



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

DISPOSICIÓN Nº **5 8 4 9**

BUENOS AIRES, **03 OCT 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-009072-12-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LAFEDAR 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.

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

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

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

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



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

DISPOSICIÓN N° **5849**

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

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

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

5, 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.

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

Por ello;



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

DISPOSICIÓN N°

5 8 4 9

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 TRASENTAN 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 LAFEDAR 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.

5, 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



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

DISPOSICIÓN N° 5849

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.

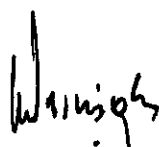
ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

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

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-009072-12-2

DISPOSICIÓN N°:

5849


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





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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

Inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

5 8 4 9

Nombre comercial: TRASENTAN

Nombre/s genérico/s: BOSENTAN

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: 25 DE MAYO Nº 259, GUALEGUAY, PROVINCIA DE ENTRE RIOS - CORONEL CHILAVERT Nº 1124/26, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - VALENTIN TORRA Nº 4800, PARANA, PROVINCIA DE ENTRE RIOS.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: TRASENTAN.

Clasificación ATC: C02KX01.

Indicación/es autorizada/s: hipertensión arterial pulmonar (hap) (grupo 1 de la OMS) en pacientes con grado funcional III a IV. Para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica (esclerodermia)

[Handwritten signature]



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

con alteración 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 MICROCRISTALINA 13.2 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 12.5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.86 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 3 mcg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 4.8 mcg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1.28 mg, BEHENATO DE GLICEROL 1.28 mg, OPADRY BLANCO YS-1-7003 5 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.

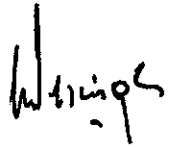
Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ DIRECTA Y DEL CALOR; HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº:

5 8 4 9


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





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

ANEXO II

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

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

5849

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

9. PROYECTO DE RÓTULO

5879

TRASENTAN
Bosentan 125 MG
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

30 comprimidos recubiertos ranurados

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto ranurado de 125 mg contiene:

Bosentan Monohidrato	129,08 mg
Croscarmelosa sódica	6,80 mg
Almidón pregelatinizado	12,50 mg
Povidona	5,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,86 mg
Celulosa Microcristalina	13,20 mg
Estearil fumarato de sodio	1,28 mg
Behenato de glicerilo	1,28 mg
Opadry Blanco YS-1-7003	5,00 mg
Oxido de hierro amarillo	4,80 µg
Oxido de hierro rojo	3,00 µg

Conservación Mantener a temperatura ambiente.


MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°
Elaborado por Laboratorio Lafedar S.A
Directo Técnico Dr. Gustavo Sein

Fecha última revisión/...../.....

Nota el mismo texto se utilizará para la presentación de 60 comprimidos recubiertos ranurados.



Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.



Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



58'4'9

8. PROYECTO DE PROSPECTO

TRASENTAN
Bosentan
Comprimidos recubiertos
Bosentan 125 mg

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto ranurado de 125 mg contiene:

Bosentan Monohidrato	129,08 mg
Croscarmelosa sódica	6,80 mg
Almidón pregelatinizado	12,50 mg
Povidona	5,00 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,86 mg
Celulosa Microcristalina	13,20 mg
Estearil fumarato de sodio	1,28 mg
Behenato de glicerilo	1,28 mg
Opadry Blanco YS-1-7003	5,00 mg
Oxido de hierro amarillo	4,80 µg
Oxido de hierro rojo	3,00 µg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:


Antihipertensivo pulmonar. Antagonista de los receptores de endotelina.
Código ATC: C02 KX01


ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

Bosentan es el primero de una nueva clase de drogas antagonistas de los receptores de endotelina. Bosentan es un antagonista dual de los receptores de la endotelina (ERA) con afinidad por los receptores de la endotelina A y B (ETA y ETb) pero con una mayor especificidad sobre los receptores ETA.

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

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


Gustavo O. Sola
Director Técnico
LAFEDAR S.A.


Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



5849

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

FARMACOCINÉTICA:

Absorción:

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

Distribución:

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

Unión proteica:

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

Biotransformación:

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

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

Vida Media:

Aproximadamente 5 horas.

Tiempo para la concentración pico:

Aproximadamente de 3 a 5 horas.

Tiempo de la concentración de estado constante:

Aproximadamente 3 a 5 días.

Eliminación:

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

Poblaciones especiales:

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

Insuficiencia hepática:

Gustavo D. Seip
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



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

5 8 4 9

Insuficiencia renal:

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

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

INDICACIONES:

Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) (Grupo 1 de la OMS) en pacientes con Grado Funcional III a IV.

