos importantes.

Digoxina:

Bosentan no ha demostrado interacciones farmacocinéticas con digoxina. Su administración conjunta no produce efectos significativos sobre niveles plasmáticos de Bosentan.

Rifampicina:

La administración en sujetos sanos durante 7 días de Bosentan 125 mg dos veces al día con rifampicina (un potente inductor de CYP2C9 y CYP3A4), redujo las concentraciones plasmáticas de Bosentan en un 58%, y la disminución podría alcanzar casi el 90%. Como resultado, es de esperarse una significativa disminución del efecto del Bosentan cuando se administra conjuntamente con rifampicina. No hay datos sobre otros inductores del CYP3A4, tales como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y la hierba de San Juan, pero su administración concomitante se espera que conduzca a la reducción de la concentración sistémica de Bosentan.

Epoprostenol:

No se han registrado interacciones farmacocinéticas entre Bosentan y Epoprostenol.

Lopinavir + Ritonavir (o Ritonavir y otros inhibidores de la proteasa):

La inhibición del transporte de proteínas mediada por absorción en los hepatocitos y del CYP3A4 producida por el Ritonavir, reduce el clearance de Bosentan. Por lo tanto, cuando se administra Bosentan de forma concomitante con Lopinavir + Ritonavir, u otras combinaciones de ritonavir e inhibidores de la proteasa, la tolerabilidad del paciente al Bosentan debe ser controlada.

HUGO A. FERNÁNDEZ
Presidente

Valeria E. Meli
P. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 16994
ORIENTAL FARMACEUTICA ICIBA



5848

La administración concomitante de bosentan durante 9,5 días, disminuyó la concentración plasmática de lopinavir y ritonavir de manera clínicamente no significativa (aproximadamente un 14% y 17%, respectivamente). Sin embargo, debido a que la inducción completa del Bosentan puede no haberse alcanzado durante este tiempo, no debe descartarse la interacción y debe realizarse un seguimiento adecuado de la terapia contra el VIH. Efectos similares se esperan con otros inhibidores de la proteasa potenciado con ritonavir.

Otros agentes antirretrovirales:

Si bien no existen recomendaciones concretas con respecto a otros agentes antirretrovirales disponibles debido a la falta de datos. Se hace hincapié en que debido a su hepatotoxicidad, la nevirapina no debe administrarse en forma conjunta con Bosentan, debido a que la toxicidad hepática puede incrementarse.

EMBARAZO: Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductora (teratogénesis, embriotoxicidad). Los datos sobre el uso de Bosentan en mujeres embarazadas son limitados. El riesgo potencial para el ser humano sigue siendo desconocido, por lo que se debe considerar que Bosentan es potencialmente teratogénico, en el ser humano, y no se debe utilizar durante el embarazo. Las mujeres no deberán quedar embarazadas durante por lo menos 3 meses después de finalizar el tratamiento con Bosentan. Está contraindicado el embarazo.

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

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

FDA Embarazo Categoría X.

Uso durante la lactancia:

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

REACCIONES ADVERSAS


HUGO C. FERRER
Presidente
COMITÉ ASesorador de la ANM


VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 16804
ORIENTAL FARMACEUTICA ICISA



5848

En estudios publicados, las reacciones adversas medicamentosas reportadas en al menos 1% de los pacientes tratados con Bosentan fueron dolor de cabeza (11,5%), edema / retención de líquidos (13,2%), resultados anormales en pruebas de función del hígado (10,9%) y anemia / descenso de hemoglobina (9,9%). El tratamiento con bosentan ha sido asociado con un aumento dosis-dependiente de las transaminasas hepáticas y disminuciones en la concentración de hemoglobina. Las reacciones adversas / efectos adversos se clasifican de acuerdo a la frecuencia en: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación órgano-sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Sangre y Sistema Linfático	Común	Anemia, disminución de la hemoglobina.
	No establecidas	Anemia o disminución de la hemoglobina que requiere transfusión de glóbulos rojos.
	Poco común	Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia.
Trastorno del Sistema Inmunológico	Común	Hipersensibilidad (Incluyendo dermatitis, prurito y rash cutáneo).
	Raras	Anafilaxia y/o angioedema.
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy Común	Dolor de cabeza.
	Común	Síncope.
Trastornos cardíacos	Común	Taquicardia.
Trastornos Vascular	Común	Embolia, hipotensión.
Trastornos Gastrointestinales	Común	Enfermedad de reflujo gastroesofágico, Diarrea.
Trastornos hepatobiliares	Muy Común	Alteraciones en las pruebas de funcionalidad hepática.
	Común	Elevaciones en los niveles de las aminotransferasas asociada a hepatitis y/o ictericia.

HUGO A. FERNÁNDEZ
FARMACIA
CARRERA 15 # 15-10000 L.L.S.S.

Valerik E. Miel
Farm. VALERIK E. MIEL
Directora Técnica
M.N. 15884
ORIENTAL FARMACEUTICA KCSA



5848

	Raras	Cirrosis hepática, falla hepática.
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo	Común	Eritema.
Trastornos generales	Muy Común	Edema y retención de líquidos.

ALTERACIONES DE LOS VALORES DE LABORATORIO

Test de la función hepática.

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

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

Test hematológicos

Hematocrito y hemoglobina.

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

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Hipertensión arterial pulmonar:

El tratamiento solo debe ser iniciado bajo supervisión de un profesional con suficiente experiencia. La dosis inicial es de 62,5 mg de Bosentan Oriental Farmaceutica dos veces al día durante 4 semanas. Luego incrementar a una dosis de mantenimiento de 125 mg dos veces al día.

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

La dosificación en pacientes con moderada insuficiencia hepática debe indicarse con precaución.

En pacientes con insuficiencia hepática grave Bosentan Oriental Farmaceutica se encuentra contraindicado.

Uso en pediatría:

No hay estudios bien definidos acerca de la dosis óptima de mantenimiento para los pacientes pediátricos de 2 años o más. Sin embargo, datos farmacocinéticos han demostrado que la concentración en plasma de Bosentan en los niños era en

HUGO A. FERREYRA
Presidente
ORIENTAL FARMACEUTICA ICISA

Valeria E. Meli
Dra. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 16804
ORIENTAL FARMACEUTICA ICISA



5848

promedio más baja que en los pacientes adultos y no se produce aumento al aumentar la dosis de Bosentan por encima de 2 mg de peso corporal / kg dos veces al día. En base a estos resultados farmacocinéticos, se puede ver que dosis más altas es poco probable que sean más eficaces, y una mayor tasa de eventos adversos pueden ser excluidos en los niños pequeños si no se aumenta la dosis. Ningún estudio clínico ha sido realizado a fin de comparar la relación eficacia/seguridad del aumento en la dosis de 2 mg/kg de peso corporal a 4 mg/kg dos veces al día en los niños. No hay experiencia clínica suficiente acerca del uso de Bosentan Oriental Farmaceutica en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad.

En caso de observarse deterioro clínico (por ejemplo, la disminución de la distancia recorrida en una prueba de caminata de 6 minutos en al menos un 10% en comparación con la medición de pre-tratamiento) a pesar del tratamiento con Bosentan durante al menos 8 semanas (dosis objetivo por lo menos durante 4 semanas), deben considerarse terapias alternativas. Sin embargo, algunos pacientes que no muestran respuesta después de 8 semanas de tratamiento con Bosentan Oriental Farmaceutica pueden responder favorablemente después de otras 4-8 semanas de tratamiento.

En el caso de empeoramiento clínico tardío (es decir, después de varios meses de tratamiento), el tratamiento debe ser reevaluado. Algunos pacientes que no responden bien a dosis de 125 mg dos veces al día de Bosentan Oriental Farmaceutica pueden mejorar ligeramente su capacidad de ejercicio cuando la dosis se aumenta a 150 mg dos veces al día. Una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio debe hacerse, teniendo en cuenta que la toxicidad hepática es dependiente de la dosis.

Esclerosis sistémica con alteración digital ulcerosa

El tratamiento solo debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de la Esclerosis sistémica.

El tratamiento con Bosentan Oriental Farmaceutica se iniciará con una dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, con posterior aumento de la dosis de mantenimiento a 125 mg dos veces al día.

La respuesta del paciente al tratamiento y la necesidad de terapia continuada deberá ser re-evaluado en forma regular. Una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio debe hacerse, teniendo en cuenta la toxicidad hepática del Bosentan.

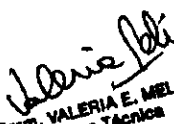
No hay datos sobre la seguridad y eficacia del uso de Bosentan Oriental Farmacéutica para esta indicación en pacientes menores de 18 años.

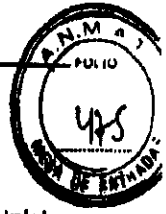
Uso en pacientes con insuficiencia renal:

No se requiere ajuste de la dosis.