Para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica (esclerodermia) con alteración digital ulcerosa activa.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Child-Pugh Clase B o C, es decir, insuficiencia hepática de moderada a grave.
- Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad.
- Empleo concomitante de ciclosporina A.
- Embarazo.
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable.
- Glyburide Un aumento del riesgo de elevación de las enzimas hepáticas fue observado en pacientes que recibieron Glyburide concomitantemente con Bosentan por ello la co-administración de Glyburide y Bosentan está contraindicada

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Función hepática:

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Gulumarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

La elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa (AST y ALT), asociada con Bosentan, es dosis-dependiente. Dicha elevación puede deberse en parte a la inhibición competitiva de la eliminación de las sales biliares de los hepatocitos, aunque otros mecanismos, que no han sido claramente establecidos, estén probablemente también involucrados en la aparición de esta alteración de la función hepática. No se descartan la acumulación de Bosentan en los hepatocitos, con la consiguiente cistolisis que puede provocar daño hepático grave, o un mecanismo inmunológico.

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

(Ver Posología y Modo de administración en caso de elevaciones de la ALT/AST, Recomendaciones de inicio de Tratamiento)

Daño hepático potencial

Elevaciones en ALT o AST en más de 3 veces ULN fueron observadas en el 11 %

de pacientes tratados con bosentan (N=658) comparado con el 2% de pacientes tratados con placebo (N=280). Un aumento de 3 veces fue observado en el 12 % de los pacientes con hipertensión pulmonar arterial (PAH) tratados con 125 mg dos veces al día y el 14 % de 70 pacientes PAH tratados con 250 mg dos veces al día. Un aumento de ocho veces fue observado en el 2% de pacientes PAH tratados con 125 mg dos veces al día y el 7% de pacientes tratados con 250 mg dos veces al día. Incremento de la bilirrubina ≥ 3 veces ULN fueron asociados con incrementos de aminotransferasas de 2 de 658 (el 0,3 %) de pacientes tratados con bosentan. La combinación de daño hepatocelular (aumentos de aminotransferasa de > 3 veces ULN) e incrementos en total de bilirrubina (>3 veces ULN) es un marcador de un potencial de serio daño hepático)

Uso en mujeres en edad fértil:

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 mensuales durante el tratamiento con Bosentan.

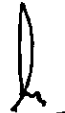
Conceptivos hormonales, incluyendo formas orales, inyectables, transdérmicas e implantes no deben ser usadas como un solo medio de anticoncepción debido a que estos no son efectivos en pacientes tratados con Bosentan.

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



Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.



Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

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 adicional para determinar la causa y necesidad de tratamiento específico.

Retención de líquidos:

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

Enfermedad pulmonar veno-oclusiva

Se han comunicado casos de edema pulmonar asociado al uso de vasodilatadores (principalmente prostaciclina) en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar. Por lo tanto, se deberá valorar la posibilidad de que exista enfermedad venooclusiva pulmonar asociada a aquellos pacientes con HAP que presenten signos de edema pulmonar durante el tratamiento con bosentan.

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD:

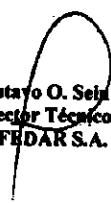
Embarazo:

Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductora (teratogénesis, embriotoxicidad). 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.

Bosentan está contraindicado en el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con Bosentan y durante por lo menos 3 meses después de finalizado el tratamiento. Bosentan puede neutralizar el efecto de los anticonceptivos hormonales. Así pues, las mujeres en edad fértil no deberán usar anticonceptivos hormonales (incluidas las formas orales, 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 reciben tratamiento con Bosentan deben ser informadas de los posibles riesgos para el feto.



Gustavo O. Sela
Director Técnico
LAFEDAR S.A.



Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

FDA Embarazo Categoría X.

Uso durante la lactancia:

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

INTERACCIONES:

Bosentan es metabolizado por CYP2C9 y 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.


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

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

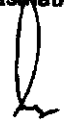
Tacrolimus, sirolimus: La administración concomitante de tacrolimus, o sirolimus, y Bosentan no ha sido estudiada en el hombre. Sin embargo, la administración concomitante de tacrolimus, o sirolimus, y Bosentan puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de Bosentan, tal como se ha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

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

Warfarina: La administración simultánea de Bosentan a dosis de 500 mg dos veces al día durante 6 días, redujo las concentraciones plasmáticas de S-



Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.



Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



5849

warfarina y de R-warfarina en un 29% y 38%, respectivamente. 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 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 β -hidroxiácido, en un 34% y 46%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de Bosentan no se vieron afectadas por la administración concomitante de simvastatina. Debe valorarse realizar un control de los niveles de colesterol con el consiguiente ajuste de la dosis.

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

Ketoconazol: Ketoconazol coadministrado con Bosentan 125 mg dos veces al día, produce 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.

Digoxina, Nimodipina y Losartan: Bosentan no ha demostrado interacciones farmacocinéticas con nimodipina, digoxina y losartán no produce efectos significativos sobre los niveles plasmáticos de Bosentan.

Rifonavir: La co-administración de Bosentan con Rifonavir en los pacientes que han estado recibiendo Rifonavir durante el menos 10 días comenzaron con bosentan 62,5 mg una vez por día o día por medio basado en la tolerancia individual.

La co-administración de Bosentan con Rifonavir. Interrumpir el empleo de Bosentan al menos 36 horas previas a la iniciación de Rifonavir. Luego de por lo menos 10 días después de la iniciación de Rifonavir, reiniciar con bosentan 62,5 mg una vez por día o día por medio basado en la tolerancia individual.