Uso en ancianos:

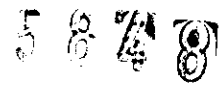

HUGO J. FERNÁNDEZ
Presidente
MEDIOS Y SERVICIOS FARMACÉUTICOS S.L.S.A.


Farm. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 18884
ORIENTAL FARMACEUTICA ICIBA



No se requiere ajuste de la dosis.

Los valores de las aminotransferasas hepáticas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y a intervalos mensuales durante el tratamiento con Bosentan Oriental Farmaceutica. Además, los valores de las amonitransferasas deben determinarse 2 semanas después de cualquier aumento de la dosis (Ver recomendaciones en caso de elevaciones ALT/AST).



Recomendaciones en caso de elevaciones de la ALT/AST:

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

ULN: Límite superior normal.

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

Reinicio del tratamiento:

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

PRESENTACIONES

Bosentan Oriental Farmacéutica se suministra como:
Envases conteniendo 30 ó 60 comprimidos recubiertos de 62,5 mg

HUGO A. FERNANDEZ
FARMACIA
CALLE DE LA UNIÓN 1111A

Valeria E. Meli
Farm. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 15804
ORIENTAL FARMACEUTICA ICBA

Envases conteniendo 30 ó 60 comprimidos recubiertos de 125 mg



5878

SOBREDOSIS

No se tiene experiencia específica acerca de sobredosis con Bosentan. La sobredosificación masiva puede provocar una hipotensión marcada que requerirá soporte cardiovascular activo.

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

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

Hospital Dr. Juan P. Garrahan: Tel (011) 4941-6191/6012.

Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel. (011) 4801-5555.

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ 4658-7777.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Seguridad en la manipulación y disposición

Los medicamentos sin usar deben devolverse al médico.

CONSERVACION

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

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

Certificado Nº

Director Técnico: Norberto Cassani- Farmacéutico

Laboratorios ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.S.A- García de Cossio 6160/62/64,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

Elaborado en:

25 de Mayo Nº 259 - Gualeguay, Provincia de Entre Ríos - Argentina

Rev. 11-2011

HUGO A. BERREYRA
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.S.A.

Jose E. Milla
FARMACÉUTICA E. MILLA
Directora Técnica
M.N. 18804
ORIENTAL FARMACEUTICA ICSA

9. PROYECTO DE ROTULO



5848

BOSENTAN ORIENTAL FARMACÉUTICA

BOSENTAN 62,5 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Bosentan monohidrato (equivalentes a Bosentan 62,5 mg)	64,5410 mg
Celulosa microcristalina	6,6090 mg
Amidón pregelatinizado	6,2500 mg
Povidona	2,5000 mg
Croscarmelosa sódica	3,4000 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,4250 mg
Estearil fumarato de sodio	0,6375 mg
Behenato de glicerilo	0,6375 mg
Opadry blanco	2,4961 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0024 mg
Óxido de hierro rojo	0,0015 mg

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto adjunto

USO

Oral

CONSERVACION

Conservar en lugar seco, entre 15°C y 30°C, en su estuche original.

PRESENTACION

Estuche contenido 30 ó 60 Comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
DE LA NACION

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO
PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA

Lote:

Vencimiento:

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

Certificado N°

Director Técnico: Norberto Cassani- Farmacéutico

HUGO FERRI
FARMACIA

Valeria E. Meli
FARM. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M. N. 15894
ORIENTAL FARMACÉUTICA ICISA

Laboratorios ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.S.A- García de Cossio 6160/6161
Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

Elaborado en:


25 de Mayo Nº 259 - Gualeguay, Provincia de Entre Rios - Argentina

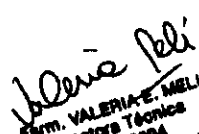
Rev. 11-2011



5848

ORIENTAL FARMACÉUTICA


HUGO A. FERRÉYRA
Gerente General
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.S.A.


Firm. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 18984
ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.S.A.

BOSENTAN ORIENTAL FARMACÉUTICA

BOSENTAN 125 mg
Comprimidos recubiertos



5848

Industria Argentina

Venta Bajo Receta.

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Bosentan monohidrato (equivalentes a Bosentan 125 mg)	129,0820 mg
Celulosa microcristalina	13,2180 mg
Almidón pregelatinizado	12,5000 mg
Povidona	5,0000 mg
Croscarmelosa sódica	6,8000 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,8500 mg
Estearil fumarato de sodio	1,2750 mg
Behenato de glicerilo	1,2750 mg
Dpadry blanco	4,992 mg
Óxido de hierro amarillo	0,0050 mg
Óxido de hierro rojo	0,0030 mg

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Ver prospecto adjunto

USO

Oral

CONSERVACION

Conservar en lugar seco, entre 15°C y 30°C, en su estuche original.

PRESENTACION

Estuche conteniendo 30 ó 60 Comprimidos recubiertos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
DE LA NACION

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER ADMINISTRADO BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN MEDIAR UNA NUEVA RECETA MÉDICA

Lote:

Vencimiento:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT)-

Certificado N°

Director Técnico: Norberto Cassani- Farmacéutico

HUGO A. FERREYRA
FARMACÉUTICO
LABORATORIO ORIENTAL FARMACÉUTICA S.R.L.

Valeria Pelli
Farm. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 15884
ORIENTAL FARMACÉUTICA S.R.L.



5848

Laboratorios ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.S.A.- García de Cossio 6160/62
Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina
Elaborado en:
25 de Mayo Nº 259 - Gualeguay, Provincia de Entre Rios - Argentina
Rev. 11-2011

ORIENTAL FARMACÉUTICA


HUGO A. FERNÁNDEZ
Presidente
LABORATORIOS ORIENTAL FARMACÉUTICA I.C.S.A.


Fern. VALERIA E. MELI
Directora Técnica
M.N. 15894
ORIENTAL FARMACEUTICA ICSA



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

"2012 - Año de homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-002035-12-0

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° ~~5848~~, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BOSENTAN ORIENTAL FARMACEUTICA

Nombre/s genérico/s: BOSENTAN

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: 25 DE MAYO N° 59, GUALEGUAY, PROVINCIA DE ENTRE RIOS - GARCIA DE COSSIO N° 6160/64, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre Comercial: BOSENTAN ORIENTAL FARMACEUTICA.

Clasificación ATC: C02KX01.



"2012 - Año de homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (HAP) PARA MEJORAR LA CAPACIDAD DE REALIZAR EJERCICIOS Y LOS SINTOMAS EN PACIENTES CLASE FUNCIONAL III DE LA OSM. SE HA DEMOSTRADO EFICACIA EN: HAP PRIMARIA (IDIOPATICA Y HEREDITARIA). HAP SECUNDARIA A LA ESCLERODERMIA SIN ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL SIGNIFICATIVA. HAP ASOCIADA CON PROBLEMAS CONGENITOS SISTEMICO CON COMPONENTE PULMONAR Y/O LA FISIOLOGIA DE EISENMENGER. TAMBIEN ESTA INDICADO PARA REDUCIR EN NUMERO DE NUEVAS ULCERAS DIGITALES EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA Y ALTERACION DIGITAL ULCEROSA ACTIVA.

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

S.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

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

Excipientes: POVIDONA 2.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 3.4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 6.609 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 6.25 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.425 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.0015 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.0024 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 0.6375 mg, BEHENATO DE GLICEROL 0.6375 mg, OPADRY BLANCO 2.4961 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

M



"2012 - Año de homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO. TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: BOSENTAN ORIENTAL FARMACEUTICA.

Clasificación ATC: C02KX01.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (HAP) PARA MEJORAR LA CAPACIDAD DE REALIZAR EJERCICIOS Y LOS SINTOMAS EN PACIENTES CLASE FUNCIONAL III DE LA OSM. SE HA DEMOSTRADO EFICACIA EN: HAP PRIMARIA (IDIOPATICA Y HEREDITARIA). HAP SECUNDARIA A LA ESCLERODERMIA SIN ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL SIGNIFICATIVA. HAP ASOCIADA CON PROBLEMAS CONGENITOS SISTEMICO CON COMPONENTE PULMONAR Y/O LA FISILOGIA DE EISENMENGER. TAMBIEN ESTA INDICADO PARA REDUCIR EN NUMERO DE NUEVAS ULCERAS DIGITALES EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA Y ALTERACION DIGITAL ULCEROSA ACTIVA.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



"2012 - Año de homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

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

Excipientes: POVIDONA 5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 6.8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 13.218 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 12.5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.85 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.003 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.005 mg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1.275 mg, BEHENATO DE GLICEROL 1.275 mg, OPADRY BLANCO 4.992 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO. TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A. el Certificado N° **56883**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **03 OCT 2012** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

5848


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