ALTERACIONES DE LOS VALORES FISIOLÓGICOS DE LABORATORIO

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

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

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

Test hematológicos. Hematocrito y hemoglobina:

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

REACCIONES ADVERSAS:

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

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

Tabla I.

Reacciones adversas ocurridas en $\geq 3\%$ de los pacientes, y con mas frecuencia en pacientes tratados con Bosentan (125 y 250 mg dos veces al día), en ensayos controlados con placebo en hipertensión arterial pulmonar				
Sistema corporal / Reacción Adversa	Placebo N = 80		Bosentan (todos) N = 165	
	No.	%	No.	%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Infección del tracto respiratorio superior	9	11%	20	12%
Nasofaringitis	6	8%	18	11%
Neumonía	1	1%	5	3%
Trastornos Cardiacos				
Edema de las extremidades inferiores	4	5%	13	8%
Palpitaciones	1	1%	8	5%
Edema	2	3%	7	4%
Trastornos gastrointestinales				
Dispepsia	-	-	7	4%
Sequedad bucal	1	1%	5	3%
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	16	20%	36	22%
Trastornos vasculares				
Rubor facial	4	5%	15	9%
Hipotensión	3	4%	11	7%

Gustavo O. Stein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

3 8 4 9

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Prurito	-	-	6	4%
Trastornos generales y en la zona de administración				
Fatiga	1	1%	6	4%
Trastornos hepatobiliares				
Función Hepática anormal	2	3%	14	8%

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

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

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

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Hipertensión arterial pulmonar:

Inicial 62,5 mg, por vía oral, dos veces al día durante 4 semanas; con posterioridad aumentar hasta la dosis de mantenimiento 125 mg 2 veces al día.

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

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

La dosificación en pacientes con moderada insuficiencia hepática debe realizarse con precaución (ver Tabla I).

En pacientes con insuficiencia hepática grave, Bosentan se encuentra contraindicado.

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Gaimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.

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

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

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

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

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

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

Gustavo D. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Gulumarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



5 8 4 9

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

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

Suspensión del tratamiento: Es limitada la experiencia con la interrupción abrupta de Bosentan. No han sido observadas pruebas para el rebote agudo. Sin embargo, para evitar el potencial deterioro clínico, la reducción de dosis gradual (62,5 mg dos veces al día durante 3 a 7 días) debería ser considerada.

Dosis pediátrica: La seguridad y eficacia no ha sido comprobada.

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

Esclerosis sistémica con afectación digital activa:

El tratamiento solo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la esclerosis sistémica. El tratamiento con Bosentan se realizará a dosis de 62,5 mg dos veces por día durante 4 semanas aumentando entonces la dosis a 125 mg dos veces al día. Los comprimidos se administran por vía oral por la mañana y por la noche, con o sin alimentos. La respuesta al tratamiento y la necesidad de terapia continua deberá ser reevaluada regularmente. Deberá realizarse una adecuada evaluación riesgo/beneficio, teniendo en cuenta la toxicidad hepática con Bosentan. No hay datos cinéticos disponibles para bosentan en niños con esta enfermedad.

SOBREDOSIFICACIÓN Y TRATAMIENTO:

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

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011)4962- 6666/2247. Hospital A. Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777 o 0-800-333-0160. Centro de Asistencia Toxicológica de la Plata, Tel.: (0221) 451-5555

PRESENTACIONES:

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Gálmarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



5840



Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos racubiertos ranurados de 125 mg.

CONSERVACIÓN: Mantener a temperatura ambiente.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Elaborado por LABORATORIOS LAFEDAR S.A

Director Técnico: Dr. Gustavo Omar Sein

Fecha de la última revisión:

Gustavo O. Sein
Director Técnico
LAFEDAR S.A.

Ricardo C. Guimarey
Representante Legal
LAFEDAR S.A.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-009072-12-2

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 5849 y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LAFEDAR 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: TRASENTAN

Nombre/s genérico/s: BOSENTAN

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: 25 DE MAYO Nº 259, GUALEGUAY, PROVINCIA DE ENTRE RIOS - CORONEL CHILAVERT Nº 1124/26, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - VALENTIN TORRA Nº 4800, PARANA, PROVINCIA DE ENTRE RIOS.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.



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

Nombre Comercial: TRASENTAN.

Clasificación ATC: C02KX01.

Indicación/es autorizada/s: hipertensión arterial pulmonar (hap) (grupo 1 de la OMS) en pacientes con grado funcional III a IV. Para la reducción del número de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica (esclerodermia) con alteración 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: PÓVIDONA 5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 6.8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 13.2 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 12.5 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.86 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 3 mcg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 4.8 mcg, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1.28 mg, BEHENATO DE GLICEROL 1.28 mg, OPADRY BLANCO YS-1-7003 5 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: PROTEGER DE LA LUZ DIRECTA Y DEL CALOR; HASTA



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

30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LAFEDAR S.A. el Certificado N° **56884**; 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°:

5849


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